

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ  
Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Р.А. Часнойть  
11 июля 2008 г.  
Регистрационный № 054-0508

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАСЧЕТНЫХ ИНДЕКСОВ И КОЭФФИЦИЕНТОВ  
В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОСИФИЛИСА**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: УО «Белорусский государственный  
медицинский университет»

АВТОРЫ: канд. мед. наук, доц. А.М. Лукьянов

Минск 2008

До настоящего момента не существует рутинных методик исследования ликвора, которые в 100% случаев могли бы опровергнуть или подтвердить диагноз нейросифилиса (НС). Поэтому оптимизация диагностического поиска является основным направлением современного развития объективных критериев специфических поражений структур нервной системы. Одним из таких направлений является изучение в ликворе специфических антител определенных классов иммуноглобулинов, а также доказательство их локальной выработки внутри нервной системы (интратекальный синтез антител). Это позволяет установить, во-первых, заинтересованность структур нервной системы больного сифилисом в развитии местного специфического воспаления, а во-вторых, оценить степень тяжести этого процесса.

Все разработанные и применяемые в практике расчетные индексы для определения локального синтеза иммуноглобулинов базируются на выявлении соотношения концентраций того или иного белка в сыворотке крови и ликворе (альбумины, IgG, IgM и др.).

Наиболее часто при НС в структурах нервной системы происходит увеличение локальной продукции специфических IgG. При этом факта зависимости между присутствием IgG в ликворе и клинической формой заболевания не отмечено, их определяют как у больных с манифестными, так и малосимптомными, асимптомными формами НС. К сожалению, после адекватно проведенной терапии НС, на протяжении многих последующих лет специфические IgG могут продолжать циркулировать в ликворе. Поэтому в качестве референс-теста у больных, перенесших НС, выявление специфических IgG не имеет смысла.

Однако при продолжении продуцирования антител к *Treponema pallidum* после излечения от сифилиса, т.е. у здоровых лиц с сифилисом в анамнезе, уровень специфических антител IgG в сыворотке превышает в среднем в 500 раз их количество в спинномозговой жидкости (СМЖ). В связи с этим функция барьера сыворотка крови/СМЖ рассматривается как существенный фактор при оценке интратекальной продукции специфических антител.

Необходимо отметить, что молекулярные размеры IgG допускают его прохождение через интактный барьер кровь/ликвор, однако пассивная диффузия через него ограничена. При наличии воспалительной инфильтрации мозговых оболочек, сосудистого компонента возрастает и транспорт этого класса иммуноглобулинов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Значительно более крупные пентамерные молекулы IgM проникать через ГЭБ в условиях отсутствия воспалительной реакции не могут. Поэтому высокая концентрация специфических IgM в СМЖ свидетельствует либо о существенном повышении проницаемости ГЭБ, либо о локальной продукции антител в нервной системе. Местный синтез IgM обнаруживают у 28–29% больных НС. Одновременно у этих пациентов в ликворе определяются специфические IgG.

Наличие специфических IgM в ликворе у больного сифилисом всегда свидетельствует о манифестном НС, поскольку у пациентов с малосимптомными и скрытыми формами НС локальная выработка этого класса практически отсутствует, а относительно низкая степень воспалительного менингеального и сосудистого компонентов не позволяет говорить о снижении основной функции барьера кровь/СМЖ — избирательности для прохождения таких крупных соединений. Помимо этого, снижение концентрации IgM или его полное исчезновение в СМЖ у пациента с НС при повторной диагностической спинно-мозговой пункции может свидетельствовать об адекватности проведенной терапии, так как этот класс иммуноглобулинов относится к острофазным и имеет период полураспада 5 суток.

Настоящая инструкция по применению расчетных индексов призвана объективизировать диагностический поиск при нейросифилисе.

