

На правах рукописи

**Кузнецова Нина Александровна**

**АНИЗОМОРФОНЫ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ В  
ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ  
БОЛЬНЫХ НЕЙРОСИФИЛИСОМ**

14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2017

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

**Научный руководитель:**

заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»  
доктор медицинских наук, профессор **Шатохина Светлана Николаевна**

**Официальные оппоненты:**

заведующий клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ МО  
«Люберецкий кожно-венерологический диспансер»  
доктор медицинских наук, профессор **Ротанов Сергей Владимирович;**

преподаватель кафедры терапии неотложных состояний, куратор курса  
«Клиническая лабораторная диагностика» филиала ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова  
доктор медицинских наук, профессор **Сюч Наталия Иосифовна**

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», г. Москва

*Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15)*

*С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте: Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, <http://cardioweb.ru/>*

*Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.*

*Учёный секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор*

*И.В. Сергиенко*

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Сифилис - хроническое длительно текущее инфекционное заболевание с поражением всех органов и систем организма, включая центральную и периферическую нервную систему, способное приводить к инвалидности и летальному исходу (О.К. Лосева и соавт., 2012; А.А. Кубанова, В.А. Аковбян. 2003; Н.В. Prange, 2011).

По данным государственной статистической отчетности, после пика эпидемии сифилиса в 90-х годах XX века, в последнее десятилетие нового столетия отмечается снижение общей заболеваемости сифилисом: 1997 г. – 277,3 случая на 100 000 населения; 2009 г. - 53,3; 2014 г. – 24,6 случая на 100 000 населения (В.И. Скворцова, В.И. Стародубов, А.А. Кубанова, 2010). Одновременно происходит изменение структуры заболеваемости – снижение ранних форм сифилиса и увеличение доли скрытых и поздних форм заболевания, включая нейросифилис. Если в 1999 г. в РФ было зарегистрировано 144 случая нейросифилиса, то в 2009 г. – 872 случая, а в 2014 г. число больных сифилисом со специфическим поражением нервной системы достигло 1163 и продолжает расти (Е.П. Какорина, В.И. Стародубов, А.А. Кубанова, 2015).

Некоторые авторы считают, что бледная трепонема уже в первые дни после заражения обнаруживается в ЦНС, и инвазия трепонем в ЦНС происходит во всех случаях заболевания сифилисом (Е.В. Соколовский, Т.В. Красносельских, 2001). По мнению ряда исследователей, трепонема проникает через гематоэнцефалический барьер уже на стадии гематогенной диссеминации и далее возможны как быстрая элиминация возбудителя, так и транзиторный сифилитический менингит или стойкое поражение мозговых оболочек (С. М. Марга, 2009, А.М. Лукьянов, 2009). Одним из факторов развития нейросифилиса, особенно поздних его форм, является неполноценное лечение ранних форм сифилиса, включая широкое применение дюрантных препаратов, не способных создать трепонемоцидную концентрацию антибиотика в спинномозговой жидкости (О.В. Залевская и соавт., 2010).

## **Степень разработанности темы**

На сегодняшний день диагностика нейросифилиса вызывает значительные трудности. Такая ситуация объясняется тем, что произошедшие в течение столетия изменения окружающей среды и широкое использование антибактериальных препаратов значительно изменили иммунный ответ организма на внедрение бледной трепонемы. Так, показатели общеклинического исследования (концентрация белка, количество клеточных элементов) спинномозговой жидкости (СМЖ) больных сифилисом в большинстве случаев не выходят за пределы референтных значений, нетрепонемный тест остается отрицательным, и только трепонемные тесты становятся положительными, так что установление окончательного диагноза нейросифилиса вызывает значительные трудности (Tholance Y. et al., 2008). В такой ситуации только опыт клинициста является решающим в постановке диагноза. Такая же проблема существует и в оценке эффективности лечения больных нейросифилисом. Мнения специалистов о необходимости продолжения курса специфической терапии у этих больных часто расходятся.

Появление новой диагностической технологии исследования структур неклеточной ткани организма («Литос-система»), т.е. твёрдофазных структур биологических жидкостей, открыло широкие перспективы в клинической медицине. Новая технология позволяет выявлять патологический процесс на самых ранних этапах его развития, проводить мониторинг больного, быстро оценивать эффективность проводимой терапии и своевременно осуществлять коррекцию по ходу курса лечения.

В связи с тем, что до настоящего времени ни в одном из исследований не изучались структуры СМЖ больных нейросифилисом, то в качестве перспективы получения новой диагностической информации по проблеме диагностики нейросифилиса нами были определены цель и задачи настоящего исследования.

## **Цель исследования**

Разработать критерии диагностики нейросифилиса и оценки эффективности терапии больных на основе изучения твердофазных структур спинномозговой жидкости.

### **Задачи исследования:**

1. Определить значение новой технологии – морфологии биологических жидкостей в диагностике нейросифилиса по твёрдофазным структурам спинномозговой жидкости;
2. Выявить морфологические особенности анизоморфонов спинномозговой жидкости у больных разными формами нейросифилиса;
3. Сопоставить результаты серологических исследований с данными морфологического исследования спинномозговой жидкости больных нейросифилисом;
4. Определить возможности новой технологии в дифференциальной диагностике менингитов сифилитического и бактериального генеза;
5. Установить морфологические критерии структур спинномозговой жидкости для определения эффективности лечения больных нейросифилисом в динамике наблюдения.

### **Научная новизна исследования**

Впервые при изучении твёрдофазных структур системной и локальной организации СМЖ больных разными формами нейросифилиса:

- дано описание состава анизоморфонов СМЖ больных нейросифилисом;
- определены морфологические особенности анизоморфонов СМЖ, свойственные ранней и поздней формам нейросифилиса;
- установлены критерии эффективности терапии больных нейросифилисом на основе динамики структуры анизоморфонов СМЖ;

Оригинальность проведенных исследований подтверждена патентом РФ № 2554765 от 01 июня 2015 г. «Способ диагностики нейросифилиса».

