

НЕЙРОСИФИЛИС: ОТ ИСТОРИИ ИЗУЧЕНИЯ К ПЕРСПЕКТИВАМ ДИАГНОСТИКИ

Новиков Ю.А.¹, Задорожная А.В.¹, Зубарева Е.Ю.¹, Радул Е.В.¹, Филиппов С.О.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Задорожная Анна Валерьевна – ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО ОмГМУ. 644099, г. Омск, ул.Ленина, 12

Резюме

В данной статье показано развитие учения о нейросифилисе как самостоятельной нозологической формы, начиная от этапа случайных секционных находок до методов прижизненной диагностики. Основным направлением в диагностике нейросифилиса является исследование ликвора, которое включает в себя как определение неспецифических показателей (цвет, плотность, белок, цитоз), так и применение специальных методов диагностики (методы прямого обнаружения возбудителя, неспецифические и специфические серологические тесты). Методы нейровизуализации обеспечивают, в основном, топическую диагностику поражений ЦНС, к тому же мало применимы в условиях кожно-венерологических диспансеров. Ни один из используемых методов в настоящее время не может быть обозначен как «золотой стандарт». Таким образом, перспективы диагностики нейросифилиса связаны с поиском дополнительных лабораторных критериев, которые позволяли бы не только повысить объективность выявления поражения ЦНС при сифилисе, но и определять степень поражения нервной ткани.

Ключевые слова: нейросифилис, ликвор, серологические тесты, интерлейкины, нейроспецифические белки.

Список сокращений и условных обозначений

ИЛ	интерлейкин
НТТ	нетрепонемные тесты
ФНО	фактор некроза опухолей
ЦНС	центральная нервная система
TRUST	Toluidin Red Unheated Serum Test
USR	Unheated Serum Reagin

Сифилис (lues) представляет собой инфекционное заболевание, вызываемое бледной трепонемой, передающееся преимущественно половым путем и характеризуется периодичностью течения, полиорганным поражением и разнообразием клинических проявлений [6]. Название заболевания «сифилис» - syphilis – было введено в обиход итальянским врачом и поэтом из Вероны Джироламо Фракасторо (Girolamo Fracastoro). В 1530 году он опубликовал в Венеции свою знаменитую поэму «Сифилис, или Гальская болезнь» (Syphilis seu de morbo Gallico). В этой поэме описываются похождения пастуха короля Алкитуса по имени Syphilis, который за неправильный образ жизни навлек на себя гнев Богов и был наказан тяжёлой болезнью. Поэма содержала описание заболевания, рекомендации по профилактике и борьбе с ним, и стала важной санитарной и психологической инструкцией тех лет [11]. В трудах учёных древности, например, у персидского алхимика, врача, философа и ученого Рази или Абу Бакр Мухаммад ибн Закария Ар-Рази (865-925), можно найти описание симптомов, характерных для сифилиса нервной системы. В своей книге «О причинах расширения зрачка в темноте и сужении его при свете» он представил клинический случай, в котором у пациента при сохраненной реакции на конвергенцию и аккомодацию отсутствовала реакция зрачка на свет. Симптом, который неврологи и дерматовенерологи наших дней считают составной частью синдрома Аргайл-Робертсона. [32]. Учение же о нейросифилисе в Европе стало формироваться в XV веке после пандемии сифилиса, разорившей этот континент. Сифилис тогда считали черной смертью или чумой. У выживших после болезни регистрировались как заболевания внутренних органов, так и параличи, что

указывало на поражение нервной системы [35].

Впервые сифилитическое поражение головного мозга в виде гуммозных образований в мамиллярных тельцах описал в 1616 году французский врач Гийом де Байю (лат. Guillaume de Baillou), именовавший себя Ballonius. Но его мнение в то время не нашло должного распространения. А в XVIII веке авторитетный ученый, шотландский хирург Джон Хантер, заявив, что сифилис никогда не поражает внутренних органов, а является исключительно кожной патологией, до середины XIX века предопределил ложное представление об этом заболевании [47]. И только в 1834 году врач Р.Х.Б. Лаллеман, после вскрытия пациентов с сифилисом и проведения патологоанатомического исследования, объявил, что сифилис способен вызывать поражение мозговых оболочек и вещества мозга [35]. После его заявления, уже во второй половине XIX века, появились первые работы, описывающие случаи поражения нервной системы при сифилисе. Так, Вильгельм Гризенгер (W. Griesinger 1817—1868), основоположник научной и клинической психиатрии, в 1860 году описал новую для того времени форму сифилитического менингита. Карл Вестфаль (1833-1890) - немецкий медик, наиболее известный как психиатр и невропатолог, автор многих психиатрических терминов, связанных с неврозами, сексуальными девиациями и заболеваниями нервной системы, в 1867 описал спинномозговые расстройства при некоторых формах прогрессивного паралича и установил связь между сифилисом и психическими заболеваниями. [10, 35]. Немецкий врач Рудольф Вирхов (R. Virchow, 1821-1902) описал морфологическую картину гуммы [61], а Стернберг (Sternberg) в 1860 г. и Хейбнер (Heubner) в 1874 г. установили специфическое поражение сосудов, возникающее при сифилисе [64]. Алоис Альцгеймер (Alois Alzheimer,

1864-1915) немецкий психиатр и невролог, в конце XIX века описал поражение мелких сосудов коры головного мозга, возникающее при сифилисе – сифилитический менингомиелит и энцефалит. В честь А. Альцгеймера и его ближайшего друга, соратника, немецкого невропатолога и психиатра Ниссля Франца (Franz Nissl, 1860-1919), названа данная форма сифилиса нервной системы с поражением преимущественно мелких сосудов коры мозга [1,10]. Жан Альфред Фурнье (Jean-Alfred Fournier, 1832–1914) - французский сифилидолог и профессор дерматологии и Вильгельм Эрб (Wilhelm Heinrich Erb, 1840-1921) - немецкий невропатолог, профессор и руководитель неврологической клиники Гейдельбергского университета, также утверждали о наличии связи между сифилисом и развитием прогрессивного паралича и табеса, но в то время их гипотезы были встречены неоднозначно. [15, 35]. Некоторые ученые (Кожевников, Минор, Муратов, Штрюмпель) допускали связь поражений нервной системы с сифилисом, другие же исследователи (Лейден) считали, что спинная сухотка и прогрессивный. Несмотря на описание клинических случаев поражения нервной системы при сифилисе, на наличие специфических морфологических изменений в ткани мозга, вопрос об этиологии нейросифилиса оставался открытым, и его взаимосвязь с сифилисом в те годы продолжала вызывать сомнения. Прямая связь между сифилисом и поражением нервной системы была доказана только после открытия возбудителя заболевания в 1905 году немецкими учеными: микробиологом Фрицем-Рихардом Шаудинном (Fritz Schaudinn, 1871–1906 гг.) и дерматологом-сифилидологом Эрихом Гоффманном (Erich Hoffmann, 1868-1959 гг.). А год спустя другая группа немецких ученых - иммунолог А. Вассерман, А. Нейссер и К. Брук - опубликовали работу

«Серодиагностика сифилиса». Разработанная реакция получила всемирную известность под названием реакции Вассермана (РВ, RW) [11, 38]. Эта методология способствовала диагностике ранних и латентных форм болезни и позволила значительно повысить эффективность терапии. Использование данной реакции помогло установить единую сифилитическую природу таких заболеваний, как аортальная недостаточность, спинная сухотка, нервно-психические расстройства и др. [38]. Непосредственно в головном мозге Т. pallidum впервые обнаружил в 1906 году О. Ранке при врожденном сифилисе плода [1]. Пять лет спустя Хидейо Ногучи, известный японский бактериолог, открыл возбудителя сифилиса как причину прогрессирующей паралитической болезни. В 1913 году румынский невролог, основатель румынской школы неврологии Георге Маринеску (Gheorghe Marinescu) совместно с коллегой-неврологом Ионом Минеа подтвердили открытие японца Хидейо Ногучи, обнаружив Treponema pallidum в головном мозге у пациентов с общим парезом. А в 1924 году бледная трепонема была обнаружена и в цереброспинальной жидкости Д. Кемпом (J.E. Kemp) на ранних стадиях заболевания сифилисом [69]. Большой вклад в изучение сифилиса был сделан и отечественными учеными М. И. Стуковенковым, И. Ф. Зеленым, А. И. Пospelовым, Т. П. Павловым, М. А. Леоновым и др. [55]. Особо следует отметить профессора Медико-хирургической академии В.М. Тарновского (1838-1907), который по праву считается основоположником отечественной сифилидологии. Именно он создал в России школу венерологов и активно занимался организацией борьбы с венерическими болезнями [35]. За рубежом исследованием сифилиса нервной системы также занимались Жан Мартен Шарко, Мориц Ромберг, Алоис

Альдгеймер, Гийом Дюшенн и другие неврологи. Известные неврологические симптомы: Ромберга, Аргайла Робертсона, Эрба-Вестфала, реакция Нонне-Апельта и многие другие описаны именно при изучении нейросифилиса. Классификацию, методы диагностики нейросифилиса, принципы терапии специфического поражения нервной системы разрабатывали уже отечественные ученые в 1940-1960-е годы [21]. Если же рассматривать поражение нервной системы при сифилисе с точки зрения эпидемиологии, можно заметить, что заболеваемость нейролюэсом напрямую зависит от показателя заболеваемости населения сифилисом в целом и от проводимого лечения [54]. Ретроспективно можно выделить 3 периода, отличающихся друг от друга распространенностью поражений нервной системы. Первый - «допенициллиновый» период продолжался до 1945 года. Характеризовался наиболее высокой заболеваемостью и распространенностью нейросифилиса. Второй период – период «регресса заболеваемости» (1945 – конец 1980-х гг.). Введение препаратов пенициллина в 1943 году в протокол лечения сифилиса позволило значительно сократить количество регистрируемых форм сифилиса нервной системы. Так, в 1967 г. в СССР заболеваемость нейролюэсом составила всего 0,024% [34]. К середине 50-х годов поражение нервной системы при сифилисе встречалось в мире всего у 1% больных, и на конгрессе невропатологов в Париже в 1955 г. был актуален вопрос: «Конец сифилису нервной системы?» [54]. Низкая заболеваемость сифилисом и соответственно нейросифилисом привела к утрате настороженности специалистов в отношении возможного поражения нервной системы, и из практики дерматовенерологов со временем практически исчезла спинномозговая пункция [2]. Третий

