

Общие иммуноглобулины (IgG, IgM, IgA) цереброспинальной жидкости при позднем сифилисе: классификация и клиническая интерпретация возникающих изменений

Н.К. Левчик, М.В. Пономарёва, Н.В. Зильберберг, А.И. Полищук

ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург

Total immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) in cerebrospinal fluid in late syphilis: classification and clinical interpretation of occurring alterations

N.K. Levchik, M.V. Ponomareva, N.V. Zilberberg, A.I. Polishchuk

Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg, Russia

Аннотация

Цель исследования: изучить изменения в составе общих иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) цереброспинальной жидкости у больных поздним сифилисом, предложить их классификацию и клиническую интерпретацию вариантов.

Методы. Исследован комплекс показателей цереброспинальной жидкости, включающий концентрацию иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA), индикаторы интратекального синтеза иммуноглобулинов и проницаемости гемато-ликворного барьера у 303 пациентов с поздним сифилисом, не имевших признаков других заболеваний центральной нервной системы.

Результаты. Изменения состава общих иммуноглобулинов классов G, M, A были классифицированы на шесть вариантов в зависимости от повышения уровня иммуноглобулинов, наличия признаков интратекального синтеза или отсутствия отклонений изучаемых параметров. Исследованные взаимосвязи между вариантами общей иммуноглобулиновой реакции в цереброспинальной жидкости и клиническими и лабораторными характеристиками пациентов являлись биологически и клинически правдоподобными. Специфический воспалительный процесс был подтверждён с помощью разработанной методологии у 37% (22-54%) пациентов с «возможным» нейросифилисом и у 5% (3-9%) пациентов с «неопределёнными» результатами. *Заключение.* Полученные данные свидетельствуют о наличии закономерностей интратекального гуморального иммунного ответа у пациентов с поздним сифилисом. Применение разработанной классификации общей иммуноглобулиновой реакции в спинномозговой жидкости позволяет повысить точность распознавания последствий инвазии *T. pallidum* в центральную нервную систему.

Ключевые слова

Сифилис, нейросифилис, цереброспинальная жидкость, общие иммуноглобулины, интратекальный синтез иммуноглобулинов.

Summary

Aim: to study alterations in the composition of total immunoglobulins (IgG, IgM, IgA) of the cerebrospinal fluid in patients with late syphilis, to propose their classification and clinical interpretation of variants.

Methods. A set of cerebrospinal fluid tests, including the immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) concentration, indicators of intrathecal immunoglobulin synthesis and permeability of the blood-cerebrospinal fluid barrier was conducted in 303 patients with late syphilis who had no signs of other central nervous system pathology.

Results. The alterations in the composition of total immunoglobulins (IgG, IgM, IgA) were categorized into six variants, depending on the increase in immunoglobulin levels, evidence of intrathecal synthesis or the absence of deviations of studied parameters. The explored relationships between the variants of total immunoglobulin reaction in cerebrospinal fluid and clinical and laboratory features of the patients were biologically and clinically plausible. Specific inflammatory process could be confirmed by applying the developed methodology in 37% (22–54%) of patients with “possible” neurosyphilis, and in 5% (3–9%) of patients with “inconclusive” results.

Conclusion. The findings show existing patterns of intrathecal humoral immune response in patients with late syphilis. The application of the developed classification of total immunoglobulin reaction in cerebrospinal fluid allows for improved recognition accuracy for the consequences of *T. pallidum* invasion into the central nervous system.

Keywords

Syphilis, neurosyphilis, cerebrospinal fluid, total immunoglobulins, intrathecal synthesis of immunoglobulins.

Введение

На ранней стадии сифилитической инфекции происходит процесс распространения возбудителя гематогенным и лимфогенным путями. Благодаря своей способности проникать сквозь эндотелиальные барьеры сосудов бледная трепонема поражает любые участки организма, в том числе и центральную нервную систему (ЦНС) [1,2]. Поздняя стадия сифилитической инфекции характеризуется формированием полноценного иммунного ответа и локализацией возбудителя.