### **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

- шприцы однократного применения;
- стерильные ватные шарики, стерильные салфетки, лейкопластырь;
- флакон с 96% этиловым спиртом;
- раствор йода;
- одноразовые пункционные иглы с мандренами;
- резиновый жгут;
- ИФА-наборы для определения иммуноглобулинов классов G и M, ИФА-анализатор; либо расходные материалы, необходимые для выполнения рутинной методики определения иммуноглобулинов посредством радиальной иммунодиффузии в агаре по G. Mancini;
- биохимический анализатор.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Для выполнения расчета диагностических индексов и коэффициентов необходимо выполнить забор крови и ликвора у больного с подозрением на сифилис нервной системы. В этой связи основными показаниями будут являться показания для диагностического исследования СМЖ при сифилисе.

Абсолютные:

1. Клинико-неврологическая очаговая симптоматика и микросимптоматика у больных сифилисом любой формы.

2. ВИЧ-ассоциированный сифилис.

Относительные:

3. Злокачественное течение манифестного сифилиса (алопеция, лейкодерма, пустулезный сифилид), даже при условии отсутствия изменений в неврологическом статусе.

4. Поздние формы сифилиса (скрытые и активные).

5. Случаи упорного течения серорезистентности.

6. Дети, рожденные от матерей, не получавших лечения по поводу сифилиса.

7. Снятие с учета по нейросифилису.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**

Противопоказаниями к исследованию ликвора следует считать:

1. Клинические и инструментальные (КТ, МРТ) признаки отека головного мозга.

2. Застойные диски зрительных нервов.

3. Дислокационный синдром.

4. Объемные процессы головного мозга (опухоли, гуммы), особенно при височной или теменной локализации (при высокой вероятности тенториального вклинения) и локализации в задней черепной ямке (возможно ущемление миндалин мозжечка в большом затылочном отверстии).

5. Острые инфекционные заболевания (ОРВИ, ангина и др.).

### **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА**

Важнейшим показателем проницаемости гематоэнцефалического барьера считается соотношение уровня альбуминов в сыворотке крови и СМЖ, поскольку эти белки в центральной нервной системе не вырабатываются, и их концентрация в ликворе всецело зависит от сохранности функции ГЭБ:

Альбуминовый коэффициент =

уровень альбуминов в сыворотке (мг/мл)

уровень альбуминов в ликворе (мг/мл)

В норме альбуминовый коэффициент может колебаться от 140 до 400 в зависимости от возраста пациента и в среднем составляет около 220. Снижение коэффициента свидетельствует о повышении проницаемости ГЭБ.

Другим важным расчетным коэффициентом, характеризующим сохранность проницаемости ГЭБ, является формула, отражающая соотношение концентрации антител аденовирусной группы в СМЖ и сыворотке крови:

Коэффициент антител аденовирусной группы (АВАТ<sub>к</sub>) =

титр антител АВАТ в СМЖ

титр антител АВАТ в сыворотке

Его использование основано на том факте, что у здоровых лиц антитела аденовирусной группы определяются только в сыворотке, их появление в СМЖ указывает на нарушение проницаемости ГЭБ.

Косвенным подтверждением интратекальной продукции антитрепонемных IgG-антител может являться также IgG-коэффициент, который определяет соотношение общих IgG в сыворотке и СМЖ:

IgG-коэффициент =

$$\frac{\text{уровень общих IgG в сыворотке (мг/л)}}{\text{уровень общих IgG в СМЖ (мг/л)}}$$

В норме IgG-коэффициент колеблется от 268 до 850 и выше (в среднем 300–450), при увеличении концентрации IgG-антител в СМЖ он снижается. У больных манифестными формами нейросифилиса наблюдается достоверное уменьшение этого показателя в среднем в 6 раз, исключение могут составлять пациенты с НС с преимущественным вовлечением в специфический процесс органа зрения. У них интенсивность интратекальной продукции значительно ниже.

Интратекальный синтез IgG, независимо от его специфичности, определяется по альбуминовому коэффициенту согласно следующей формуле:

Индекс IgG =

$$\frac{\text{общий IgG в СМЖ} \times \text{сывороточный альбумин}}{\text{общий сывороточный IgG} \times \text{альбумин в СМЖ}}$$

Расчет IgG-индекса обычно имитирует данные, получаемые при анализе IgG-коэффициента, вместе с тем наглядность этого показателя бывает даже выше.