период – период «нового подъема заболеваемости» начался с 1990 г. и продолжается по настоящее время [26]. Конец XX столетия характеризовался резким подъёмом заболеваемости сифилисом, что было связано с неблагоприятной социально-экономической обстановкой в стране, крахом системы диспансерного наблюдения [67]. За последнее десятилетие в результате активной реализации федеральных целевых программ и работы эпидемических служб ситуация по заболеваемости сифилисом улучшилась. Но на фоне снижения общей заболеваемости сифилисом растет число случаев поражения нервной системы. Данная ситуация является исходом естественного течения эпидемического процесса, так как любой постэпидемический период угасания инфекции обычно характеризуется ростом в структуре заболеваемости именно поздних форм [25]. Так, Е.В. Соколовский считает, что поздние формы нейросифилиса закладываются уже в ранние периоды болезни и долгие годы протекают без выраженной симптоматики [60]. Патогенез нейросифилиса, несмотря на богатую историю изучения, остается во многом неясным. Распространение в организме возбудителя сифилиса происходит гематогенным, лимфогенным и нейрогенным путями. Нейрогенный путь распространения инфекции имеет место, когда трепонемы, проникая в нервную систему через эндотелий стенок кровеносных сосудов и по периневральным лимфатическим капиллярам, способствуют лизису коллагена, что влечет за собой деструкцию миелиновых и безмиелиновых волокон. Реакция в мезодермальной ткани проявляется периваскулярной инфильтрацией лимфоцитами, плазмоцитами и иногда полиморфноядерными лейкоцитами. Данные клетки обнаруживаются в мягкой и паутинной мозговых

оболочках вокруг сосудов. Гистиоциты в результате начинают пролиферировать. При длительном, затяжном течении заболевания в последующем наступает фибропластическая организация. Фиброзная тканевая реакция при интенсивном воспалительном процессе может быть выражена значительно [52, 54]. На ранних стадиях болезни появляется микроочаговая неврологическая симптоматика, формируется вегетативная дисфункция, нарушаются механизмы сосудистой ауторегуляции. В результате нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, изменения иммунореактивности, мезенхимально-сосудистых реакций увеличивается внутриоболочечная продукция иммуноглобулинов и изменяется клеточный состав цереброспинальной жидкости [39]. Почти у 40% больных ранними формами сифилиса есть признаки инвазии *T. pallidum* в центральную нервную систему. Многие специалисты полагают, что возбудитель сифилиса всегда попадает в нервную систему. У одних пациентов это присутствие является только транзитным, в другой ситуации возникает асимптомное персистирование бледной трепонемы, а в некоторых случаях манифестирует сифилис нервной системы [21]. Изучение способности спирохет распространяться в организме нейрогенным путём позволяет по-иному взглянуть на сроки поражения нервной системы при сифилисе.

2. Исследование ликвора.

Полиморфизм клинической картины нейросифилиса затрудняет диагностику данного заболевания. Исследование спинномозговой жидкости является единственным достоверным методом как для диагностики нейросифилиса, так и для исключения данного диагноза [19]. Химический состав ликвора многообразен, он включает неорганические и органические вещества, которые принимают участие в

метаболизме мозга [17]. В исследованиях оценивают как неспецифические показатели (качественный и количественный состав спинномозговой жидкости), так и результаты специфических тестов.

2.1 Неспецифическая диагностика ликвора. Спинномозговая жидкость (ликвор, СМЖ) – биологическая жидкость, выполняющая питательную функцию, функцию механической поддержки, дренажа. Она участвует в регуляции гомеостаза, определяет уровень внутричерепного давления [30]. СМЖ продуцируется васкулярными сплетениями мозговых желудочков по механизму активного транспорта и подвергается резорбции эпендимой желудочков и сосудистыми сплетениями через межклеточные пространства головного мозга в сосудистую систему [59]. В ликворных путях поддерживается относительно постоянный объем спинномозговой жидкости за счет того, что продукция и всасывание ликвора достаточно сбалансированы. У взрослого человека объем СМЖ составляет около 140 мл (125-150 мл), при этом полное обновление спинномозговой жидкости происходит в среднем 3-5 раз в сутки [30]. Процесс образования и всасывания ликвора в нервной системе идёт непрерывно. Состав и объем ликвора регулируются барьерными механизмами центральной нервной системы, которые препятствуют свободному обмену между центральной нервной системой и кровью. До 80% молекулярных компонентов ликвора – это компоненты системного кровотока, а остальные 20% синтезируются интратекально [30]. Предположение о наличии разделительного барьера впервые высказал П. Эрлих в 1885 году, показав, что краситель трипановый синий не обнаруживается в нервной системе после введения в кровь. На сегодняшний день известно о существовании нескольких барьерных образований в нервной системе. Это гематоэнцефалический (ГЭБ,

гематонейрональный), гематоликворный (ГЛБ) и ликвороэнцефалический (нейроликворный) барьеры. Наличие барьеров в значительной степени изолирует мозг от клеток иммунной системы, которые циркулируют в крови. [3, 17, 45, 77]. «Наиболее важная роль принадлежит гематоэнцефалическому барьеру, контактирующему с более чужеродным внутрисосудистым пространством» [8]. Гематоэнцефалический барьер представляет собой преграду или препятствие между кровеносной и центральной нервной системами. Основными морфологическими структурами барьера являются эндотелиальные клетки микрососудов головного мозга, перициты, астроциты, нейроны и периваскулярная астроглия. [68, 84, 85]. Эти элементы представляют собой «нейроваскулярную единицу» [3]. Церебральные сосуды отличаются плотными контактами между эндотелиальными клетками, перицитами и астроцитами – то есть межклеточные промежутки в этих структурах гематоэнцефалического барьера меньше, чем между клетками в других тканях организма [70]. Изменение проницаемости барьера влечёт за собой изменение клеточного и/или биохимического состава спинномозговой жидкости. Это позволяет рассматривать ликвор как биологическую среду, отражающую состояние нервной системы и процессы, происходящие в мозге [68, 84, 85]. Следует отметить, что на основании проведенных Пономаревой М.В. исследований было установлено, что нарушения функционального состояния ГЭБ/ГЛБ при сифилисе носят невыраженный характер, с преобладанием дисфункций незначимой, легкой и умеренной степени выраженности [48]. Давление. Давление ликвора измеряют манометром, соединенным с пункционной иглой. В норме оно

составляет 50-180 мм вод. ст. Но на практике чаще ограничиваются приблизительной оценкой степени давления по скорости вытекания жидкости из иглы. При нормальном давлении скорость истечения жидкости составляет 50-60 капель в минуту. При понижении давления количество капель сокращается, при повышении – увеличивается. При значительном повышении давления ликвор может вытекать струйно [66]. Повышение давления цереброспинальной жидкости может наблюдаться при объемном образовании мозга, абсцессах, кровоизлиянии в мозг, при отёке мозга, менингитах, застойной сердечной недостаточности, опухоли хориоидального сплетения, токсоплазмозе, повышении внутрибрюшного давления. Понижается давление при назальной ликворее, травмах (разрывах) твёрдой мозговой оболочки, при наличии объёмного образования с полным субарахноидальным блоком, при переломе позвонков, грыже дисков, при тяжелом обезвоживании, диабетической коме, при артериальной гипотонии [62]. При сифилисе нервной системы возможно повышение давления спинномозговой жидкости, но этот показатель не является специфическим [57]. Относительная плотность (удельный вес). Референтные значения относительной плотности (удельного веса) люмбальной спинномозговой жидкости – 1,005-1,009 г/мл. Повышение данного показателя встречается при травмах головного мозга, менингитах, в том числе специфической этиологии, воспалительных процессах, уремии, сахарном диабете. Снижение удельного веса возможно при гиперпродукции ликвора, например, при гидроцефалии. При сифилитическом менингите возможно повышение относительной плотности спинномозговой жидкости,

но этот показатель не является специфическим [16, 46, 66].

Цвет и прозрачность цереброспинальной жидкости. В составе спинномозговой жидкости до 99,8-99,9% воды и 1-1,1% сухого остатка. В норме она бесцветная и прозрачная, как дистиллированная вода. Оценка прозрачности и цвета СМЖ проводится путём сравнения пробы ликвора с дистиллированной водой в пробирках одного диаметра и цвета [16]. Для оценки цвета спинномозговой жидкости так же используют метод спектрофотометрии [53]. Помутнение ликвора возможно при увеличении количества клеточных элементов, при наличии микроорганизмов, при повышении содержания белка [16]. При нейросифилисе спинномозговая жидкость чаще прозрачная, иногда слегка мутная при наличии плеоцитоза. Изменение цвета спинномозговой жидкости возможно при патологических процессах в головном мозге [66]. Эритроцитархия (эритроархия) – наличие эритроцитов в спинномозговой жидкости. Ликвор приобретает розовые оттенки. Эритроцитархия может быть «путевой» (артефактной), возникающей при неудачном пунктировании и попадании крови в ликвор, и истинной, связанной с кровоизлияниями в ликворные пространства. Эритроцитархией сопровождаются внутричерепные кровотечения в результате разрыва аневризмы сосудов головного мозга, геморрагический инсульт, кровоизлияния в ткань головного мозга, геморрагический энцефалит, черепно-мозговая травма. Окрашивание спинномозговой жидкости в оранжевый, жёлтый, бурый или зеленый цвет носит название ксантохромия или билирубинархия ликвора [16]. Такое окрашивание обусловлено наличием оксигемоглобина, метгемоглобина и билирубина – производных гемоглобина эритроцитов. В результате примеси гнойного содержимого при менингите,

при прорыве абсцесса головного мозга, – цвет спинномозговой жидкости, также, может быть мутно-зелёным [66]. Повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера по отношению к билирубину плазмы встречается у ряда новорожденных детей и почти у всех недоношенных. Это состояние называется физиологической ксантохромией (билирубинархией). Ложная билирубинархия возникает при проникновении в ликвор липохромов или лекарственных препаратов, способных менять цвет жидкости. К таким препаратам относится бензилпенициллин [16]. При этом реакция спинномозговой жидкости на билирубин оказывается отрицательной, а макроскопически отмечается желтоватая окраска ликвора [66]. Кислотность спинномозговой жидкости после забора составляет 7,4-7,6. При прогрессивном параличе, спинной сухотке кислотность спинномозговой жидкости смещается в щелочную сторону (7,7-8,1). [24, 33, 46]. Содержание белка в спинномозговой жидкости – протеинархия. Референтные пределы содержания белка в ликворе взрослого человека - 0,15-0,45 г/л. Однако референтные значения данного показателя не исключают патологию ткани и сосудов мозга. Состояния, сопровождающиеся снижением количества белка - гипопропротеинархией – это гидроцефалия, повышение внутричерепного давления, доброкачественная внутричерепная гипертензия, гипертиреоз, проведение процедуры пневмоэнцефальграфии, некоторые виды лейкозов. Диагностически значимым для заболеваний нервной системы является увеличение концентрации белка в ликворе – гиперпротеинархия. Повышенное содержание белка в ликворе сопровождает ишемический и геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние различной этиологии, опухоли головного мозга, хронические