### **Теоретическая и практическая значимость**

Установлено, что твердофазные структуры систем «липид-белок» СМЖ характеризуют степень деструктивных процессов, происходящих в ЦНС больных с разными формами нейросифилиса. Установлены морфологические признаки ранних и поздних форм нейросифилиса, а также показатели санации ЦНС у людей с сифилисом в анамнезе. Разработанный способ диагностики разных форм нейросифилиса ориентирует лечащего врача на оптимальный вид лечения и позволяет оценить его эффективность на этапах проводимой терапии.

## **Методология и методы диссертационного исследования**

Проанализирована отечественная и зарубежная литература по теме работы, предложены цель и задачи исследования, использованы клиничко-лабораторные и специальные методы исследований, создана электронная база твёрдофазных структур (фаций и анизоморфонов) СМЖ больных сифилисом без поражения нервной системы и больных нейросифилисом, полученные результаты систематизированы и статистически обработаны, сделаны выводы и даны практические рекомендации.

Больным сифилисом (без признаков поражения ЦНС), с верифицированным диагнозом ранних и поздних форм нейросифилиса, а также с подозрением на нейросифилис проводили стандартное обследование, включающее: анализ жалоб, сбор анамнеза, клинический осмотр с применением стандартных клиничко-лабораторных методов исследования, в том числе исследование ликвора – общеклинический анализ, нетрепонемный и трепонемные тесты; у обследуемых собирали СМЖ для получения структур твердой фазы методом клиновидной и краевой дегидратации биологических жидкостей; определяли состав химических элементов в зонах фаций СМЖ с помощью рентгеноспектрального микроанализа (РСМА).

В основу диссертационного исследования положена новая диагностическая технология «Морфологический анализ биологических жидкостей (Литос-система)», разработанная в России и разрешенная к клиническому применению Федеральной службой в сфере здравоохранения и социального развития (Разрешение ФС № 2009/155 от 15.06.2009 г.).

Основой исследования СМЖ являлись метод краевой и метод клиновидной дегидратации, с помощью которых информационное содержание жидкостной среды переводится в твердофазное состояние в виде системных и локальных структур. Для последующего извлечения диагностической информации из твердофазного объекта СМЖ использовали различные способы световой микроскопии и РСМА.

Проведение исследований одобрено этическим комитетом ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

## **Личный вклад автора**

Был проведен анализ и обобщение данных тематической литературы и показана актуальность диссертационной темы; проанализированы истории болезни больных сифилисом и нейросифилисом; проведены

общеклиническое и серологические исследования СМЖ, постановка клиновидной и краевой дегидратации СМЖ, исследованы морфология фаций и анизоморфонов СМЖ; самостоятельно (при консультативном участии руководителя) осуществлялся анализ полученных фактических данных, определялись основные элементы новизны работы, проводился статистический анализ достоверности полученных результатов; выполнено оформление диссертационной работы (в т.ч. сформулированы основные положения диссертации, выводы, предложения для практического здравоохранения).

### **Статистическая обработка результатов исследования**

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью стандартных пакетов MS Excel 2010 и Statistica 10. Вычислялась средняя арифметическая ( $M$ ), ошибка средней ( $m$ ), критерий Стьюдента при известном числе наблюдений ( $t$ ). Отличия считались достоверными при уровне значимости  $P < 0,05$ .

Диагностическую чувствительность (ДЧ) различных тестов при исследовании СМЖ определяли по теореме Байеса (Меньшиков В.В., 1982).

Статистическую обработку результатов измерения концентрации химических элементов методом РСМА проводили с применением системы LinK QX2000 фирмы Link Analytical Limited (Англия). Система состоит из спектрометра энергетической дисперсии и ЭВМ, имеющей программное обеспечение для ведения анализа и расчета концентраций элементов с учетом поправок ZAF.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Структуры твёрдой фазы СМЖ, получаемые методом краевой дегидратации (анизоморфоны) позволяют диагностировать раннюю и позднюю формы нейросифилиса у больных сифилисом и характеризуют степень выраженности деструктивного процесса в ЦНС.

2. Структуры твёрдой фазы СМЖ, получаемые методом клиновидной дегидратации, позволяют провести дифференциальную диагностику между менингитами сифилитического и бактериального генеза.

3. Исчезновение в СМЖ анизоморфонов деструктивного процесса и замещение их на физиологические структуры в процессе лечения больных нейросифилисом является объективным критерием эффективности проводимой терапии.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных данных обусловлена однородностью выборки групп больных, применением адекватных методов описательной статистики, методов доказательной медицины, процентного соотношения, а также согласованностью с результатами опубликованных ранее исследований.

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них три научные статьи – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Получен патент РФ № 2554765 «Способ диагностики нейросифилиса» от 01 июня 2015 г.

Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции в рамках Программы V образовательного курса: «ИППП и репродуктивное здоровье» междисциплинарной образовательной школы «Герпетическая инфекция. Генитальный герпес и другие ИППП» (Москва, 2013); на научно-практическом семинаре «Актуальные вопросы инфекций, передающиеся преимущественно половым путем» (Нишневартовск, 2014 г), на научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике и лечении инфекций, передаваемых половым путем» в рамках V Московского форума «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» (Москва, 2015); на научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической лабораторной диагностики» (Москва, 2015г.); на III Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины в современных условиях» (Санкт-Петербург, 2016); на заседании постоянно действующего семинара дерматовенерологической службы Московской области (Москва, 2016).