Необходимость учёта возможности поражения ЦНС при выборе тактики ведения пациентов с сифилитической инфекцией обосновывает широкий список показаний для выполнения люмбальной пункции с последующим исследованием цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Список включает не только больных с высокой клинической вероятностью нейросифилиса, но и пациентов с любыми скрытыми и поздними формами сифилиса, в том числе уже получавших специфическую терапию, а также лиц, проходящих обследование для снятия с учёта. Проблемой использования стандартных тестов ликвородиагностики нейросифилиса является значительный удельный вес неспецифических воспалительных проявлений и неопределённых результатов, не позволяющих сформировать мнение об особенностях интратекального инфекционного процесса пациента.

Изучение иммуноглобулинов ЦСЖ используется в дифференциальной диагностике воспалительных и невоспалительных заболеваний ЦНС [3]. Однако выраженная вариабельность получаемых данных и отсутствие методологии их анализа при сифилитической инфекции препятствует их практическому применению.

Целью настоящего исследования являлось изучение изменений в составе общих иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) ЦСЖ у больных поздним сифилисом, их классификация и интерпретация вариантов.

Методы

В исследование включены 303 серопозитивных по сифилису пациентов, проходивших ликвородиагностику в лаборатории Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии. Исследование было утверждено этическим комитетом института. Включённые пациенты были частью типового потока, направляемого на люмбальную пункцию в соответствии со стандартными показаниями. При формировании выборки были исключе-

ны больные первичным, вторичным и ранним скрытым сифилисом, пациенты, проходящие контрольное обследование после терапии нейросифилиса, больные с подозрением на воспалительный процесс в ЦНС другой этиологии (в том числе все ВИЧ-позитивные), а также пациенты, у которых обследование исключило инфицирование ЦНС бледной трепонемой.

Образцы крови забирались у пациентов непосредственно перед выполнением люмбальной пункции. Парные образцы пациентов ЦСЖ/сыворотка крови были исследованы с применением анализатора специфических белков BN Prospec (Siemens, Германия) для установления величин концентрации альбумина, IgG, IgA и IgM в ЦСЖ и сыворотке крови. Их соотношение оценивалось по формулам Райбера, используемым для выявления интратекального синтеза общих иммуноглобулинов у пациентов неврологического профиля [4]. Оценка функционального состояния гемато-ЦСЖ барьера осуществлялась с помощью коэффициента альбумина (Q альб) и формулы расчёта возрастной нормы [4]. Сведения о клинико-anamnestических особенностях пациентов и результаты типовых диагностических исследований были получены из медицинской документации.

Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми методами. Сравнивались частоты признаков между группами (χ^2 или точный метод Фишера) и внутри групп (Cochran Q тест), количественные параметры (U-критерий Манна-Уитни), для корректировки уровня значимости при множественном сравнении применялась поправка Бонферрони. Для выявления пороговых значений показателей возраста и титров диагностических тестов использовались данные ROC-анализа.

Результаты

Образцы ЦСЖ охарактеризовали в зависимости от получения доказательства интратекального синтеза и увеличения содержания Ig по каждому из классов (IgG, IgM, IgA) и проанализировали в контексте клинико-лабораторных особенностей пациентов. По результатам анализа выделили шесть вариантов изменений, объединённых патогенетической логичностью и наличием ключевых характеристик.

Варианты с I по IV характеризовались повышенным уровнем того или иного класса иммуноглобулинов в ЦСЖ, но различались присутствием доказательств интратекального синтеза соответствующего класса и его профилем. К варианту

I были отнесены случаи интратекального синтеза IgG с сопутствующим синтезом IgM и/или IgA, к варианту II – только IgG, к варианту III – только IgM и/или IgA. При варианте IV повышенный уровень Ig не соотносился с подтверждением их интратекального синтеза. Варианты V и VI отличались нормальным уровнем иммуноглобулинов в ЦСЖ, но при варианте V расчётные формулы фиксировали наличие интратекальной фракции хотя бы для одного из классов.

В таблице 1 приведены данные, характеризующие состояние ЦСЖ пациентов в зависимости от установленного варианта общей иммуноглобулиновой реакции.