воспалительные процессы, такие как арахноидит, арахноэнцефалит, перивентральный энцефалит. Черепно-мозговые травмы также характеризуются гиперпротеинарией [16]. В спинномозговой жидкости содержится более 2,5 тысяч белков. Часть белковых молекул проникает в ликвор путём фильтрации из плазмы крови, часть – синтезируется в центральной нервной системе. В основном белки СМЖ представлены альбуминами (до 70%), различными фракциями глобулинов, гормонами и физиологически активными веществами белковой природы [30]. Иногда при нормальном содержании общего белка в ликворе имеет место изменение параметров протеинограммы. Поэтому важно определять именно белковый состав спинномозговой жидкости, так как эти показатели наиболее информативны. В протеинограмме возможны следующие виды изменений: повышение содержания одной или нескольких фракций белка из-за усиленного поступления их в спинномозговую жидкость; уменьшение или полное отсутствие каких-то фракций в связи с недостаточным их синтезом; обнаружение фракций белков, отсутствующих в норме [66]. Оценивая изменение содержания белков в ликворе, целесообразным является учитывать их происхождение. Группа белков, синтезируемых интратекально в веществе мозга, носит название нейроспецифических белков. На долю специфических белков приходится до 1-2% общего белка спинномозговой жидкости. Остальная часть белков поступает в нее из плазмы крови. Барьеры ЦНС регулируют относительно-постоянный состав и объём СМЖ [30]. Повышение проницаемости ГЭБ приводит к увеличению содержания общего белка в спинномозговой жидкости [59]. Причем, гиперпротеинария в острый период заболевания свидетельствует об изменении проницаемости барьера, а

увеличение содержания белка в более поздние сроки указывает на деструктивные процессы в веществе мозга. Изучение содержания белков в спинномозговой жидкости позволяет уточнить как характер патологического процесса, так и состояние барьерной функции [24]. При сифилисе нервной системы ГЭБ и ГЛБ существенно не повреждаются, преобладают легкие и умеренные нарушения функционирования барьеров. Повышение содержания белка в спинномозговой жидкости при нейросифилисе обычно связано с активным интратекальным синтезом иммуноглобулинов, то есть активацией интратекального гуморального иммунного ответа. Интратекальный синтез антител может отражать несколько процессов в центральной нервной системе: острое воспалительное заболевание, хроническое воспаление аутоиммунной природы и остаточный интратекальный синтез иммуноглобулинов вследствие перенесенного инфекционного процесса в прошлом [30]. Выявление интратекального синтеза общих иммуноглобулинов является неспецифическим маркером интратекального иммунного ответа. При гуммах головного и спинного мозга, сопровождающихся нарушением циркуляции, содержание белка в спинномозговой жидкости оказывается высоким. Сифилитический менингит характеризуется гиперпротеинарией за счет воспалительного процесса в оболочках мозга и повышении проницаемости сосудов. При паренхиматозном нейросифилисе с деструктивными процессами в нервной ткани в СМЖ содержание белка также увеличивается [51]. Для сифилиса нервной системы характерным является увеличение содержания именно глобулиновой фракции белков [24, 33, 56]. На оценке их содержания в ликворе основаны такие реакции, как Нонне-Апельта и Панди. Основой данных

методик является реакция осаждения белков различными денатурирующими веществами. В норме реакции осаждения отрицательные. Более точным является метод, основанный на электрофорезе белков спинномозговой жидкости в геле с определением различных фракций протеинов. При нейросифилисе в спектрограмме обнаруживаются дополнительные олигоклональные полосы в γ -глобулиновой области [24, 46]. Реакция Ланге основывается на обесцвечивании коллоидного раствора хлорного золота при соединении его с патологически изменённым ликвором. Изменения белкового и солевого состава спинномозговой жидкости ускоряют процесс обесцвечивания. При нормальном ликворе цвет раствора не меняется. Гиперпротеинария хоть и является неспецифическим маркером воспалительной реакции в ЦНС, но не всегда характерна именно для нейросифилиса [24]. В связи с этим данные исследования уже не являются обязательными в диагностике нейросифилиса в настоящее время. Плеоцитоз – увеличение количества лейкоцитарных клеток в спинномозговой жидкости. Данный показатель является критерием наличия патологического процесса в нервной системе [24]. В результате подсчета цитоза в ликворе, указывается как общее количество лейкоцитов, так и число их отдельных форм. При цитозе менее $100 \times 10^6/\text{л}$ число отдельных форм лейкоцитов указывают в абсолютных значениях, более $100 \times 10^6/\text{л}$ – в процентах. Возможно проведение микроскопии мазка спинномозговой жидкости для более точной дифференциации клеток [53]. Референтные значения: люмбальный ликвор – 3-5 клеток в 1 мкл [16]. Количество клеток в спинномозговой жидкости изменяется в зависимости от возраста. О тяжести интратекального воспаления при поражении нервной системы свидетельствует степень

плеоцитоза [58]. Выделяют следующие степени плеоцитоза: слабый или лёгкий – при обнаружении $6-70 \times 10^6/\text{л}$ клеток; умеренный – $70-250 \times 10^6/\text{л}$; выраженный характеризуется наличием $250-1000 \times 10^6/\text{л}$ клеток в ликворе; резко выраженный – более $1000 \times 10^6/\text{л}$ и массивный плеоцитоз при обнаружении более $10 \times 10^9/\text{л}$ клеток [16, 24, 31]. Лёгкий, умеренный и иногда выраженный плеоцитоз наблюдается при сифилисе, рассеянном склерозе, арахноидите, энцефалите, опухолях нервной системы, эпилепсии и травмах головного и спинного мозга. При острых гнойных воспалительных процессах отмечается массивный плеоцитоз [66]. Клеточный состав ликвора в норме представлен в основном лимфоцитами. При различных патологических состояниях в спинномозговой жидкости кроме лимфоцитов обнаруживаются и другие виды клеток – нейтрофильные лейкоциты, плазматические клетки, моноциты, эозинофилы и др. [16, 66]. В дифференциальной диагностике важным критерием является вид преобладающих лейкоцитов. Чаще плеоцитоз бывает нейтрофильным или лимфоцитарным [53]. Содержание лимфоцитов в норме – 2-4 клетки на 1 мкл СМЖ. Увеличение количества лимфоцитов (лимфоцитарный плеоцитоз) возможно при инфекционных поражениях центральной нервной системы; вирусных, туберкулёзных, микотических менингитах; паразитарных заболеваниях ЦНС (цистицеркозе и токсоплазмозе); амёбном энцефаломиелите; дегенеративных заболеваниях нервной системы и некоторых других патологиях. Лимфоцитарный плеоцитоз характерен для сифилитического менингоэнцефалита [16]. Нейтрофильный плеоцитоз – это преобладание в ликворограмме нейтрофилов, которые в норме отсутствуют. Возникает при следующих патологиях: острое воспаление нервной

ткани (нейтрофилы неизмененные), наличие стихающей воспалительной реакции (измененные нейтрофилы), ранняя кратковременная стадия вирусного менингита, острая фаза туберкулезного менингита, начальная стадия микозного менингита, абсцесс головного мозга, субдуральная эмпиема, амёбный менингоэнцефалит, ранний послеоперационный период при операциях на мозговых оболочках, острое нарушение мозгового кровообращения, метастазы злокачественных новообразований в ЦНС и др. Нейтрофильный плеоцитоз возможен как реакция на проведение спинномозговой пункции. При сифилисе нервной системы количество нейтрофилов в ликворограмме также может возрастать. Эозинофилы в нормальном ликворе не встречаются. Их появление может быть связано с наличием паразитарной инвазии, эозинофильного менингита, грибковой инфекции, острого полиневрита и т. д. То есть, всех тех состояний, которые характеризуются эозинофилией. Сифилитический менингит иногда характеризуется обнаружением эозинофилов в спинномозговой жидкости [16]. Плазматические клетки появляются в ликворе только при патологии центральной нервной системы. Особенно часто выявляются плазмциты у пациентов с различными формами нейросифилиса. Появление плазмцитов возможно при длительных вялотекущих процессах головного мозга и мозговых оболочек, рассеянном склерозе, острых воспалительных процессах в нервной системе и др. С диагностической целью целесообразно оценивать и уровень белка в спинномозговой жидкости и количество лейкоцитов [53]. Имеет значение соотношение этих двух параметров. Пропорциональное увеличение концентрации белка и клеток в спинномозговой жидкости характерно для большинства заболеваний нервной системы, однако при некоторых

состояниях эти параметры изменяются не равномерно. Белково-клеточная диссоциация – состояние, характеризующиеся гиперпротеинарией при нормальном или слегка повышенном количестве клеток. Встречается при застойных процессах в центральной нервной системе – при опухолях мозга, сосудистой патологии, редко – при нейросифилисе. Абсолютная белково-клеточная диссоциация – выраженное увеличение белка при нормальном или нулевом значении количества лейкоцитов. Относительная белково-клеточная диссоциация – увеличение содержания белка сопровождается невысоким цитозом. Клеточно-белковая диссоциация – выраженный плеоцитоз при нормальном или незначительно увеличенном количестве белка. Встречается при воспалительных процессах в ЦНС [60].