## **Внедрение в практику**

Результаты работы внедрены в клиническую практику ГБУЗ МО «Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер», ГАУЗ «Подольский кожно-венерологический диспансер», ГАУЗ «Сергиево-Посадский кожно-венерологический диспансер», а также используются для обучения врачей на кафедре клинической лабораторной диагностики ФУВ МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского (Программа непрерывного медицинского образования).



## **Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ учреждения**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика. Исследование выполнено в рамках НИР кафедры клинической лабораторной диагностики ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского – научного направления «Разработка новых медицинских технологий, направленных на совершенствование профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний различного генеза, оптимизация организационно-методических мероприятий и повышение эффективности специализированной терапевтической помощи жителям Московской области» – 01.2.007 04276 (3.4.).

### **Объем и структура работы**

Диссертационная работа изложена на 115 стр. машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 107 отечественных и 47 иностранных источников, списков сокращений и терминов. Работа иллюстрирована 29 рисунками и 15 таблицами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Характеристика обследованных пациентов**

Обследовано 160 пациентов, получавших в предыдущие годы лечение по поводу ранних форм сифилиса (ранний скрытый, первичный, вторичный рецидивный), что и являлось критериями включения в исследование. Среди них было 104 мужчин в возрасте от 21 до 77 лет и 56 женщин в возрасте от 26 до 62 лет.

Все больные были разделены на четыре группы:

1 группа – 19 больных с установленным диагнозом «Ранний асимптомный нейросифилис» и резкоположительными специфическими серологическими показателями в сыворотке крови и СМЖ.

2 группа – 34 больных с установленным диагнозом «Менинговаскулярный нейросифилис» с резкоположительными и положительными серологическими показателями в сыворотке крови и положительными/слабоположительными показателями в СМЖ как нетрепонемного, так и трепонемных тестов.

3 группа – 26 больных с сомнительным диагнозом нейросифилиса, положительными серологическими показателями в сыворотке крови и слабоположительными значениями трепонемных тестов в СМЖ при отрицательном VDRL-тесте.

4 группа – 81 больной, которым диагноз нейросифилиса не был выставлен при положительных серологических показателях в сыворотке крови и отрицательных значениях нетрепонемного и трепонемных тестов в СМЖ.

Диагноз нейросифилиса больным устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, клинического осмотра, результатов лабораторных исследований.

В группу сравнения включены 25 пациентов неврологического и нейрохирургического стационара ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского» с менингитом бактериального генеза, подтвержденного результатами бактериологического исследования, при отрицательных серологических показателях на сифилис в сыворотке крови и СМЖ. Критериями включения больных в исследование являлись: отсутствие сифилиса в анамнезе, согласие пациента на участие в исследовании.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

***Результаты исследования СМЖ больных с верифицированным диагнозом нейросифилиса.*** У 19 больных **ранним асимптомным нейросифилисом**, несмотря на небольшие отклонения в СМЖ концентрации общего белка от показателей нормы у 1 (5,3%) больного и при выявлении цитоза только у 3 (15,8%) больных, постановка диагноза сомнений не вызывала за счёт положительных результатов трепонемных и нетрепонемного тестов.

Состав анизоморфонов СМЖ больных **ранним асимптомным нейросифилисом** показал, что в физиологических структурах (сферолит, дендрит) всех обследуемых (100%) обнаруживались своеобразные аморфные овалы из белково-липидных структур, число которых не превышало двузначной цифры (рис. 1). Аморфные овалы мы расценили в качестве морфологического маркёра деструктивного процесса, так как одно из физиологических значений ликвора как раз и состоит в экскреции метаболитов для предупреждения их скопления в мозге.

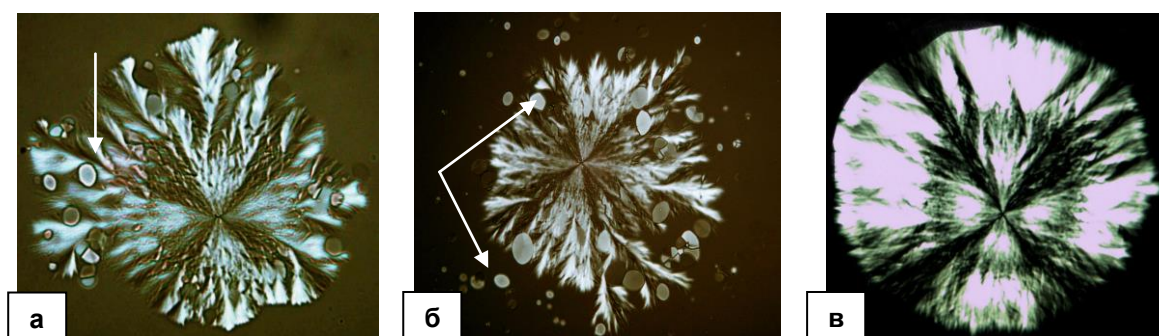


Рис. 1. Анизоморфны СМЖ больных ранним асимптомным нейросифилисом: а, б - аморфные овалы (стрелки); в – в норме (для сравнения). Ув. 200. Микроскопия в поляризованном свете

В таблице 1 представлены результаты оценки диагностической чувствительности тестов (маркёров) СМЖ у больных ранним асимптомным нейросифилисом. У этих больных только положительный VDRL-тест и морфологический маркер деструкции показали 100%-ную диагностическую чувствительность.

Таблица 1.