В общем потоке пропунктированных преобладали пациенты с вариантом VI ($p < 0,001$). Среди «воспалительных» вариантов (I, II, III, IV) чаще встречались I и IV ($p < 0,001$).

Для вариантов с сочетанным «воспалительным» интратекальным синтезом Ig (I, III) дополнительных особенностей комбинаций выявлено не было.

Наибольшие отличия интратекального синтеза Ig в зависимости от варианта демонстрировал класс G. Количество интратекально синтезируемой фракции IgG было наивысшим при варианте I, существенно более низким при варианте II и незначительным при варианте V ($p < 0,001$). Выраженность интратекального синтеза IgM и IgA также была максимальна при варианте I, статистически значимо превышая объединённые данные вариантов II, III, и V, не отличающихся между собой.

Вторым фактором влияния на содержание Ig в ЦСЖ, помимо их интратекального синтеза, является размер плазменной составляющей из системного кровотока. Влияние данного фактора было изучено с применением показателей частоты дисфункциональных нарушений гемато-ЦСЖ барьера, превышающих возрастную норму, и Q альбумина.

Частота дисфункций гемато-ЦСЖ барьера, которые при сифилисе могут быть обусловлены воспалительным процессом в ликворной системе мозга [5], значимо превышала общепопуляцион-

Таблица 1. Характеристика показателей ЦСЖ больных поздним сифилисом в зависимости от варианта общей иммуноглобулиновой реакции (N=303)

Показатели ЦСЖ		Вариант общей иммуноглобулиновой реакции					
		I n=41	II n=19	III n=8	IV n=39	V n=29	VI n=167
Частота интратекального синтеза Ig*, абс (%) в том числе комбинации:	G	41(100)	19(100)				
	M	32(78)		2(25)			
	A	28(68)		6(75)			
	GMA	19(46)					
	GM	13(32)					
	G A	9(22)					
	G		19(100)				
Количество интратекально синтезируемой фракции Ig, Me(25–75%)	MA			1(12)			
	M			1(12)			
	A			6(75)			
	G, %	65(50–71)	31(19–56)	0	0	13(6–26)	0
	G, мг/л	96(46–172)	23(12–40)	0	0	3(1,5–6)	0
Дисфункция гемато-ЦСЖ барьера	M, %	78(47–90)	36(25–47)	26(–)	0	28(–)	0
	M, мг/л	8(1,6–20)	0,4(0,2–0,5)	0,6(–)	0	0,3(–)	0
	A, %	32(21–56)	7(–)	19(7–54)	0	19(13–32)	0
	A, мг/л	3(1,8–7)	0,2(–)	1,9(1,1–4,5)	0	0,6(0,3–1,1)	0
Концентрация в крови, г/л	частота, %	18(44)	3(16)	3(38)	25(64)	2(7)	17(10)
	$Q_{\text{альб}} \cdot 10^3$, Me(25–75%)	6,6(4,9–9,5)	5,3(4,2–6,4)	6,4(5,9–7,8)	7,6(5,9–10)	3,3(2,9–4,1)	4,3(3,4–5,2)
Концентрация в ЦСЖ, мг/л, Me(25–75%)	IgG	12(11–14)	11(10–13)	12(11–13)	12(10–14)	11(9–13)	12(10–13)
	IgM	1,4(0,9–1,8)	1,2(1,1–1,8)	0,9(0,6–1,4)	1,2(0,9–1,6)	1,2(0,8–1,7)	1,1(0,8–1,5)
	IgA	2,9(2,4–3,5)	2,7(2,3–3,3)	2,3(1,7–3,8)	2,9(2,0–3,7)	1,9(1,3–2,4)	2,3(1,9–2,9)
Концентрация в ЦСЖ, мг/л, Me(25–75%)	IgG	176(94–272)	61(48–84)	33(28–43)	45(35–60)	21(18–27)	21(16–29)
	IgM	6(2–20)	0,6(0,4–1,2)	1,1(0,4–1,9)	0,6(0,3–1,0)	0,2(0,2–0,3)	0,2(0,2–0,3)
	IgA	11(7–22)	4(3–7)	9(7–16)	7(5–10)	3(2–4)	3(2–4)

Примечание: * - доказанный интратекальный синтез по Райберу [4], сопровождающийся превышением нормального содержания иммуноглобулинов соответствующего класса; (–) не посчитано из-за малого числа случаев.