Аналогично способу вычисления IgG-коэффициента можно определять IgM-коэффициент:

IgM-коэффициент =

$$\frac{\text{уровень общих IgM в сыворотке (мг/л)}}{\text{уровень общих IgM в СМЖ (мг/л)}}$$

По сравнению с контрольными цифрами его величина у больных с активными формами сифилиса снижается в 3,5–4 раза, в среднем составляя 13–16. Однако необходимо заметить, что его расчет не всегда возможен, поскольку во многих ликворных пробах присутствуют лишь следовые концентрации IgM. С этим фактом напрямую связана значительно меньшая

достоверность получаемых данных по сравнению с другими расчетными показателями. Одной из интересных особенностей проведенных нами исследований следует считать достоверное превышение уровня интратекальной выработки IgM у больных НС с преимущественным поражением органа зрения. IgM-коэффициент у них был сравним с аналогичным у больных с вовлечением в специфический процесс менингеальных оболочек, вместе с тем, как уже отмечалось ранее, уровень локального синтеза IgG у них был в 2 раза ниже по сравнению с другими группами НС. Это обстоятельство, вероятно, связано с отсутствием выраженного воспаления в оболочках мозга у этой группы больных НС, когда такие крупные молекулы, как IgM, не могут проникать через барьер кровь/ликвор, в этой ситуации их синтез зависит исключительно от местной реактивности.

К более специфичным тестам, позволяющим оценить локальную реактивность нервной системы в ответ на внедрение бледной трепонемы относят серологические тесты, которые позволяют обнаружить снижение сывороточно-ликворного соотношения титров антител к антигенам бледной трепонемы. В норме соотношение специфических IgG и общих IgG в сыворотке и СМЖ равнозначно. Эта закономерность была положена в основу РПГА-индекса, разработанного для дифференциальной диагностики местной продукции антител и их пассивной транссудации в структуры нервной системы. К настоящему моменту существует несколько его модификаций.

Первая предполагает определение описанного выше альбуминового коэффициента, а также титра специфических антител по реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) со СМЖ:

Индекс РПГА (1) =

$$\frac{\text{титр РПГА в СМЖ}}{\text{альбуминовый коэффициент} \times 10^3}$$

Нормальными показателями считаются величины ниже 80–100, при заинтересованности структур нервной системы в специфическом процессе его величина может многократно увеличиваться в пределах 100–500. Увеличение показателя свыше 500 является диагностически подтверждающим. Эта модификация индекса РПГА является также хорошим оценочным тестом для подтверждения эффективности проводимой этиотропной терапии, если лечение оказывается неэффективным, снижения цифровых значений индекса не происходит. Ценность этой модификации индекса РПГА в диагностике поздних и особенно скрытых форм НС невелика.

Вторая модификация индекса РПГА дополнена титром РПГА в сыворотке крови:

Индекс РПГА (2) =

$$\frac{\text{титр РПГА в СМЖ}}{\text{титр РПГА в сыворотке крови / альбуминовый коэффициент}}$$

Показатели ниже 0,8 считаются нормальными, результаты между 0,8 и 2 дают основание предположить интратекальную продукцию специфических IgG к *Treponema pallidum*, а показатель выше 2 указывает на НС.

Следующая модификация индекса РПГА основана на определении титров РПГА и уровней общих IgG в ликворе и сыворотке крови:

Индекс РПГА (3) =

$$\frac{\text{титр РПГА в СМЖ} \times \text{общий сывороточный IgG}}{\text{титр РПГА в сыворотке крови} \times \text{общий IgG в СМЖ}}$$

Нормальные показатели колеблются между 0,5 и 2, а результаты свыше 2 указывают на активный НС.