Диагностическая чувствительность тестов (маркёров) СМЖ у больных ранним асимптомным нейросифилисом

Число больных	Результат исследований СМЖ	Число ИП*	Диагностическая чувствительность
n=19	Положит. VDRL-тест	19	19/19 x100 =100,0%
	Цитоз	3	3/19 x100 = 15,8%
	Протеинархия	1	1/19 x100 = 5,3%
	Маркёр деструкции (изолированные аморфные овалы)	19	19/19 x100 = 100,0%

\* истинно положительный результат

В зависимости от расположения аморфных овалов больные ранним асимптомным нейросифилисом были разделены на две подгруппы:

- первая (11 больных) – с наличием единичных аморфных овалов только внутри части физиологических структур (рис. 1а), у которых давность заражения сифилисом составила менее трех лет;

- вторая (8 больных) – с наличием аморфных овалов не только внутри физиологической структуры, но и в ближайшем её окружении (рис. 1б), у которых давность заражения сифилисом составила от трёх до пяти лет.

Расширение границ расположения аморфных овалов у больных второй подгруппы характеризует нарастание продуктов деградации в ЦНС, вызванное более длительным нахождением бледной трепонемы в тканях головного мозга.

Сопоставление серологических результатов СМЖ по морфологически выделенным подгруппам показало, что у части больных второй подгруппы длительность течения заболевания отразилась более высокими показателями нетрепонемного теста и значениями РПГА и ИФА-IgG (КП) ( $P < 0,05$ ). Таким образом, метод краевой дегидратации СМЖ позволяет диагностировать раннюю форму нейросифилиса и срок давности течения патологического процесса в ЦНС, вызванный бледной трепонемой.

Результаты серологических исследований СМЖ у **больных менингovasкулярным нейросифилисом** показали, что при позитивных трепонемных тестах положительный нетрепонемный тест VDRL отмечался лишь у 10 больных (29%), что характеризует его недостаточную чувствительность. Общеклинические показатели СМЖ в большинстве случаев не отражали патологический процесс, происходящий в ЦНС.

При исследовании СМЖ методом краевой дегидратации у всех 34 больных с установленным диагнозом менингovasкулярного нейросифилиса морфологическая картина была представлена большим разнообразием анизоморфонов (рис. 2).

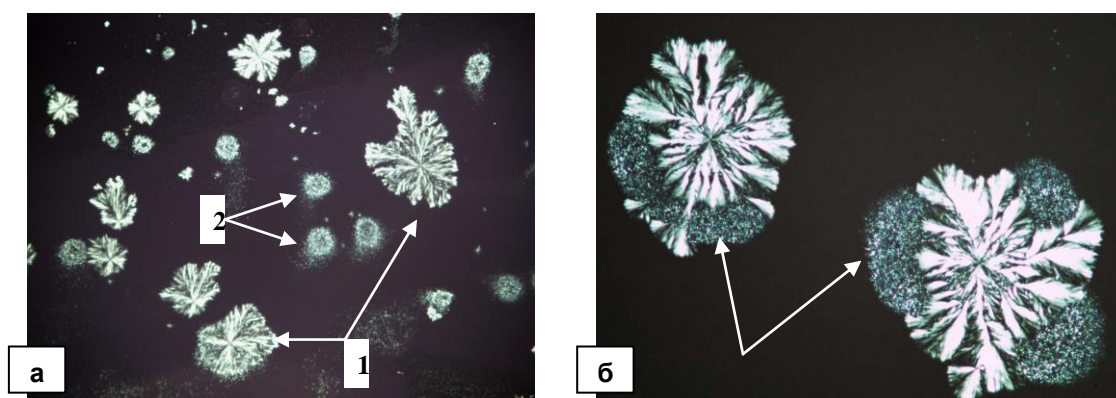


Рис. 2. Анизоморфоны спинномозговой жидкости больных менингovasкулярным нейросифилисом: а – дендриты (1), шары из аморфных овалов (2), ув. 50; б – шары из аморфных овалов (стрелки) в дендритах - «хамстер-эффект», ув. 200. Микроскопия в поляризованном свете

Наибольшее количество составляли шары, сформированные аморфными овалами по принципу стяжки; дендриты с частичной или полной импрегнацией в них шаров («хамстер-эффект»); множество отдельно

лежащих аморфных овалов, реже - в небольших скоплениях. Такая картина свидетельствовала о выраженных деструктивных процессах в ЦНС.

В таблице 2 представлены сравнительные результаты оценки диагностической чувствительности тестов (маркёров) СМЖ у больных менингovasкулярным нейросифилисом.

Таблица 2.

Диагностическая чувствительность тестов (маркёров) СМЖ у больных менингovasкулярным нейросифилисом

Число больных	Результат исследований СМЖ	Число ИП*	Диагностическая чувствительность
n=34	Положит. VDRL-тест	10	$10/34 \times 100 = 29,4\%$
	Цитоз	7	$7/34 \times 100 = 20,6\%$
	Протеинархия	3	$3/34 \times 100 = 8,8\%$
	Маркёр деструкции (шары, «хамстер-эффект»)	34	$34/34 \times 100 = 100,0\%$

\* истинно положительный результат

Таким образом, только один из сравниваемых тестов (табл. 2), а именно, морфологический маркер выраженной деструкции, характерный для менингovasкулярного нейросифилиса, показал 100%-ную диагностическую чувствительность.

**Результаты исследования больных с подозрением на нейросифилис.** В этой группе больных (n=26) только диапазон значений ИФА-IgM в сыворотке крови больных составлял от отрицательного до положительного (КП=5,8), что указывало на давность заболевания (более 1 года) или способность вырабатывать антитела к бледной трепонеме, возможно, в ответ на активацию специфического процесса. Все другие тесты (РПР, РПГА, РИФ 200 и абс, ИФА-IgG, ИФА-IgM+IgG) на сифилис были положительными. У этих же больных определялись слабоположительные или положительные результаты трепонемных тестов в СМЖ. При этом нетрепонемный VDRL-тест у всех больных был отрицательным, концентрация общего белка и количество клеточных элементов в СМЖ - в пределах референтных значений, что свидетельствовало об отсутствии заболевания.