ное значение (15%) лишь у пациентов с вариантами I, III и IV ($p < 0,05$). Соответственно, пациенты этих же групп имели наиболее высокие показатели Q альбумина ($p < 0,001$). Дополнительно установлен факт очень низких величин Q альбумина при варианте V (даже ниже, чем при варианте VI, $p < 0,001$) и промежуточное положение между патологическими и непатологическими значениями Q альбумина при варианте II.

Третий возможный фактор влияния на количество Ig в ЦСЖ – концентрация Ig в крови – имел низкую значимость для формирования различий вариантов общей иммуноглобулиновой реакции в ЦСЖ у обследованных пациентов, о чём свидетельствовало отсутствие значимых различий данного показателя.

Интегративный показатель всех влияющих факторов, концентрация Ig в ЦСЖ, изменялась соответственно вышеперечисленным особенностям. Концентрация IgG и IgM ступенчато снижалась от максимальных до нормальных

значений в следующих рядах ($p < 0,001$). Для IgG: вариант I → вариант II → варианты III и IV → варианты V и VI. Для IgM: вариант I → варианты II, III и IV → варианты V и VI. Концентрация IgA имела другие закономерности, совпадающие с изменениями гемато-ЦСЖ барьера: вариант I, III и IV → вариант II → варианты V и VI.

В таблице 2 приведены результаты сравнительного анализа клинико-лабораторных данных, которые демонстрировали общность и отличие по составу пациентов в выделенных вариантах общей иммуноглобулиновой реакции. В ряде случаев отличия вариантов достигали статистической достоверности с учётом множественности сравнения.

При «воспалительных» вариантах I, II, III, IV выявлялась связь с мужским полом, особенно выраженная при варианте I. Кроме того, пациенты с вариантами I и III чаще были старше 40 лет, что предполагало как длительность инфицирования, так и наличие сосудистых изменений, связанных с возрастом, а также чаще демонстрировали

Таблица 2. Результаты анализа клинико-лабораторных данных 303 пациентов с поздним сифилисом с подозрением на нейросифилис в зависимости от варианта общей иммуноглобулиновой реакции цереброспинальной жидкости; удельный вес пациентов абс. (%)

Пациенты	Вариант общей иммуноглобулиновой реакции					
	I n=41	II n=19	III n=8	IV n=39	V n=29	VI n=167
Пол						
мужской (n=167)	33(80) ^{5,6}	13(68)	6(75)	28(72)	11(38) ¹	76(46) ¹
женский (n=136)	8(20) ^{5,6}	6(32)	2(25)	11(28)	18(62) ¹	91(54) ¹
Возраст						
старше 40 лет (n=149)	34(83) ^{4,5,6}	10(53)	8(100) ⁵	19(49) ¹	8(28) ^{1,3}	70(42) ¹
младше 40 лет (n=154)	7(17) ^{4,5,6}	9(47)	0(0) ⁵	20(51) ¹	21(72) ^{1,3}	97(58) ¹
Клинические проявления[#]						
есть (n=79)	32(78) ^{4,5,6}	7(37) ⁶	6(75) ^{5,6}	15(38) ¹	2(7) ^{1,3}	17(10) ^{1,2,3}
нет (n=224)	9(22) ^{4,5,6}	12(63) ⁶	2(25) ^{5,6}	24(62) ¹	27(93) ^{1,3}	150(90) ^{1,2,3}
Терапия сифилиса в анамнезе						
нет (n=77)	32(78) ^{2,4,5,6}	4(21) ¹	2(25)	7(18) ¹	5(17) ¹	27(16) ¹
есть (n=226)	9(22) ^{2,4,5,6}	15(79) ¹	6(75)	32(82) ¹	24(83) ¹	140(84) ¹
Стандартное исследование ликвора##						
нейросифилис «подтвержден» (n=35)	28(68) ^{3,4,5,6}	7(37) ^{4,5,6}	0(0) ¹	0(0) ^{1,2}	0(0) ^{1,2}	0(0) ^{1,2}
нейросифилис «возможен» (n=38)	10(24) ⁶	4(21)	1(12)	11(28) ⁶	2(7)	10(6) ^{1,4}
неопределенный результат (n=230)	3(7) ^{3,4,5,6}	8(42) ^{5,6}	7(88) ¹	28(72) ¹	27(93) ^{1,2}	157(94) ^{1,2}
Реакция микропреципитации в крови (титр)						
отрицательный результат (N=21) (n=42)	0(0) ³	0(0)	3(38) ¹	5(13)	5(17)	29(17)
цельная – 1:4 (n=153)	6(15) ^{4,5,6}	6(32)	2(25)	21(54) ¹	18(62) ¹	100(60) ¹
≥1:8 (n=108)	35(85) ^{4,5,6}	13(68) ^{5,6}	3(38)	13(33) ¹	6(21) ^{1,2}	38(23) ^{1,2}