2.2. Специфические исследования спинномозговой жидкости для выявления возбудителя сифилиса и антител к нему. Ключевую роль в верификации диагноза сифилиса нервной системы играют микробиологические методы [22, 24]. Диагностические приёмы можно подразделить на прямые и непрямые методы. Прямые методы диагностики определяют возбудителя заболевания либо его фрагменты, непрямые технологии направлены на обнаружение антител к антигенам бледной трепонемы в центральной нервной системе [24]. К прямым методам диагностики относят микроскопическое исследование нативных препаратов в темном поле зрения («темнопольную» микроскопию); биологический метод – заражение кроликов сифилисом (rabbit infectivity test – RIT); культуральную диагностику; амплификационный тест (полимеразная цепная реакция, ПЦР) и др. [5]. Методы прямой детекции *T. pallidum* в спинномозговой жидкости ограничены в применении в связи с частым отсутствием возбудителя в ЦНС;

малой его концентрацией в ликворе, что не обеспечивает достаточной эффективности темнопольной микроскопии; слабой восприимчивостью бледной трепонемы к большинству красителей. Этим объясняется сложность лабораторной диагностики нейросифилиса [28, 80]. Культивировать возбудителя на искусственных питательных средах также проблематично, поэтому применить данный «золотой стандарт» микробиологической диагностики для установления специфической природы поражения ЦНС невозможно [28]. Практическим специалистам, как правило, недоступен метод диагностики, основанный на заражении кроликов патогенным материалом, полученным от больного [28, 78]. Некоторые авторы указывают на возможность применения ПЦР для установления наличия генетического материала *T. pallidum* в спинномозговой жидкости. Впервые для диагностики нейросифилиса данный метод был применен в 1990 году Р. Нау [24, 44]. Однако амплификационный тест в ликвородиагностике нейросифилиса широкого распространения не получил в связи с отсутствием бесспорных преимуществ данного метода над другими, более доступными, рутинными диагностическими приёмами. В нашей стране этот метод диагностики не является регламентированным [4, 28, 29]. Некоторые авторы указывают на возможность молекулярного типирования штаммов бледной трепонемы, полученных от пациентов с нейросифилисом, при помощи ПЦР и рестрикционного анализа. Использование данной типизирующей системы в диагностике и выделение определённых штаммов *T. pallidum* (2i, 3e, 14a и 17e) у пациентов с сифилисом, по мнению авторов, позволит спрогнозировать возможность поражения центральной нервной системы. В США создан банк этих типов *T. pallidum* на базе Centers for Disease

Control and Prevention (CDC). В перспективе эта информация может иметь важное значение для идентификации микроорганизмов, ассоциированных с нейросифилисом, для более точного прогноза развития болезни, своевременного превентивного назначения препаратов, способных преодолевать ГЭБ и обеспечивающих адекватную трепонемоцидную концентрацию в ликворе [7, 82]. Еще одним методом обнаружения *T. pallidum* при нейросифилисе является аутопсия. Но особенность анатомии центральной нервной системы не позволяет получить необходимые тканевые образцы для гистологического исследования у живого человека. Как правило, целевые патологоанатомические исследования, устанавливающие факт поражения центральной нервной системы бледной трепонемой, эпизодичны и проводятся во время вскрытия по поводу смерти от других причин, так как в настоящее время случаи летального исхода от сифилиса редки [14, 28, 43, 74]. Таким образом, для установления диагноза специфического поражения центральной нервной системы чаще используют методики, направленные на обнаружение антител к антигенам бледной трепонемы [28, 41, 71, 78]. При внедрении в организм возбудителя сифилиса активируются Т-хелперы, которые, в свою очередь, способствуют дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки. Начинается выработка антител (реагинов, агглютининов) против антигенов трепонемы. В диагностике имеют значение антитела к протеиновым и липопротеиновым антигенам оболочки *T. pallidum*. Трепонемоспецифичные иммуноглобулины (Ig) классов М и G образуются против протеиновых антигенов бледной трепонемы. В свою очередь, антитела, образующиеся к липопротеиновым антигенам, называются нетрепонемными, так как антигены липопротеиновой структуры содержатся во многих клетках

организма [2, 49]. При исследовании цереброспинальной жидкости для выявления антител, ассоциированных с сифилисом, используют те же методы и принципы, что и при исследовании сыворотки крови. Однако иногда необходимо иное разведение реагентов или материала [30]. Все современные нетрепонемные тесты на сифилис, как уже было отмечено ранее, выявляют антитела к липопротеиновым антигенам [2]. Образующиеся антитела по химической природе представляют собой липопротеидные комплексы, которые начинают формироваться уже на ранних стадиях болезни – на 5-6 неделе от момента заражения, и довольно быстро исчезают на фоне полноценного лечения. Таким образом, на основе нетрепонемных реакций можно судить о положительной динамике болезни и об эффективности проводимой терапии [5, 30]. В 1906 году для диагностики сифилиса, а позднее и нейросифилиса, А. Вассерманом с соавторами была предложена реакция связывания комплемента (РСК), которая более 70 лет использовалась и отечественными венерологами. Но вследствие трудоёмкости и низкой объективности в оценке результатов реакция Вассермана в нашей стране уже не применяется [38, 49]. Помимо реакции Вассермана, исследователями был предложен ряд других нетрепонемных тестов, более простых и информативных: за рубежом – реакции VDRL, RPR, USR, TRUST, в нашей стране – реакция микропреципитации (РМП). В НТТ используется кардиолипидный антиген (кардиолипид-холестерол-лецитиновый комплекс, созданный из сердечной мышцы быка и сходный по составу с антигеном клеточной стенки *T. pallidum*) [65]. Разработка кардиолипидного антигена, используемого в современных иммунохимических лабораторных исследованиях, началась еще в 1941 году шведской исследовательницей Margaret C. Pangborn. А в 1952 году в СССР

профессор Резникова Л.С. предложила оригинальную методику получения этого антигена для реакции микропреципитации (РМП). С 1955 года реакция микропреципитации в нашей стране входит в стандарты диагностики сифилиса. Данный метод регламентирован для диагностики нейросифилиса в РФ [30]. В диагностике нейросифилиса РМП имеет высокую специфичность (100%) и низкую чувствительность (10-89%) [42, 63]. При оценке результатов возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты. При аутоиммунных заболеваниях или при попадании в исследуемый материал (СМЖ) путевой крови возможны ложноположительные реакции. В более чем 50% случаев сифилиса нервной системы, по данным литературы, возможны ложноотрицательные результаты исследования, что резко снижает диагностическую ценность метода [24]. Низкая себестоимость позволяет использовать РМП в качестве скринингового метода для диагностики сифилиса и в качестве критерия эффективности лечения, так как неспецифические серологические реакции негативируются первыми [2]. VDRL тест, получивший своё название от наименования лаборатории, где он был впервые предложен в 1946 году (Venereal Diseases Research Laboratory), разрабатывался группой учёных – Harris A., Rosenberg A.A., Riedel L.M. [16]. Методика применялась в начале для серологической диагностики сифилиса, а позднее – для исследования спинномозговой жидкости и диагностики сифилиса нервной системы. Так, Потекаев Н.Н. с соавт. установили более высокую диагностическую эффективность VDRL в сравнении с РМП при тестировании сыворотки крови (100% и 99,2% соответственно) и цереброспинальной жидкости (64,1% и 53,1% соответственно) [49]. Первая отечественная VDRL-тест-система была зарегистрирована в 2012

году, но в рутинных серологических и ликворологических исследованиях обычно используют все же реакцию микропреципитации (РМП) [7]. Тест RPR (реакция быстрых плазменных реагинов) разработанный в 1957 году. Portnoy J., Bossak H.W., Folcone V.H., Harris A., применяется за рубежом и в РФ для диагностики нейросифилиса [30]. По данным многих иностранных и ряда отечественных исследователей, для диагностики сифилиса нервной системы наиболее информативным тестом из вышеперечисленных является как раз VDRL, обладающий высокой специфичностью, но в РФ он пока не включен в стандарты диагностики нейросифилиса [50, 80]. USR и TRUST реакции применяют для исследования ликвора преимущественно за рубежом. Показания для применения НТТ – это скрининг пациентов на сифилитическую инфекцию, контроль эффективности лечения, определение активности инфекции [65]. В трепонемных тестах антигеном является уже живая или фиксированная бледная трепонема; T. pallidum штамма Никольса, разрушенная при помощи ультразвука и фиксированная; синтетические пептиды и рекомбинантные белки, созданные с помощью методов генной инженерии [30]. К реакциям, выявляющим трепонемоспецифичные антитела, относят иммуноферментный анализ (ИФА), реакцию иммунофлуоресценции с цельным ликвором (РИФц), реакцию иммобилизации бледных трепонем (РИБТ), реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА), метод иммуноблоттинга (ИБ) [23, 49]. Первый трепонемный тест для диагностики сифилиса был предложен в 1949 году Nelson R. и Mayer M. Они использовали реакцию иммобилизации бледных трепонем (РИБТ) [83]. В России метод применялся для ликвородиагностики поздних форм нейросифилиса, за рубежом используется только в научно-исследовательских целях. Методика не

находит в настоящее время широкого применения ввиду сложности проведения самой реакции и учёта результатов, а также необходимости содержать виварий [12].

Реакцию иммунофлуоресценции (РИФ), разработали в 1954 году Т. Weller и А. Coons. В 1957 году W. Deacon, V. Falcone и А. Harris использовали РИФ для обнаружения противотрепонемных антител. В клинической практике для серологической диагностики сифилиса реакцию впервые использовали в 1959 году L. Borel и P. Durel. С 1960 года в РФ начались работы под руководством В.Н. Бедновой и Н.М. Овчинникова по изучению реакции иммунофлуоресценции в диагностике сифилиса и нейросифилиса [64]. В настоящее время этот метод является обязательным при проведении диагностики сифилиса нервной системы. [24, 42]. В ликвородиагностике нейросифилиса реакция используется в модификациях – РИФц (анализ с нативной спинномозговой жидкостью – цельным ликвором) и РИФАбс (анализ с предварительным этапом абсорбции перекрестнореагирующих групповых антител с помощью непатогенных трепонем штамма Рейтера). При исследовании ликвора высокую чувствительность и специфичность РИФц установила Яковлева Н.И. в 1978 году, показавшая возможность использования для этой модификации антигена из культуральных бледных трепонем. Оценка результатов метода визуальная, с использованием люминесцентного микроскопа [30]. Реакция является высокочувствительной и специфичной. Чувствительность метода, по данным некоторых авторов, варьирует от 82 до 94%, специфичность – 93% [12, 24, 78]. Несмотря на высокую специфичность и чувствительность метода, при прочих отрицательных показателях положительный результат РИФц не может служить критерием активного сифилиса нервной системы. Хотя ложноположительные результаты

данного теста встречаются довольно редко, лишь у 0,6-0,7% пациентов [24]. Таким образом, РИФц является высокочувствительным тестом, постановка которого обязательна при диагностике нейросифилиса, но не является абсолютно специфичным, что затрудняет распознавание асимптомных форм болезни [24, 42, 63].

Реакция пассивной гемагглютинации - РПГА (TPPA - T.pallidum particle agglutination assay в зарубежной литературе) была разработана Rathlev T., Tomizava T. в 1965 году. Применяется для диагностики как ранних, так и поздних форм нейросифилиса в России и за рубежом. [12] [16]. Реакция простая и удобная, не требующая дополнительного специального оборудования, обладает высокой чувствительностью (99,4% по данным Бохонович, 2019) и специфичностью (100%, Фриго Н.В. и соавт, 2008) и необходима в комплексной диагностике сифилиса нервной системы. [2] [5] [24]. Вместе с тем, содержание трепонемаспецифичных антител в крови в количестве, превышающим титр реакции пассивной гемагглютинации 1:40960, может рассматриваться в качестве дополнительного прогностического критерия наличия поражения центральной нервной системы при сифилисе. [48].