Однако состав анизоморфонов СМЖ у 24 (92%) из 26 больных с подозрением на нейросифилис был идентичен морфологической картине больных менингovasкулярным нейросифилисом: шары из аморфных овалов, сферолиты и дендриты с частичной или полной импрегнацией в них шаров в

виде «хамстер-эффекта», множество скоплений или отдельно лежащих аморфных овалов. Этим больным было назначено дополнительное специфическое лечение.

У двух больных из этой группы морфологические признаки деструктивного процесса в СМЖ отсутствовали, что позволило дерматовенерологу снять подозрение на нейросифилис и назначить клинико-серологический контроль без проведения дополнительного специфического лечения.

***Результаты исследования больных с отсутствием нейросифилиса.*** В этой группе больных (n=81) с положительными результатами трепонемных и нетрепонемных тестов в сыворотке крови и отрицательными при исследовании СМЖ, у 78 (96,3%) из них определялись анизоморфоны, отличающиеся от состава анизоморфонов больных нейросифилисом.

Они были представлены в виде компактных сферолитов и дендритов с включением дочерних структур или с вторичным ростом по периферии; структурами-чешуйками разных размеров с округлыми изотропными дефектами по центру или в других локусах; дендритами без включений, в разветвлении которых могли встречаться структуры-чешуйки (рис. 3).

Аморфные овалы, зернистые шары, «хамстер-эффект» у этих пациентов не определялись, поэтому выявленные структуры трактовались нами как варианты нормы. У трёх пациентов (3,7%) структуры общего фона были расценены как варианты нормы, однако из пяти исследованных аналитических ячеек у каждого из них были обнаружены единичные поля (1-3) с морфологической картиной менинговаскулярного нейросифилиса, в которых выявлялись аморфные овалы, шары, полный или неполный «хамстер-эффект», что указывало на высокий риск развития нейросифилиса. Этим пациентам была назначена соответствующая терапия с последующим клинико-серологическим контролем.

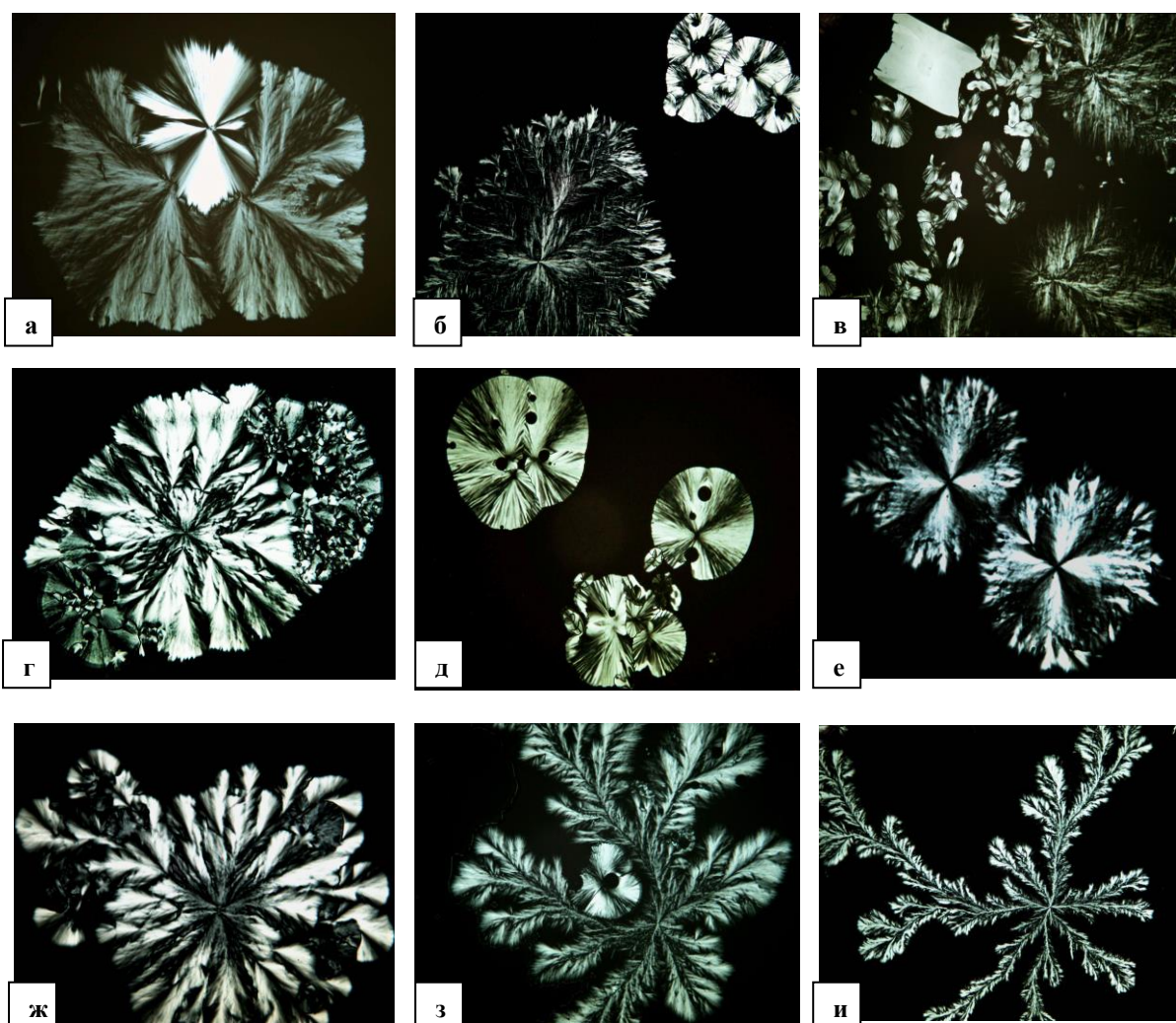


Рис. 3. Анизоморфоны спинномозговой жидкости больных сифилисом в анамнезе при отсутствии нейросифилиса: а – д - варианты переходных форм к физиологическим сферолитам (е); ж, з - варианты переходных форм к физиологическим дендритам (и). Ув. 200. Микроскопия в поляризованном свете