Примечание: цифры рядом с показателями - $p < 0,0033$ (с поправкой Бонферрони) при межгрупповом сравнении, курсивный шрифт - $p < 0,05$ при внутргрупповом сравнении; # - психиатрические, неврологические, офтальмологические, отоларингологические проявления, согласующиеся с диагнозом «нейросифилис»; ## - нейросифилис «подтвержден» - положительный результат нетрепонемных тестов + положительный результат трепонемных тестов (с/без цитоза и/или гиперпротеинарии); нейросифилис «возможен» - лейкоциты $> 5/\mu\text{L}$ и/или белок $> 0,45 \text{ г/л}$ + положительный результат трепонемных тестов; «неопределенный результат» - положительный результат трепонемных тестов.

субъективные и объективные симптомы, согласующиеся с нейросифилисом. «Невоспалительные» варианты V и VI не проявляли связи с полом, большинство пациентов не имели каких-либо симптомов и были младше 40 лет.

Вариант I отличался наиболее высоким удельным весом пациентов с впервые выявленным сифилисом. Среди остальных вариантов преобладали пациенты, получавшие терапию на ранней стадии сифилитической инфекции.

Проведение дополнительного углублённого анализа установило, что в сходных клинических ситуациях у мужчин и женщин значимое влияние пола на вариант общей иммуноглобулиновой реакции не подтверждалось. Основными факторами являлись возраст пациента, наличие терапии и клинических проявлений. Женщины чаще выявляются при профилактических обследованиях и контроле терапии сифилиса, с соответствующим увеличением удельного веса более молодых, ранее лечившихся, бессимптомных пациенток в сопоставлении с мужчинами.

Позитивация нетрепонемных тестов в ЦСЖ, которая на настоящий момент является единственным критерием подтверждения диагноза «нейросифилис», наблюдалась только при вариантах I и II, а при варианте I являлась преобладающим результатом у пациентов, что подтверждает специфичность присущих данным вариантам изменений.

Плеоцитоз и гиперпротеинария, свидетельствующие о возможности воспалительного процесса в ЦНС, но имеющие неспецифический характер, не демонстрировали выраженной ассоциации с каким-либо из вариантов.

Неопределённый вариант стандартной ликвородиагностики, не позволяющий сделать какой-либо вывод помимо факта инфицирования ЦНС, являлся преобладающим в вариантах III, IV, V, VI, редко встречался при варианте I (7%; 95%ДИ: 1–20%), но был установлен у значительной части (42%; 95%ДИ: 20–66%) пациентов с вариантом II.

Высокие ($\geq 1:8$) титры реакции микропреципитации в крови, считающиеся признаком «активного» сифилиса, преобладали при варианте I, тогда как для вариантов IV, V, VI характерными были низкие титры.

Таким образом, выявленные ассоциации согласуются с общепринятыми представлениями и логикой инфекционного процесса на поздней стадии сифилитической инфекции, что подтверждает правомочность и патогенетическую обусловленность выделенных вариантов общей иммуноглобулиновой реакции ЦСЖ.