Иммуноферментный анализ (ИФА). Реакция была открыта в 1966 году Nakane P., Pierce G., а в диагностике сифилиса применяется с 1975 года [24, 49]. Метод основан на определении в биологической жидкости (сыворотка, СМЖ) специфических антител классов М и G. При исследовании спинномозговой жидкости применяют раздельное определение содержания иммуноглобулинов [2, 24]. Обнаружение в спинномозговой жидкости иммуноглобулинов класса G (IgG) может свидетельствовать как об интратекальной выработке данных антител, так и о пассивном переносе через ГЭБ, так как структура и размеры

IgG позволяют им проникать через барьер [6, 24, 86]. Поэтому чувствительность этого метода приравняется к 99%, а специфичность невысока и составляет около 62% [24, 42]. Аналогичного мнения придерживается и Колоколова А.М., считая ИФА наиболее чувствительным в ранней диагностике нейросифилиса при исследовании СМЖ больных с латентным течением сифилитической инфекции независимо от формы заболевания [18]. Обнаружение же трепонемоспецифичных IgM в ликворе является достоверным доказательством острого процесса в нервной системе, в основном при манифестном нейросифилисе, так как молекула данного иммуноглобулина достаточно крупная и не способна проникнуть через ГЭБ [87]. Возможны ложноположительные результаты теста (2,2% больных с различными заболеваниями нервной системы несифилитической этиологии) [42]. Также, для подтверждения диагноза нейросифилис может быть использован реверсивный алгоритм, который состоит из последовательного применения трепонемных и нетрепонемных тестов - ИФА/иммуноблоттинга, РМП/РПР и РПГА [13, 49].

В целом, исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что для корректной диагностики сифилиса нервной системы необходима трактовка всех результатов лабораторных и серологических исследований с изучением анамнеза и клинических симптомов пациента [63]. Несмотря на высокую чувствительность трепонемных тестов в ликворе (90-100%), специфичность их недостаточна, и положительные результаты можно получить при формах сифилиса, не сопровождающихся поражением нервной системы. Таким образом, обнаружение трепонемных иммуноглобулинов в СМЖ является важным, но недостаточным условием для диагностики специфического

поражения нервной системы, поскольку эти антитела могут появиться в ликворе в результате пассивной диффузии из кровотока. В норме соотношение иммуноглобулинов G в сыворотке и спинномозговой жидкости равнозначно. Увеличение концентрации IgG в спинномозговой жидкости по сравнению с сывороткой крови свидетельствует об интратекальной продукции антител. Применение подобных индексов для дифференциальной диагностики локальной продукции антител и их пассивной трансудации целесообразно, но затруднено из-за методологических сложностей и значительно увеличивает стоимость ликвородиагностики [7].

3. Методы нейровизуализации. Использование нейровизуализирующих и нейрофизиологических методик позволяет провести прижизненную верификацию формы нейросифилиса [20]. Магнитно-резонансная томография, появившаяся в последней четверти прошлого века, может быть названа методом диагностики нового столетия. Однако четких магнитно-резонансных критериев для распознавания нейросифилиса в настоящее время не существует [19]. Данный метод исследования может быть использован для исключения или подтверждения целого ряда заболеваний нервной системы, что очень ценно для дифференциальной диагностики нейросифилиса [19, 72].

В 2007 году Fadil et al. [73] указывали на необходимость магнитно-резонансного метода исследования для дифференциальной диагностики нейросифилиса с рассеянным склерозом, который входит в обширный дифференциально-диагностический ряд поражений головного мозга [79]. В 1966 году Н.Ж. Freund и Н. Карр впервые применили ультразвук для исследования внутричерепных артерий. Они зарегистрировали эхопульсацию сосудов мозга. [75, 76]. В 1986 году Л.В. Кананадзе с группой соавторов

применили неинвазивные и инвазивные методики, такие как превозэнцефалография, эховентрикулометрия, реоэнцефалография, радиоциркулография и ангиография для обследования пациентов с ранними формами сифилиса. Результаты указывали на вовлечение нервной системы в патологический процесс при сифилисе и необходимость применения комплекса методик для диагностики скрытых и субклинических форм нейросифилиса [35]. В 1999 году О.М. Одинак с соавт., проводя исследования при помощи ультразвуковой волны, определили наличие ангиодистонических проявлений у пациентов с ранними формами сифилиса. Изменение реактивности мозгового кровотока свидетельствовало о высокой чувствительности сосудистой системы мозга к действию возбудителя [40]. Усовершенствование методов ультразвуковой диагностики позволило неинвазивно определять объем и скорость кровотока, а также наличие препятствий для него. Чтобы исследовать кровотоки по внутричерепным сосудам, в настоящее время используется транскраниальная доплерография (ТКДГ). Этот метод является безопасным, безболезненным, позволяет проводить исследования в режиме реального времени, без лучевой нагрузки. Возможность неоднократного использования доплерографии позволяет оценивать динамику процесса на фоне терапии [52, 64, 81]. Более достоверные и точные результаты можно получить при сочетании нескольких методов инструментального исследования, таких как магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование сосудов и др. Методы нейровизуализации (магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная ангиография, дуплексное сканирование церебральных сосудов и др.) позволяют уточнить характер и распространенность

поражения нервной системы. Это необходимо для определения тактики ведения больных и своевременного назначения адекватной терапии, что улучшает прогноз при нейросифилисе и снижает риск сосудистых катастроф [23]. Перспективные направления диагностики. При обследовании пациента с подозрением на специфическое поражение нервной системы, кроме лабораторных тестов, целесообразно, конечно, проводить и инструментальную диагностику – стараться использовать диагностические возможности неврологической службы. Но, к сожалению, доступ к ряду методов в дерматологической практике ограничен. Установление диагноза нейросифилиса до настоящего времени вызывает значительные сложности, так как не существует «золотого стандарта», позволяющего однозначно отвергнуть или подтвердить этот диагноз [9]. Перспективным направлением в совершенствовании диагностики нейросифилиса всё же остаются лабораторные исследования. В последние годы активно ведется поиск новых методов обследования пациента с сифилисом для исключения или подтверждения специфического поражения нервной системы. Одно из таких направлений в диагностике нейросифилиса связано с применением иммуночипов. Суть метода состоит в обнаружении антител к иммунодоминантным белкам возбудителя с молекулярной массой 15, 17, 47, 42–44 (TnpA) кД при помощи флуоресцентной детекции. В результате исследования образцов материала больных нейросифилисом было определено, что антитела к Trp17 выявляются в 100% случаев, антитела к другим белкам в разных сочетаниях – в 85,7%. Достаточно перспективная методика в диагностике нейросифилиса, показавшая на опыте свою высокую специфичность, но сложная в применении в рутинных исследованиях [49, 50]. Так, Пономарева М.В., изучая

интратекальный синтез иммуноглобулинов у больных нейросифилисом, впервые установила, что при активной воспалительной реакции в ЦНС у серопозитивных по сифилису пациентов наблюдается повышенная частота интратекального синтеза IgM (в 20,8 раза) и значительное возрастание интенсивности интратекального синтеза IgG3 (в 6,2 раза), IgG2 (в 7,7 раза) и IgG1 (в 8,7 раза) [48].

Группой исследователей получены интересные данные по содержанию цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-17 в плазме и ликворе пациентов с асимптомным нейросифилисом и страдающих нейросифилисом с симптомами. Уровень цитокинов был заметно повышен у пациентов с яркой клинической картиной болезни, что говорит об активном антителообразовании и повреждении нервной ткани собственными иммунокомпетентными клетками. Была отмечена аутоиммунная направленность процессов поражения нервной ткани и высказано предположение о недостаточной эффективности современного подхода в лечении сифилиса нервной системы [36, 37]. Позднее, при исследовании уровня интерлейкинов и нейроспецифичных белков в СМЖ было установлено, что концентрация ИЛ-23 и ИЛ-12p40 в ликворе в полтора раза выше при нейросифилисе в целом, чем у больных сифилисом без доказанного поражения нервной системы. При этом наиболее высокий уровень концентрации ИЛ, в частности ИЛ-23, отмечен при асимптомном нейросифилисе. При нейросифилисе в целом обнаружено, что концентрация глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) в ликворе в четыре раза выше, чем у больных сифилисом без доказанного поражения нервной системы. При этом не обнаружено разницы между уровнем данного показателя при асимптомном течении

нейросифилиса и при нейросифилисе с симптомами. Изменение концентрации нейроспецифичных белков можно определить в ранний период болезни, когда другие методы диагностики еще не информативны, что позволяет скорректировать лечение специфического процесса [24].

Безусловного внимания заслуживают и данные, полученные при изучении структуры твёрдой фазы СМЖ методом краевой дегидратации (анизоморфоны), которые позволяют диагностировать раннюю и позднюю формы нейросифилиса, а также оценить степень выраженности деструктивного процесса в ЦНС. Структуры твёрдой фазы СМЖ, получаемые методом клиновидной дегидратации, позволяют, в свою очередь, провести дифференциальную диагностику между менингитами сифилитического и бактериального генеза [27].

Диагностика поражения нервной системы при сифилисе, имеющаяся на сегодняшний день и регламентированная приказами, всё же несовершенна.