До настоящего времени критериями эффективности лечения больных нейросифилисом являются снижение позитивности или негативация серологических реакций в сыворотке крови и СМЖ, а также сдвиг к норме общеклинических показателей СМЖ. Вместе с тем, около трети случаев исследований ликвора на нейросифилис остаются сомнительными по показателям трепонемных и нетрепонемных тестов и не позволяют с уверенностью свидетельствовать о санации ЦНС.

В динамике лечения были обследованы 27 больных менингovasкулярным нейросифилисом. Установлено, что после двух курсов специфического лечения в сыворотке крови всех больных при сохранении позитивности РПР-теста наблюдалось падение титров в четыре раза и более, что

свидетельствовало об эффективности проведенной терапии. Трепонемные тесты сыворотки крови (РПГА, РИФ 200 и абс, ИФА-IgG, ИФА-IgM+IgG) оставались положительными, без выраженной динамики.

В СМЖ этих больных отмечалось снижение позитивности результатов нетрепонемного (VDRL) и трепонемных (РПГА, ИФА-IgG) тестов и переход к физиологическим значениям общеклинических показателей, что указывало на санацию ЦНС. Слабоположительный VDRL-тест (2+) сохранился лишь у двух больных. Следует отметить, что у одного больного при отрицательном VDRL-тесте была незначительно повышена концентрация общего белка, а у другого больного отмечено небольшое превышение количества клеточных элементов (табл. 3).

Таблица 3.

Результаты трепонемных и нетрепонемного тестов спинномозговой жидкости больных менинговаскулярным нейросифилисом в динамике после курсов специфического лечения

Число больных	Диапазон значений					
	Трепонемные и нетрепонемный тесты				Общеклиническое исследование	
	VDRL	РПГА	РИФц	ИФА-IgG	Общий белок (г/л) (реф. знач. 0,15-0,45)	Количество клеток (10 <sup>6</sup> /л) (реф. знач. 3-5)
n = 27	отриц (n=17)  от 2+ до 3+ 1/2 (n=10)	от 4+ 1/160 до 4+ 1/5120	от 3+ до 4+	от 7,9 до 12,1	от 0,49 до 0,58 (n=3)  от 0,15 до 0,32 (n=24)	от 20 до 250 (n=7)  от 3 до 5 (n=20)
через 6 мес. после первого курса специфич. лечения	отриц (n=21)  2+ (n=6)	от 4+ 1/160 до 4+ 1/1280	от 3+ до 4+	от 4,9 до 8,5	0,54 (n=1)  от 0,12 до 0,35 (n=26)	от 15 до 54 (n=4)  от 3 до 4 (n=23)
через 6 мес. после второго курса специфич. лечения	отриц (n=25)  2+ (n=2)	от 3+ 1/80 до 4+ 1/640	от 3+ до 4+	от 4,5 до 7,2	0,56 (n=1)  от 0,07 до 0,21 (n=26)	8 (n=1)  от 3 до 4 (n=26)



Следует отметить, что только после второго курса лечения по схеме нейросифилиса у всех 27 больных отмечали положительные сдвиги в клинической картине заболевания (восстановление речи, улучшение памяти, исчезновение головной боли и головокружения, улучшение общего состояния). Положительные изменения структур СМЖ в виде замещения деструктивных анизоморфонов физиологическими наблюдали также у всех 27 больных с менингovasкулярным нейросифилисом только после второго курса специфического лечения.

При этом трансформация анизоморфонов СМЖ в результате эффективной терапии у обследованных больных происходила по двум основным закономерностям:

1) замещение «хамстер-эффекта» после первого курса лечения на «рассыпной» или «замурованный» дендрит и после окончания второго курса - в «освобожденный» дендрит (т.е. без включений шаров и аморфных овалов) или в формирующийся сферолит;

2) переход от шаров из аморфных овалов в цельные кристаллические структуры «чешуйки» и анизоморфоны нормы.

В целом, картина анизоморфонов была идентичной составу анизоморфонов пациентов с сифилисом в анамнезе, но с отсутствием нейросифилиса (см рис. 3).

Для решения вопроса **дифференциальной диагностики менингитов сифилитического и бактериального генеза** был использован метод клиновидной дегидратации СМЖ. Изучена морфологическая картина фаций СМЖ двух групп больных: первая – 27 больных сифилитическим менингитом (сочетанная форма с менингovasкулярным сифилисом); вторая - 25 больных менингитом бактериального происхождения с отрицательными серологическими тестами на сифилис в сыворотке крови.

Изучение особенностей системной организации фаций СМЖ больных с бактериальным инфекционным процессом в ткани головного мозга позволили выявить отличия от системной организации фаций СМЖ больных нейросифилисом (рис. 4).