Обсуждение

Согласно общепринятому мнению для нейросифилиса характерен IgG-доминантный интратекальный синтез. Также в ранее опубликованных работах демонстрировался интратекальный синтез не только IgG, но и IgM и IgA у части больных нейросифилисом [6–8], и в одном исследовании показана связь частоты и выраженности интратекального синтеза Ig с тяжестью течения нейросифилиса [7]. Однако углублённого изучения реакции общих иммуноглобулинов в ЦСЖ при сифилисе не проводилось.

Особенностью нашего исследования является установление всех возможных исходов вовлечения ЦНС в инфекционный процесс при сифилисе, так как существующий подход к выполнению люмбальной пункции и исследованию ЦСЖ у пациентов с поздними формами сифилиса в дерматовенерологической клинике обеспечивает практически полный охват клинических форм поздней стадии сифилитической инфекции, а участники исследования полностью соответствовали типовому потоку.

Также в проведённом исследовании при оценке интратекального синтеза Ig использовался ранее не применяемый методологический приём, когда выявление интратекальной фракции рассматривалось в контексте создания в ЦСЖ концентрации Ig соответствующего класса выше нормальных значений, что позволило выделить подвиды интратекального синтеза, предположительно имеющие различное значение.

Выполненный в исследовании анализ закономерностей изменения состава иммуноглобулинов ЦСЖ у различных категорий пациентов с сифилитической инфекцией в зависимости от пола, возраста, клинических проявлений, наличия терапии в анамнезе и результатов стандартных диагностических тестов в ликворе и крови подтвердил биологическую и клиническую правдоподобность выделенных вариантов общей иммуноглобулиновой реакции ЦСЖ и корректность применяемой лабораторной методологии.

По результатам исследования сформирована следующая концепция клинико-патогенетической интерпретации вариантов общей иммуноглобулиновой реакции ЦСЖ при поздних формах сифилиса.

Вариант I. Интенсивный интратекальный синтез IgG в сочетании с IgM и/или IgA, сопровождающийся наиболее выраженным возрастанием содержания Ig всех классов в ЦСЖ. Является основной формой типичной гуморальной реакции ЦНС воспалительного генеза при наличии

текущего инфекционного процесса сифилитической природы, обусловленного присутствием живого возбудителя.

Вариант II. Интратекальный синтез и прирост уровня IgG в ЦСЖ менее значителен, сопутствующая реакция IgM и/или IgA не выражена. Представляет собой ограниченную форму типичной гуморальной реакции ЦНС, наблюдающуюся при уменьшении специфических воспалительных изменений, например, вследствие применения противосифилитической терапии либо воздействия иммунного ответа.

Вариант III. Реакция IgG не является значимой, выявляется интратекальный синтез с повышением содержания лишь IgM и/или IgA. Является нетипичной формой гуморальной реакции ЦНС, возможно, вследствие иммунного ответа преимущественно на аутоантигены, появившиеся в результате воспалительного повреждения, без значимого специфического компонента.

Вариант IV. Наличие интратекального синтеза Ig не доказано, отмечается лишь повышение содержания IgG и/или IgM и/или IgA в ЦСЖ. Относится к неопределённым изменениям, может отражать дисфункциональные нарушения гемато-ликворного барьера, в том числе при специфическом воспалительном процессе в ликворопроводящих путях.

Вариант V. При нормальном содержании Ig в ЦСЖ регистрируются признаки интратекального синтеза IgG и/или IgM и/или IgA. Имеет неопределённую значимость, наиболее вероятно является «дефектом», проявляющимся при использовании расчётных формул Райбера [4] на контингенте не неврологического профиля. Возможно также, что такие формы интратекального синтеза являются проявлением физиологического иммунного ответа на инфицирование. Требуются дальнейшие исследования.

Вариант VI. Отсутствие общей иммуноглобулиновой реакции ЦСЖ. Свидетельствует об интактности ЦНС или инфицировании без патологических последствий.