Методы нейровизуализации малоприменимы в условиях кожно-венерологических диспансеров и помогают оценить лишь топику поражений. Результаты серологических исследований часто спорны и не позволяют безоговорочно определить наличие сифилиса и давность процесса. Перспективными направлениями диагностики, учитывая заинтересованность иммунных и аутоиммунных механизмов при внедрении бледной трепонемы, является поиск иммунных медиаторов, отражающих процессы, протекающие в нервной ткани. Важным является определение клинически значимых концентраций этих маркеров

ЛИТЕРАТУРА

1. Бичун Е.А. Особенности мезенхимального и паренхиматозного поражения нервной системы при сифилисе : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.11 / Бичун Екатерина Антоновна ; - ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, М., 2018.-199 с. Bichun E.A. Osobennosti mezenhimal'nogo i parenhimatoznogo porazheniya nervnoj sistemy pri sifilise : dis. ... d-ra med. nauk : 14.01.11 / Bichun Ekaterina Antonovna ; - FG BOU VO MGMSU im. A.I. Evdokimova Minzdrava Rossii, M., 2018.-199 s.
2. Бохонович Д.В. Клинико-серологический контроль как критерий эффективности лечения сифилиса : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Бохонович Диана Владимировна ; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, М., 2019. – 156 с. Bohonovich D.V. Kliniko-serologicheskij kontrol' kak kriterij effektivnosti lecheniya sifilisa : dis. ... kand. med. nauk : 14.01.10 / Bohonovich Diana Vladimirovna ; FGAOU VO «Pervyj MG MU imeni I.M. Sechenova» Minzdrava Rossii, M., 2019. – 156 s.
3. Горбачев В.И., Брагина Н.В. Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога-реаниматолога. Обзор литературы. Часть 1. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;3:35–45. Gorbachev V.I., Bragina N.V. Gematoencefalicheskij bar'er s pozicii anesteziologa-reanimatologa. Obzor literatury. CHast' 1. Vestnik intensivnoj terapii im. A.I. Saltanova. 2020;3:35–45.
4. Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Диагностика инфекций, передаваемых половым путем. М: Бином 2007.- 320 с. Dmitriev G.A., Glazko I.I. Diagnostika infekcij, peredavaemyh polovym putem. M: Binom 2007.- 320 s
5. Дмитриев Г. А., Доля О. В. Диагностика сифилитической инфекции. Клиническая дерматология и венерология 2011;9(5):4-12. Dmitriev G. A., Dolya O. V. Diagnostika sifiliticheskoy infekcii. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2011;9(5):4-12.
6. Дмитриев Г.А. Нейросифилис: проблемы и решения. – М.: Издательство Бином, 2016. – 376 с., илл. Dmitriev G.A. Nejrosifilis: problemy i resheniya. – M.: Izdatel'stvo Binom, 2016. – 376 s., ill.
7. Дмитриев Г. А., Фриго Н. В., Негашева Е. С., и др. Диагностика нейросифилиса: современные научно-прикладные подходы. Клиническая дерматология и венерология 2019;18(2):130-136. Dmitriev G. A., Frigo N. V., Negasheva E. S., i dr. Diagnostika nejrosifilisa: sovremennye nauchno-prikladnye podhody. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2019;18(2):130-136.
8. Задворнов А. А., Голомидов А. В., Григорьев Е. В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 1). Вестник анестезиологии и реаниматологии 2017;14(3):44-50. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-44-50 Zadvornov A. A., Golomidov A. V., Grigor'ev E. V. Klinicheskaya patofiziologiya oteka golovnogogo mozga (chast' 1). Vestnik anesteziologii i reanimatologii 2017;14(3):44-50. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-44-50
9. Залевская О.В., Важбин Л.Б., Лосева О.К., и др. Сифилис нервной системы у пациентов, лечившихся по поводу сифилиса в прошлом. Клиническая дерматология и венерология 2010;(3):76–81. Zalevskaya O.V., Vazhbin L.B., Loseva O.K., i dr. Sifilis nervnoj sistemy u pacientov, lechivshih'sya po povodu sifilisa v proshlom. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2010;(3):76–81.
10. Канабих Ю. В. История психиатрии / Ю. В. Канабих. — Москва : Издательство Юрайт, 2019. -384 с. Kanabih YU. V. Istoriya psixiatrii / YU. V. Kannabih. — Moskva : Izdatel'stvo YUrajt, 2019. -384 s.
11. Картамышев, Анатолий Исасафович. Кожные и венерические болезни: [Учебник для мед. ин-тов] / А. И. Картамышев, проф. - Москва : Медгиз, 1953. - 636 с. : ил.; 27 см. Kartamyshev, Anatolij Isasafovich. Kozhnye i venericheskie bolezni: [Uchebnik dlya med. in-tov] / A. I. Kartamyshev, prof. - Moskva : Medgiz, 1953. - 636 s. : il.; 27 sm.
12. Катунин Г.Л., Мелехина Л.Е., Фриго Н.В. Нейросифилис: эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика. Вестник дерматологии и венерологии 2013;(5):40-49. Katunin G.L., Melekhina L.E., Frigo N.V. Nejrosifilis: epidemiologiya, patogenez, klinika, laboratornaya diagnostika. Vestnik dermatologii i venerologii 2013;(5):40-49.
13. Катунин Г. Л. Сравнительная эффективность современных иммунологических методов исследования цереброспинальной жидкости для диагностики нейросифилиса : дисс... канд. мед. наук : 14.01.10 / Катунин Георгий Леонидович ; ФГБУ «ГНЦЦК» Минздравсоцразвития России. –М., 2012. – 152 с. Katunin G. L. Sravnitel'naya effektivnost' sovremennyh immunologicheskikh metodov issledovaniya cerebrospinal'noj zhidkosti dlya diagnostiki nejrosifilisa : diss... kand. med. nauk : 14.01.10 / Katunin Georgij Leonidovich ; FGBU «GNCCK» Minzdravsocrazvitiya Rossii. –M., 2012. – 152 s
14. Кисель О.В., Лосева О.К., Шарифуллин В.А. Диагностика сифилитической аневризмы аорты в стационаре скорой медицинской помощи. Клиническая дерматология и венерология 2010;2:58–66. Kisel' O.V., Loseva O.K., SHarifullin V.A. Diagnostika sifiliticheskoy anevrizmy aorty v stacionare skoroj medicinskoj pomoshchi. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2010;2:58–66.
15. Кистенева О. А., Мельниченко В. И., Ружицкая Л. В., и др. История первой эпидемии

- сифилиса 1495-1543 годов. Электронный периодический научный журнал «SCI-ARTICLE.RU» 2014(16). Kisteneva O. A., Mel'nichenko V. I., Ruzhickaya L. V., i dr. Istoriya pervoj epidemii sifilisa 1495-1543 godov. Elektronnyj periodicheskij nauchnyj zhurnal «SCI-ARTICLE.RU» 2014(16).
16. Клиническая лабораторная диагностика Учебник в 2 т.// под ред. Долгова В.В. Т 1. ЛабДиаг, 2017.-464 с. ISBN: 978-5-7249-2608-9. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika Uchebnik v 2 t.// pod red. Dolgova V.V. T 1. LabDiag, 2017. - 464 s. ISBN: 978-5-7249-2608-9.
17. Колмакова Т.С. Участие ликвора в регуляции деятельности мозга. Журнал фундаментальной медицины и биологии 2012;(3):36-40. Kolmakova T.S. Uchastie likvora v regulyacii deyatel'nosti mozga. ZHurnal fundamental'noj mediciny i biologii 2012;(3):36-40.
18. Колоколова А.М. Нейросифилис: совершенствование клинической диагностики и прогнозирование развития у больных с латентным течением сифилитической инфекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Колоколова Анжелика Михайловна ; Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ, Саратов 2013., - 31 с. Kolokolova A.M. Nejrosifilis: sovershenstvovanie klinicheskoy diagnostiki i prognozirovanie razvitiya u bol'nyh s latentnym techeniem sifiliticheskoy infekcii : avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.01.11 / Kolokolova Anzhelika Mihajlovna ; Saratovskij GMU im. V.I. Razumovskogo Minzdrava RF, Saratov 2013., - 31 s.
19. Колоколов О.В., Бакулев А.Л., Зуев В.В., и др. Возможности магнитно-резонансной томографии при диагностике и определении формы нейросифилиса. Саратовский научно-медицинский журнал 2011;7(3):647-652. Kolokolov O.V., Bakulev A.L., Zuev V.V., i dr. Vozmozhnosti magnitno-rezonansnoj tomografii pri diagnostike i opredelenii formy nejrosifilisa. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal 2011;7(3):647-652.
20. Колоколов О. В., Бакулев А.Л., Колоколова А. М., и др. Возможности верификации поражения нервной системы при сифилисе (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2012;8(2):469-475. Kolokolov O. V., Bakulev A.L., Kolokolova A. M., i soavt. Vozmozhnosti verifikacii porazheniya nervnoj sistemy pri sifilise (obzor). Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal 2012;8(2):469-475.
21. Колоколов О.В. Бакулев А.Л., Колоколова А.М. Нейросифилис вернулся. Бюллетень медицинских Интернет-конференций 2012;2(9):682-686. Kolokolov O.V. Bakulev A.L., Kolokolova A.M. Nejrosifilis vernulsya Byulleten' medicinskih Internet-konferencij 2012;2(9):682-686.
22. Колоколов О.В. Нейросифилис: проблемы диагностики и классификации. Саратовский научно-медицинский журнал 2010;6(3):632-636. Kolokolov O.V. Nejrosifilis: problemy diagnostiki i klassifikacii. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal 2010;6(3):632-636.
23. Колоколов О.В., Тихонова Л.А., Бакулев А.Л., и др. Критерии диагностики церебрального васкулита при сифилисе. Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150) 2012;2(9):653-656. Kolokolov O.V., Tihonova L.A., Bakulev A.L., i dr. Kriterii diagnostiki cerebral'nogo vaskulita pri sifilise. Byulleten' medicinskih Internet-konferencij (ISSN 2224-6150) 2012;2(9):653-656.
24. Кравченко Е.Н. Совершенствование методов диагностики нейросифилиса на основе определения в ликворе маркеров поражения нервной ткани : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Кравченко Елена Николаевна ; НГМУ. - Новосибирск, 2019. - 127 с. Kravchenko E.N. Sovershenstvovanie metodov diagnostiki nejrosifilisa na osnove opredeleniya v likvore markerov porazheniya nervnoj tkani : dis. ... kand. med. nauk : 14.01.10 / Kravchenko Elena Nikolaevna ; NGMU. - Novosibirsk, 2019. - 127 s.
25. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., и др. Организация оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки. Вестник дерматологии и венерологии 2016;(3):12-28. Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E., i dr. Organizaciya okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilu «dermatovenerologiya» v Rossijskoj Federacii. Dinamika zabolevaemosti infekcijami, peredavaemymi polovym putem, boleznyami kozhi i podkozhnoj kletchatki. Vestnik dermatologii i venerologii 2016;(3):12-28.
26. Кубанова А.А., Мелехина Л.Е., Кубанов А.А., и др. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период 2004-2013 гг. Вестник дерматологии и венерологии 2014;(5):25-27. Kubanova A.A., Melekhina L.E., Kubanov A.A., i dr. Zabolevaemost' sifilisom v Rossijskoj Federacii za period 2004-2013 gg. Vestnik dermatologii i venerologii 2014;(5):25-27.
27. Кузнецова Н.А. Анизоморфоны спинномозговой жидкости в диагностике и оценке эффективности лечения больных нейросифилисом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.10 / Кузнецова Нина Александровна ; Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ. - Москва - 2017. - 22 с. Kuznecova N.A. Anizomorfony spinnomozgovoj zhidkosti v diagnostike i ocenke effektivnosti lecheniya bol'nyh nejrosifilisom : avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.03.10 / Kuznecova Nina Aleksandrovna ; Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr kardiologii MZ RF. - Moskva - 2017. - 22 s.