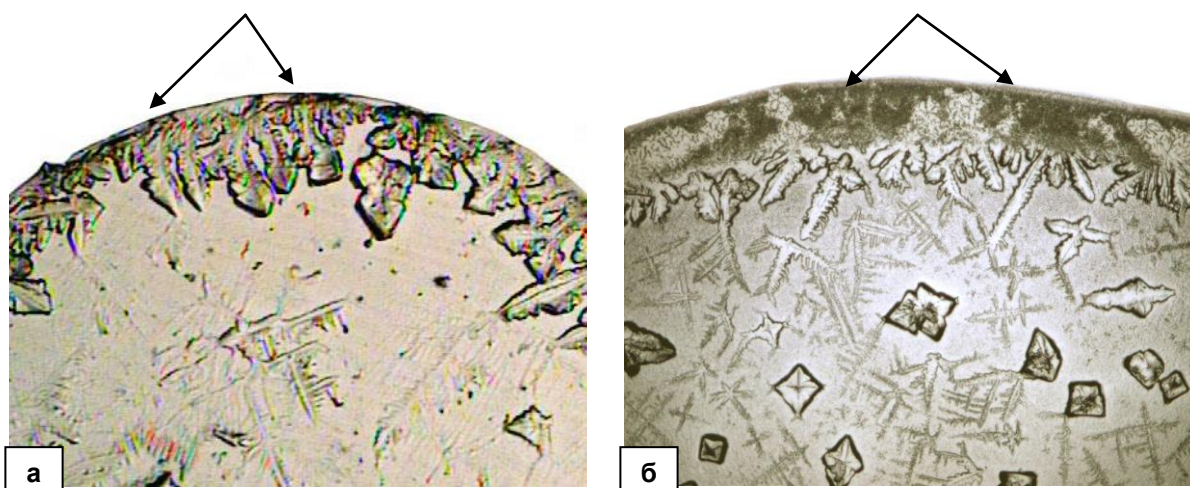


Рис. 4. Фрагменты фаций спинномозговой жидкости. Вид краевой зоны: а – биокристаллические структуры при сифилитическом менингите (стрелки); б – скопления продуктов жизнедеятельности микроорганизмов при менингите бактериального происхождения (стрелки). Ув. 40

В начальной стадии острой фазы менингита бактериального генеза в краевой зоне фации СМЖ всех больных определялись пигментированные массы точечных включений, являющихся скоплением продуктов жизнедеятельности патогенных бактерий (рис. 4б). Только в процессе терапии и улучшении состояния больных объем пигментированных масс в краевой зоне фаций СМЖ становился меньше, а кристаллы солей имели направленность к заполнению всей краевой зоны. Такие признаки отсутствовали у всех больных нейросифилисом, краевая зона фаций СМЖ которых была заполнена кристаллами солей (рис. 4а). То есть биокристаллические структуры, формирующиеся в краевой зоне фаций СМЖ всех больных менингитами сифилитического генеза, свидетельствовали о выраженной защитной биоминерализации, т.е. способности к переводу органической составляющей в инертные органо-минеральные агрегаты.

Данный факт объясняется проведением у больных нейросифилисом специфического лечения, состоятельностью общей реактивности организма и длительностью патологического процесса, в течение которого феномен биоминерализации активировался в качестве защитно-приспособительного процесса.

Определение процентного содержания спектра химических элементов в фациях СМЖ сравниваемых групп больных методом рентгеноспектрального микроанализа, показало, что содержание серы в краевой зоне фации СМЖ больных менингитами бактериального генеза более чем в 10 раз превышало этот показатель по сравнению с больными менингитами сифилитического

генеза. Высокое содержание серы свидетельствовало о продуктах распада органической субстанции, т.е. о свободном детрите, который еще не был переведен в инертные органо-минеральные агрегаты, что подтверждает особенности морфологической картины фации СМЖ больных менингитом бактериального генеза до начала терапии.

Таким образом, развитие защитной реакции на патогенную микрофлору со стороны ЦНС вызывает воспаление в мягких оболочках головного и спинного мозга. Токсичные продукты мигрировавших лейкоцитов, фагоцитированные частицы и продукты гуморального иммунитета усугубляют повреждение фосфолипидных мембран клеток, что вызывает микроваскулярные нарушения и повреждение гематоэнцефалического барьера. Все эти патологические субстраты, представляющие собой системы «липид-вода», «липид-белок-вода», поступают в СМЖ. В процессе краевой дегидратации из них формируются особые структуры, которые нам удалось впервые наблюдать при морфологическом исследовании СМЖ с помощью диагностической технологии «Литос-система». При этом продукты деструкции тканей, присутствующие в ликворе, формируют кристалло-аморфные образования в результате стяжения сходных структур по принципу тропности. Эти самоорганизующиеся образования в виде аморфных овалов, шаров указывают на активные деструктивные процессы в тканях ЦНС.

## **ВЫВОДЫ**

1. Морфологический анализ твёрдофазных структур спинномозговой жидкости даёт важные диагностические критерии ранних и поздних форм нейросифилиса, вызванного внедрением бледной трепонемы в центральную нервную систему больного, а также эффективности проводимой терапии.

2. Анизоморфоны спинномозговой жидкости больных нейросифилисом в виде аморфных овалов являются структурами, указывающими на степень выраженности деструктивного процесса в центральной нервной системе. По расположению, количеству и трансформации анизоморфонов в ограниченные образования можно диагностировать: ранний асимптомный нейросифилис (менее трех лет после заражения сифилисом); ранний асимптомный нейросифилис (3-5 лет после заражения сифилисом); менинговаскулярный нейросифилис.

3. Сопоставление результатов серологических исследований в спинномозговой жидкости больных с сифилисом в анамнезе показало, что:

- при положительных значениях нетрепонемного и трепонемных тестов у больных с клинически установленным нейросифилисом в 100% случаев определялся состав анизоморфонов спинномозговой жидкости, характерный для деструктивного процесса в ЦНС;

- при слабоположительных значениях трепонемных тестов и отрицательном VDRL-тесте у 26 больных состав анизоморфонов, соответствующих деструктивному процессу в ЦНС, выявлен у 24 (92 %) больных, которым было назначено дополнительное специфическое лечение.