Применение разработанной классификации в дополнение к стандартному исследованию ликвора у пациентов с подозрением на нейроси-

филис при поздних формах сифилиса позволило установить высокую вероятность специфического воспалительного процесса у 14 из 38 (37%; 95%ДИ: 22–54%) пациентов с «возможным нейросифилисом» и у 11 из 230 (5%; 95%ДИ: 3–9%) пациентов с неопределёнными результатами. Также был определён «ложный» характер высоких ($\geq 1:8$) титров реакции микропреципитации в крови, являющихся маркером активности специфического процесса, у 44 из 108 (41%; 95%ДИ: 32–51%) пациентов.

Следует учитывать ограничения, присущие проведённому исследованию. Во-первых: острота клинических проявлений у больных манифестными формами нейросифилиса не требовала оказания стационарной специализированной помощи (психиатрической, неврологической, офтальмологической, отоларингологической); для более тяжёлых пациентов, возможно, потребуется коррекция критериев выделения вариантов. Во-вторых: при применении методологии Райбера выраженные дисфункциональные нарушения гемато-ликворного барьера могут маскировать наличие интратекального синтеза Ig, который проявляется впоследствии на контрольных исследованиях при стихании остроты воспалительных реакций. В-третьих: некоторые из отмечающихся ассоциаций не получили статистического подтверждения из-за недостаточной численности выборки. Однако ограничения имеют частный характер и не сказываются на общих результатах исследования.

Заключение

Полученные результаты указывают на наличие закономерностей интратекального гуморального иммунного ответа у пациентов с поздней стадией сифилиса. Применение разработанной классификации общей иммуноглобулиновой реакции в цереброспинальной жидкости позволяет повысить точность распознавания последствий инвазии *T. pallidum* в центральную нервную систему.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. Lithgow K.V., Tsao E., Schovanek E., et al. *Treponema pallidum* Disrupts VE-Cadherin Intercellular Junctions and Traverses Endothelial Barriers Using a Cholesterol-Dependent Mechanism. *Front Microbiol.* 2021;12:691731. doi:10.3389/fmicb.2021.691731.

2. Xie B., Zhao T., Zhao S., et al. Possible effects of *Treponema pallidum* infection on human vascular endothelial cells. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(4):e24318. doi:10.1002/jcla.24318.

3. Deisenhammer F., Barton A., Egg R., et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task

force. *European Journal of Neurology*.2006;13(9):913–922. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01493.x.

4. Reiber H., Peter J. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J. Neurol. Sci.* 2001;184(2):101-122. doi:10.1016/s0022-510x(00)00501-3.

5. Кунгуров Н.В., Левчик Н.К., Пономарёва М.В., и др. Функциональное состояние гематоэнцефалического/гематоликворного барьера у больных сифилисом. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2012;4:14–21.

6. Ebinger M., Grauer T., Uhr M. Intrathecal IgA synthesis in neurosyphilis. *J Neurol Sci.* 2005;228 (1):21-25. doi:10.1016/j.jns.2004.09.028.

7. Huang X., Ying S., Luo L., et al. Intrathecal immunoglobulin synthesis and its role in patients with neurosyphilis. *Front Public Health.* 2022;10:1008595. doi:10.3389/fpubh.2022.1008595.

8. Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF): a concept common to normal blood CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci.*1994;122:189–203. doi:10.1016/0022-510x(94)90298-4.

Сведения об авторах

Левчик Надежда Константиновна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий научным клиническим отделом сифилидологии и инфекций, передаваемых половым путём, государственного бюджетного учреждения Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии». 620076, Россия, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, 8. E-mail: nklevchik@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3856-957X.

Пономарёва Марина Владиславовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-экспериментального лабораторного отдела, государственного бюджетного учреждения Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии». E-mail: marpo08@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0409-9856.

Зильберберг Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе государственного бюджетного учреждения Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии». E-mail: zilberberg@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7407-7575.

Полищук Антон Ильич – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии государственного бюджетного учреждения Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии». E-mail: ai.polishchuk@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5755-8783.

Поступила 19.12.2025.