28. Куляш Г. Ю. Диагностика нейросифилиса: проблемы трактовки результатов лабораторных исследований. Клиническая дерматология и венерология. 2011;9(4):6-14. Kulyash G. YU. Diagnostika nejrosifilisa: problemy traktovki rezul'tatov laboratornyh issledovanij. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2011;9(4):6-14.
29. Лабораторная диагностика сифилиса: методические рекомендации. Под ред. Соколовского Е.В., Савичевой А.М., Смирновой Т.С. и др. Ст-Петербург: Н-Л 2009. Laboratornaya diagnostika sifilisa: metodicheskie rekomendacii. Pod red. Sokolovskogo E.V., Savichevoj A.M., Smirnoj T.S. i dr. St-Peterburg: N-L 2009.
30. Ликвородиагностика нейросифилиса: пособие для врачей / Н. В. Кунгуров, Н. К. Левчик, М. В. Пономарева, Н. В. Зильберберг, В. И. Сурганова, Н. А. Герасимова; ГБУ СО «УрНИИДВиИ». - Екатеринбург : СВ-96, 2018. - 28 с. Likvorodiagnostika nejrosifilisa: posobie dlya vrachej / N. V. Kungurov, N. K. Levchik, M. V. Ponomareva, N. V. Zil'berberg, V. I. Surganova, N. A. Gerasimova; GBU SO «UrNIIDViI». - Ekaterinburg : SV-96, 2018. - 28 s.
31. Люггер, А. Ф., Шмидт Б. Л., Каулих М. Значение лабораторных данных для диагностики нейросифилиса. Инфекции, передаваемые половым путем 2000;(5):4-13. Lyugger, A. F., SHmidt B. L., Kaulih M. Znachenie laboratornyh dannyh dlya diagnostiki nejrosifilisa. Infekcii, peredavaemye polovym putem 2000;(5):4-13.
32. Мавров Г.И. История венерологии. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология 2011;(8):49-53. Mavrov G.I. Istoriya venerologii. Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya 2011;(8):49-53.
33. Методы лабораторного исследования цереброспинальной жидкости / Н. В. Инюткина [и др.]. - М. : МОНИКИ, 2008. - 64 с. Metody laboratornogo issledovaniya cerebrospinal'noj zhidkosti / N. V. Inyutkina [i dr.]. - M. : MONIKI, 2008. - 64 s.
34. Милич М.В. Сифилис нервной системы (современное состояние проблемы). Сов. медицина;1968;(1):94-99. Milich M.V. Sifilis nervnoj sistemy (sovremennoe sostoyanie problemy). Sov. medicina;1968;(1):94-99.
35. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении : руководство для врачей / А. В. Самцов, И. Н. Теличко, А. М. Иванов [и др.] / под ред. А. В. Самцова. — СПб. : СпецЛит, 2006. — 128 с. : ил. ISBN 5\$299\$00321\$8 Nejrosifilis. Sovremennye predstavleniya o diagnostike i lechenii : rukovodstvo dlya vrachej / A. V. Samcov, I. N. Telichko, A. M. Ivanov [i dr.] / pod red. A. V. Samcova. — SPb. : SpecLit, 2006. — 128 s. : il. ISBN 5\$299\$00321\$8
36. Новгородова Т.И Особенности цитокинового профиля и функционального состояния эндотелия у больных нейросифилисом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Новгородова Татьяна Ивановна ; Уральский н.-и. ин-т дерматовенерологии и иммунопатологии МЗ РФ. – Екатеринбург – 2013. – 24 с. Novgorodova T.I Osobennosti citokinovogo profilya i funkcional'nogo sostoyaniya endoteliya u bol'nyh nejrosifilisom : avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.01.10 / Novgorodova Tat'yana Ivanovna ; Ural'skij n.-i. in-t dermatovenerologii i immunopatologii MZ RF. – Ekaterinburg – 2013. – 24 s.
37. Новиков Ю.А., Новгородова Т.И., Кидалов М.Б. и др. Особенности иммунного реагирования при нейросифилисе. Вестник дерматологии и венерологии 2012;(6):43-47. Novikov YU.A., Novgorodova T.I., Kidalov M.B. i dr. Osobennosti immunnogo reagirovaniya pri nejrosifilise. Vestnik dermatologii i venerologii 2012;(6):43-47.
38. Ногалер А.М. Август Вассерман - врач, иммунолог, создатель методики лабораторной диагностики сифилиса. Клиническая медицина 2018; 96(3):286-288. Nogaler A.M. Avgust Vasserman - vrach, immunolog, sozdatel' metodiki laboratornoj diagnostiki sifilisa. Klinicheskaya medicina 2018; 96(3):286-288.
39. Об утверждении протокола ведения больных «Сифилис»: приказ от 25.07.2003 № 327 / М-во здравоохранения и социального развития РФ. – М., 2003 г. // КонсультантПлюс : справ.-правовая система. – Электрон. дан. Ob utverzhenii protokola vedeniya bol'nyh «Sifilis»: prikaz ot 25.07.2003 № 327 / M-vo zdavoohraneniya i social'nogo razvitiya RF. – M., 2003 g. // Konsul'tantPlyus : sprav.-pravovaya sistema. – Elektron. dan.
40. Одинак, О. М. Неврологические особенности течения сифилиса в современных условиях : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Одинак О. М. ; Воен.-мед. акад. – Санкт-Петербург, 1999. – 30 с.
41. «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем». Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации №291 от 30.07.01 М 2001. «O merah po preduprezhdeniyu rasprostraneniya infekcij, peredavaemyh polovym putem». Prikaz Ministerstva Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii №291 ot 30.07.01 M 2001.
42. О совершенствовании серологической диагностики сифилиса / Приказ МЗ РФ №87 от 26 мая 2001 г. – М. : МЗ РФ, 2001. – 63 с. O sovershenstvovanii serologicheskoy diagnostiki sifilisa / Prikaz MZ RF №87 ot 26 maya 2001 g. – M. : MZ RF, 2001. – 63 s.
43. Охлопков В.А., Новиков Ю.А., Романов А.А. и др. Сравнительная оценка функции сосудистого эндотелия у больных ранними формами сифилиса и лиц с различной степенью риска сердечно-сосудистых заболеваний. Клин дерматол венерол 2010;(4):10-12. Ohlopkov V.A., Novikov YU.A., Romanov A.A. i dr. Sravnitel'naya ocenka funkcii sosudistogo endoteliya u bol'nyh

rannimi formami sifilisa i lic s razlichnoj stepen'yu riska serdechno-sosudistyh zabolevanij. Klin dermatol venerol 2010;(4):10–12.

44. Петухова, И. И. Возможности полимеразной цепной реакции в детекции бледной трепонемы у больных сифилисом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Петухова Ирина Ивановна ; Центр. н.-и. кож.-венерол. ин-т. – М., 2002. – 18 с. Petuhova, I. I. Vozmozhnosti polimeraznoj cepnoj reakcii v detekcii blednoj treponemy u bol'nyh sifilisom : avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.00.11 / Petuhova Irina Ivanovna ; Centr. n.-i. kozh.-venerol. in-t. – M., 2002. – 18 s.

45. Пикалюк В.С., Корсунская Л.Л., Роменский А.О., и др. Циркумвентрикулярная система как «ворота» в головной мозг. Таврический медико-биологический вестник 2013;16(1–1):270–275. Pikalyuk V.S., Korsunskaya L.L., Romenskij A.O., i dr. Cirkumventrikulyarnaya sistema kak «vorota» v golovnoj mozg. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik 2013;16(1–1):270–275

46. Платонов С.И. и др. Клинико-биохимические параллели у больных с ранними формами сифилиса с патологией спинномозговой жидкости. Вестн. дерматологии и венерологии 1989;(5):58–62. Platonov S.I. i dr. Kliniko-biohimicheskie paralleli u bol'nyh s rannimi formami sifilisa s patologiej spinnomozgovoju zhidkosti. Vestn. dermatologii i venerologii 1989;(5):58–62.

47. Полякова Л.А., Соколова М.Г. Нейросифилис. Диагностика и лечение. Учебное пособие.— СПб.: ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2013.— 48 с Polyakova L.A., Sokolova M.G. Neirosifilis. Diagnostika i lechenie. Uchebnoe posobie.— SPb.: GBOU VPO SZGMU im. I.I. Mechnikova, 2013.— 48 s

48. Пономарева М.В. Интрацеллюлярный синтез иммуноглобулинов и дисфункциональные нарушения

гематоэнцефалического/гематоликворного барьера при сифилитической инфекции : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.03.09/ Пономарева Марина Владиславовна ; «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, 2014.– 24 с. Ponomareva M.V. Intratekal'nyj sintez immunoglobulinov i disfunkcional'nye narusheniya gematoencefalicheskogo/gematolikovornogo bar'era pri sifiliticheskoi infekcii : avtoref. dis. ... kand. biol. nauk : 14.03.09/ Ponomareva Marina Vladislavovna ; «YUzhno-Ural'skij gosudarstvennyj medicinskij universitet», SChelyabinsk, 2014.– 24 s.

49. Потекаев Н. Н., Негашева Е. С., Жукова О. В., и др. Использование многомерного дискриминантного анализа в диагностике нейросифилиса. Клиническая дерматология и венерология 2019;18(1):18–26. Potekaev N. N., Negasheva E. S., Zhukova O. V., i dr. Ispol'zovanie mnogomernogo diskriminantnogo analiza v diagnostike nejrosifilisa. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2019;18(1):18–26.

50. Потекаев Н.Н., Негашева Е.С., Савинов Г.В., и др. Эффективность современных методов диагностики нейросифилиса. Возможности и перспективы применения VDRL и иммуночипов. Клиническая дерматология и венерология 2016;(6):11–22. Potekaev N.N., Negasheva E.S., Savinov G.V., i dr. Effektivnost' sovremennyh metodov diagnostiki nejrosifilisa. Vozmozhnosti i perspektivy primeneniya VDRL i immunochipov. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2016;(6):11–22

51. Потекаев Н.Н. и др. Технология применения многомерного дискриминантного анализа в диагностике нейросифилиса. Методические рекомендации № 98. Москва 2019. 23 с Potekaev N.N. i dr. Tekhnologiya primeneniya mnogomernogo diskriminantnogo analiza v diagnostike nejrosifilisa. Metodicheskie rekomendacii № 98. Moskva 2019. 23 s

52. Прохоренков В.И., Мисенко Д.Н., Карачаева Ю.В. и др. Нейросифилис патогенез, диагностика, лечение. Вестн. дерматол. и венерологии 2003;(2):57–60. Prohorenkov V.I., Misenko D.N., Karachaeva YU.V. i dr. Neirosifilis patogeneza, diagnostika, lechenie. Vestn. dermatol. i venerologii 2003;(2):57–60.