4. Установлено, что анизоморфоны спинномозговой жидкости больных нейросифилисом не являются специфичными для данного заболевания и идентичны по составу таковым при бактериальном инфицировании центральной нервной системы.

5. Дифференциальная диагностика менингита сифилитического и бактериального генеза достигается применением метода клиновидной дегидратации. Наличие в краевой зоне фации спинномозговой жидкости скоплений продуктов жизнедеятельности микроорганизмов до начала лечения является признаком менингита бактериального происхождения, в то время как у всех больных менингитом сифилитического генеза органическая составляющая полностью переведена в инертные органо-минеральные агрегаты и представлена в краевой зоне кристаллами солей.

6. Морфологическим критерием эффективности лечения больных нейросифилисом является исчезновение в спинномозговой жидкости анизоморфонов деструктивного процесса и замещение их физиологическими структурами.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

На основании полученных результатов исследования предложено в клиничко-диагностических лабораториях кожно-венерологических диспансеров использовать диагностическую технологию «Литос-Система» при исследовании спинномозговой жидкости в качестве:

- дополнительного диагностического теста для определения ранних и поздних форм нейросифилиса при сомнительных результатах серологических тестов;

- профилактического мониторинга больных сифилисом в анамнезе с целью оценки санации организма для предотвращения развития нейросифилиса;

- оценки эффективности лечения больных после каждого курса проведенной специфической терапии по нейросифилису;

- дифференциальной диагностики менингитов бактериального и сифилитического генеза.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИСЕРТАЦИИ**

#### **Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК**

#### **Минобрнауки**

1. Шатохина, С.Н. Новые критерии диагностики нейросифилиса по структурам спинномозговой жидкости / С.Н. Шатохина, Л.Б. Важбин, Н.А. Кузнецова // Практическая медицина. – 2014. - № 8(84). – С. 36-38.
2. Шатохина, С.Н. Особенности структур спинномозговой жидкости при позднем нейросифилисе – спинной сухотке / С.Н. Шатохина, Н.А. Кузнецова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. - № 10. – С. 113-115.
3. Шатохина, С.Н. Структуры спинномозговой жидкости в диагностике и оценке эффективности лечения больных нейросифилисом / С.Н. Шатохина, Н.А. Кузнецова // Альманах клинической медицины. – 2016. - № 44(3). – С. 345-349.

#### **ПУБЛИКАЦИИ В ДРУГИХ ИЗДАНИЯХ**

4. Кузнецова, Н.А. Анизоморфоны спинномозговой жидкости у больных разными формами нейросифилиса / Н.А. Кузнецова, С.Н. Шатохина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. - № 9 (59). - С. 82.
5. Важбин, Л.Б. Клинико-лабораторные признаки спинной сухотки (клинический пример) / Л.Б. Важбин, С.Н. Шатохина, Н.А. Кузнецова, О.В. Залевская, В.М. Юдакова // Сборник «Научно-практических работ сотрудников Московского областного клинического кожно-венерологического диспансера, посвященный 75-летию со дня основания учреждения». – Москва, 2014. – С. 118-121.
6. Шатохина, С.Н. Морфологические критерии оценки эффективности лечения больных нейросифилисом / С.Н. Шатохина, Л.Б. Важбин, Н.А. Кузнецова // Сборник «Научно-практических работ сотрудников Московского областного клинического кожно-венерологического диспансера, посвященный 75-летию со дня основания учреждения». – Москва, 2014. – С.134-135.
7. Кузнецова, Н.А. Критерии диагностики и оценки эффективности лечения больных нейросифилисом / Н.А. Кузнецова, Л.Б. Важбин, С.Н. Шатохина // V Московский форум «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики». Материалы форума. – Москва, 2015. – С.45-46.

8. Шатохина, С.Н. Способ диагностики нейросифилиса / С.Н. Шатохина, Л.Б. Важбин, Н.А. Кузнецова, С.В. Котов // Патент РФ. – Бюл. изобр. - № 18. – 2015.
9. Кузнецова, Н.А. Дополнительный критерий диагностики нейросифилиса по структурам спинномозговой жидкости / Н.А. Кузнецова // III международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины в современных условиях». Сборник научных трудов. - Санкт-Петербург, 2016 г. – С. 176-179.
10. Кузнецова Н.А. Анизоморфоны спинномозговой жидкости при серорезистентности / Н.А. Кузнецова, Л.Б. Важбин, С.Н. Шатохина // IX Международный форум дерматовенерологов и косметологов «Перспективы дерматовенерологии и косметологии XXI века-приоритет эффективности и персонализированной медицины". Сборник материалов. - Москва. 2016. – С. 88.
11. Кузнецова, Н.А. Анизоморфоны спинномозговой жидкости в диагностике нейросифилиса / Н.А. Кузнецова // Клиническая лабораторная диагностика». – 2016. - № 9 (61). – С. 625-626.

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ДЧ – диагностическая чувствительность

КП-коэффициент позитивности

ПЦР - полимеразная цепная реакция

ИФА – иммуноферментный анализ

РИФц – реакция иммунофлюоресценции с цельной СМЖ

РПГА – реакция пассивной гемагглютинации

РПР - быстрый тест плазменных реагинов

СМЖ – спинномозговая жидкость

ЦНС – центральная нервная система

Ig - иммуноглобулин

VDRL (Veneral Disease Reserch Laboratory) – нетрепонемный тест

#### **СПИСОК ТЕРМИНОВ**

Анизоморфоны- твердофазные структуры спинномозговой жидкости, доступные для исследования при микроскопии в поляризованном свете  
Фация (от греч. *facies* - лицо, образ) - высушенная капля биологической жидкости в стандартных условиях

Хамстер-эффект (от англ. *hamster* – хомяк) - дендрит, пространства которого плотно заполнены анизотропными шарами из аморфных овалов