Эта формула может быть изменена, и титры РПГА заменены на единицы ИФА. Однако поскольку антиген для постановки соответствующей реакции выпускается многими лабораториями, оценка результатов такой модификации теста должна быть взвешенно и основываться на набранном заранее материале. Для первичной диагностики специфической интратекальной выработки иммуноглобулинов, отсутствии достаточного фактического материала по диагностике НС методами ИФА не должна использоваться ИФА-модификация РПГА-теста.

В последней модификации РПГА-индекса коэффициент IgG сыворотка / СМЖ (IgGк) делится на коэффициент титров РПГА СМЖ / сыворотка крови (РПГАк):

Индекс РПГА (4) =

$$\frac{\text{общий IgG в сыворотке / общий IgG в СМЖ}}{\text{титр РПГА в СМЖ / титр РПГА в сыворотке крови}}$$

Фактически эта формула РПГА-индекса (3), но оценка данных имеет некоторые различия: на НС указывает показатель РПГАк более чем в 3 раза меньший, чем IgGк, т.е. при результатах более 3.

Еще один тест, обладающий большой степенью информативности в оценке интратекальной выработки специфических антител у больных НС-индекс АВАТ / РПГА:

Индекс АВАТ / РПГА =

Если коэффициент титров РПГА СМЖ / сыворотка по меньшей мере в 4 раза ниже, чем соответствующий коэффициент каких-либо других, не имеющих отношения к сифилису, но распространенных антител, например, гемагглютинирующих антител к аденовирусу, то говорят о высокой степени вероятности развития специфических проявлений сифилиса в нервной системе. Дело в том, что разница в титрах АВАТк в СМЖ и сыворотке крови определяется только у лиц с нарушенной функцией ГЭБ. В любом случае, это тот же принцип, который работает при определении индекса РПГА (3), но IgGк заменяется на АВАТк. Результаты указывают на НС при показателях выше 4.

### **ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

У отдельных больных при несоблюдении ими указаний врача по поведению после пункции могут возникнуть симптомы ликворной гипотензии либо симптомы постпункционного раздражения мозговых оболочек — менингизма.

Для ликворной гипотензии характерна ортостатическая головная боль; в качестве лечебных мероприятий рекомендовано обильное питье, внутривенное введение растворов микродеза, 5% раствора глюкозы, 1,0 г аскорбиновой кислоты.

Синдром постпункционного менингизма проявляется головной болью, головокружением, редко — тошнотой, рвотой, болями в области затылка, «корешковыми болями» в области груди, поясницы, объективно у таких больных находят Нерезко выраженные симптомы раздражения менингеальных оболочек. При появлении даже легких симптомов менингизма больному показан строгий постельный режим, из лекарственных средств назначают: внутривенное введение 40% раствора глюкозы, дегидратационную терапию — фуросемид (лазикс), анальгетики.

Такие побочные реакции возникают, в основном, вследствие вытекания жидкости через пункционное отверстие в твердой мозговой оболочке, поэтому выполнение пункций иглами с диаметром 0,5–0,6 мм, а также соблюдение больными установленного после пункции режима являются лучшей профилактикой этих осложнений. В качестве лекарственной профилактики постпункционных осложнений и побочных явлений наиболее удобен способ введения протеолитических ферментов химотрипсина и трипсина внутримышечно по 5 мг в 1 мл 0,5% раствора новокаина. Первая инъекция делается за 1,5–2 ч перед процедурой, вторая — через 4–6 ч после нее. При введении данных препаратов достигаются противовоспалительный и регенерационный эффекты. Для предупреждения самого грозного из осложнений — дислокации структур головного мозга, проявляющейся симптомом вклинивания — необходима консультация офтальмолога перед

люмбальной пункцией с подробным описанием глазного дна для исключения опухолевых процессов.

**Возможные ошибки при выполнении**

1. Нарушение условий хранения и транспортировки биологических материалов (кровь, ликвор).
2. Нарушение алгоритма выполнения лабораторных тестов.
3. Грязная лабораторная посуда.