53. Рогачева Т.А. Закономерности становления и течения ремиссии при эпилепсии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.18 / Рогачева, Татьяна Анатольевна ; Московский науч.-исслед. ин-т психиатрии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – М., 2006. – 38 с. Rogacheva T.A. Zakonomernosti stanovleniya i techeniya remissii pri epilepsii : avtoref. dis. ... d-ra med. nauk : 14.00.18 / Rogacheva, Tat'yana Anatol'evna ; Moskovskij nauch-issled. in-t psikiatrii Federal'nogo agentstva po zdравоохранeniyu i social'nomu razvitiyu. – M., 2006. – 38 s.

54. Родиков М.В., Прохоренков В.И. Современные аспекты нейросифилиса. Вестн. дерматол. и венерол. 2008;(1):54–58. Rodikov M.V., Prohorenkov V.I. Sovremennyye aspekty nejrosifilisa. Vestn. dermatol. i venerol. 2008;(1):54–58

55. Родионов А.Н. Сифилис : практическое руководство / А.Н. Родионов. – 3-е изд. – СПб. : ООО «Питер», 2007.–315 с. Rodionov A.N. Sifilis : prakticheskoe rukovodstvo / A.N. Rodionov. – 3-e izd.–SPb. : ООО «Piter», 2007.–315 s.

56. Скородец, А. А. Нервные болезни : учеб. пособие для студ. мед. вузов / А. А. Скородец, А. П. Скородец, Т. А. Скородец. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 544 с. Skoromec, A. A. Nervnye bolezni : ucheb. posobie dlya stud. med. vuzov / A. A. Skoromec, A. P. Skoromec, T. A. Skoromec. – M. : MEDpress-inform, 2005. – 544 s.

57. Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф. Ликвор и его клиническое значение при инфекционных заболеваниях нервной системы. Педиатр 2011;11 (3):21–31

- Skripchenko N.V., Alekseeva L.A., ZHeleznikova G.F. Likvor i ego klinicheskoe znachenie pri infekcionnyh zabolevaniyah nervnoj sistemy. *Pediatr* 2011;11 (3):21-31 УДК: 616.831.9-008.8+616.9
58. Скрипченко Н.В. Конев К.И. Росин Ю.А. и др. К вопросу о дифференцированном лечении серозных менингитов у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2005;(6):37-44. Skripchenko N.V. Konev K.I. Rosin YU.A. i dr. K voprosu o differencirovannom lechenii seroznyh meningitov u detej. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2005;(6):37-44.
59. Скрипченко Н.В. и др. Цереброспинальная жидкость и перспективы ее изучения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2011;(6):88-97 Skripchenko N.V. i dr. Cerebrospinal'naya zhidkost' i perspektivy ee izucheniya. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2011;(6):88-97
60. Суставной синдром в практике дерматовенеролога. *Нейросифилис* / Т. В. Красносельских [и др.] ; ред. Е. В. Соколовский. – СПб. : СОТИС, 2001. – 272 с. Sustavnoj sindrom v praktike dermatovenerologa. *Nejrosifilis* / T. V. Krasnosel'skih [i dr.] ; red. E. V. Sokolovskij. – Spb. : SOTIS, 2001. – 272 s.
61. Сточик А.М., Пальцев М.А., Затравкин С.Н. Из истории патологии 19 века. Р. Вирхов и реформа патологии второй половины 19 века. *Архив патологии* 2010;(1):56-59. Stochik A.M., Pal'cev M.A., Zatravkin S.N. Iz istorii patologii 19 veka. R. Virhov i reforma patologii vtoroj poloviny 19 veka. *Arhiv patologii* 2010;(1):56-59.
62. Триумфов А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы : крат. рук. / А. В. Триумфов ; авт. вступ. ст. Е.И. Гусев. - 17-е изд. - М. : МЕДпресс-информ, 2012. - 262 с. Triumfov A.V. Topicheskaya diagnostika zabolevanij nervnoj sistemy : krat. ruk. / A. V. Triumfov ; avt. vstup. st. E.I. Gusev. - 17-е изд. - М. : MEDpress-inform, 2012. - 262 s.
63. Федеральные клинические рекомендации. *Дерматовенерология 2017: Сифилис. КС197.* – М. : Деловой экспресс, 2017. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. *Dermatovenerologiya 2017: Sifilis. KS197.* – М. : Delovoj ekspress, 2017.
64. Федотов В.П. Сифилис сердечно-сосудистой системы. Клиническая лекция. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология* 2017;(1-4):94-112. Fedotov V.P. Sifilis serdechno-sosudistoj sistemy. *Klinicheskaya lekciya. Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya* 2017;(1-4):94-112. УДК 616.12-02:616.972
65. Фриго Н. В., Жукова О. В., Сапожникова Н. А. Современные лабораторные методы и алгоритмы диагностики сифилиса. *Клиническая дерматология и венерология.* 2015;14(6):56-61. Frigo N. V., Zhukova O. V., Sapozhnikova N. A. Sovremennye laboratornye metody i algoritmy diagnostiki sifilisa. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2015;14(6):56-61.
66. Ходюкова А.Б., Дальнова Т.С., Василиу-Светлицкая С.Г. Лабораторное исследование цереброспинальной жидкости. *Медицинские новости*, 2012;(1):36-40. Hodyukova A.B., Dal'nova T.S., Vasiliu-Svetlickaya S.G. Laboratornoe issledovanie cerebrospinal'noj zhidkosti. *Medicinskie novosti*, 2012;(1):36-40.
67. Чеботарев В.В., Чеботарева М.С., Асхаков М.С. Сифилис: была ли предсказуема ситуация? *Medicus* 2015;(1):12-14. Chebotarev V.V., Chebotareva M.S., Askhakov M.S. Sifilis: byla li predskazuema situaciya? *Medicus* 2015;(1):12-14.
68. Шариф А. Е., Абдурашитов А. С., Намыкин А. А. и др. Изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера под воздействием громкого звука. *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология* 2019;19(3):312-321. SHarif A. E., Abdurashitov A. S., Namykin A. A. i dr. Izmeneniya pronicaemosti gematoencefalicheskogo bar'era pod vozdeystviem gromkogo zvuka. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya Himiya. Biologiya. Ekologiya* 2019;19(3):312-321.
69. Яхно Н. Н., Дамулин И.В., Савушкина И.Ю. и др. Хронический сифилитический менингоэнцефалит с нормотензивной гидроцефалией («прогрессирующий паралич»). *Неврол. журнал* 2009;(4):34-41. YAhno N. N., Damulin I.V., Savushkina I.YU. i dr. Hronicheskij sifiliticheskij meningoencefalit s normotenzivnoj gidrocefaliej («progressiruyushchij paralich»). *Nevrol. zhurnal* 2009;(4):34-41.
70. Bundgaard M., Abbott N. J. All vertebrates started out with a glial blood-brain barrier 4-500 million years ago // *Glia.* – 2008. – № 56. – С. 699-708.
71. Caudie C., Garel F., Bancel J. et al. Diagnosis and biological monitoring of 6 neurosyphilis cases: value of cerebrospinal fluid analysis. *Ann Biol Clin (Paris)* 2003;61:5:563-569.
72. Cerebral gumma showing linear dural enhancement on magnetic resonance imaging/R. Inoue, S. Katayama, T Kusakabe [et al.] // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 1995. Vol. 11. P. 813-817.
73. Fadil, H. Differential diagnosis of multiple sclerosis / H. Fadil, R. E. Kelley, E. Gonzalez-Toledo // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2007. – Vol. 79. – P. 393-422.
74. Feng W., Caplan M., Matheus M.G., Papamitsakis N.I. Meningovascular syphilis with fatal vertebralbasilar occlusion. *Am J Med Sci* 2009;338:2:169-171.
75. Freund H.J., Kapp H. Eine Methode zur Registrierung arterieller Pulsationen mittels Ultraschall. *Pflugers Arch.* 1966; 291: 268-276
76. Freund H.J., Kapp H., Kendel K. (1968) Recording Arterial Pulse Curves with Ultrasound. – *Experimental Investigations and Diagnostic Possibilities.* In: Kazner E., Schiefer W., Zülch K.J.

- (eds) Proceedings in Echo-Encephalography. Springer, Berlin, Heidelberg.
77. Lu C., Zhao Y., Wong H.L., et al. Current approaches to enhance CNS delivery of drugs across the brain barriers. *Int. J. Nanomedicine*. 2014; 9: 2241–2257. DOI: 10.2147/IJN.S61288
78. Luger A.F., Schmidt B.L., Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *IntJ STD AIDS* 2000; 11 (4): 224–234.
79. Magnetic resonance angiography in meningovascular syphilis / J. Gallego [et al.] // *Neuroradiology*. – 1994. – Vol. 36, № 3. – P. 208–209.
80. Marra C.M., Maxwell C.L., Tantalos L.C. et al. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 2008;47:7:893–899.
81. Marra C. M. Neurosyphilis // *Current Neurology and Neuroscience Reports/University of Washington, Seattle, USA*. 2004. Vol. 4. P. 435-440.
82. Molepo J, et al. Molecular typing of *T. pallidum* strains from patients with neurosyphilis in Pretoria South Africa. *Sex Transm Infect*. 2007;83:189-192.
83. Nelson RA Jr, Mayer MM. Immobilization of *Treponema pallidum* in vitro by antibody produced in syphilitic infection. *J Exp Med*. 1949;89:369-393.
84. Pardridge W. M. Blood-brain barrier delivery. *Drug Discov Today*, 2007, vol. 12, pp. 54-61
85. Pardridge W. M. Brain drug targeting: the future of brain drug development. Cambridge, Cambridge University Press, 2001. 111 p.
86. Pardridge W. M.. Molecular biology of the blood–brain barrier // *Mol Biotechnol*. – 2005;30 (1):57–70.
87. Weiss N., Miller F., Cazaubon S., Couraud P.O. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009; 1788: 842–857. DOI: 10.1016/j.bbamem.2008.10.022