

Нейросифилис – это специфическая инфекция, возникающая при инвазии бледной трепонемы (*Treponema pallidum*) и характеризующаяся многообразными клиническими проявлениями, связанными с поражением центральной и периферической нервной системы. Актуальность проблемы сифилиса в России объясняется его социальной значимостью и высокой распространенностью. Среди инфекций передаваемых половым путем, сифилис, по-прежнему, представляет собой серьезную проблему и требует особого внимания врачей всех специальностей. Нейросифилис остается важной клинической проблемой еще и потому, что он нередко манифестирует редкими формами. Данное издание освещает проблему указанной нейроинфекции с позиций современной клинической медицины. Авторы приводят сведения о распространенности, разнообразии клинических проявлений, а также методах диагностики и лечения. Ключевая особенность настоящей работы - всестороннее описание редко встречающихся и атипичных форм, скрывающихся под "маской" других заболеваний. Книга заинтересует неврологов, специалистов по инфекционным заболеваниям, врачей общей практики, а также других специалистов, проявляющих интерес к данной проблеме.

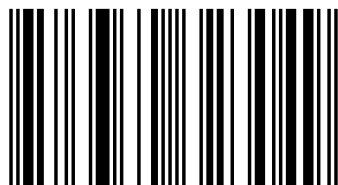


Юрий Вячеславович Елисеев
Алексей Сергеевич Котов
Евгения Вадимовна Мухина

Нейросифилис

особенности клиники и диагностики

Настоящая публикация является результатом коллективной работы сотрудников неврологической клиники "Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского": Елисеева Юрия Вячеславовича, доктора медицинских наук Котова Алексея Сергеевича, а также Мухиной Евгении Вадимовны.



978-3-330-32304-9

**Юрий Вячеславович Елисеев
Алексей Сергеевич Котов
Евгения Вадимовна Мухина**

Нейросифилис

**Юрий Вячеславович Елисеев
Алексей Сергеевич Котов
Евгения Вадимовна Мухина**

Нейросифилис

особенности клиники и диагностики

LAP LAMBERT Academic Publishing RU

Impressum / Выходные данные

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Alle in diesem Buch genannten Marken und Produktnamen unterliegen warenzeichen-, marken- oder patentrechtlichem Schutz bzw. sind Warenzeichen oder eingetragene Warenzeichen der jeweiligen Inhaber. Die Wiedergabe von Marken, Produktnamen, Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u.s.w. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Библиографическая информация, изданная Немецкой Национальной Библиотекой. Немецкая Национальная Библиотека включает данную публикацию в Немецкий Книжный Каталог; с подробными библиографическими данными можно ознакомиться в Интернете по адресу <http://dnb.d-nb.de>.

Любые названия марок и брендов, упомянутые в этой книге, принадлежат торговой марке, бренду или запатентованы и являются брендами соответствующих правообладателей. Использование названий брендов, названий товаров, торговых марок, описаний товаров, общих имён, и т.д. даже без точного упоминания в этой работе не является основанием того, что данные названия можно считать незарегистрированными под каким-либо брендом и не защищены законом о брендах и их можно использовать всем без ограничений.

Coverbild / Изображение на обложке предоставлено: www.ingimage.com

Verlag / Издатель:

LAP LAMBERT Academic Publishing

ist ein Imprint der / является торговой маркой

ICS Morebooks! Marketing SRL

4, Industrial street, 3100 Balti, Republic of Moldova / Молдова

Email / электронная почта: info@omniscryptum.com

Herstellung: siehe letzte Seite /

Напечатано: см. последнюю страницу

ISBN: 978-3-330-32304-9

Copyright © Юрий Вячеславович Елисеев, Алексей Сергеевич Котов, Евгения Вадимовна Мухина

Copyright © 2017 ICS Morebooks! Marketing SRL

Alle Rechte vorbehalten. / Все права защищены. Saarbrücken 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	3
ВВЕДЕНИЕ	7
ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ	13
ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	15
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	23
2.1. Асимптомный нейросифилис.....	27
2.2. Острый сифилитический менингит.....	28
2.3. Менинговаскулярный сифилис.....	29
2.4. Спинная сухотка (Tabes dorsalis).....	29
2.5. Прогрессивный паралич (paralysis progressiva alienorum).....	31
2.6. Атрофия зрительных нервов.....	32
2.7. Патоморфоз клинической картины нейросифилиса на современном этапе.....	33
ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИКА НЕЙРОСИФИЛИСА	35
3.1. Сбор жалоб и анамнеза	36
3.1.1. Жалобы на боли.....	36
3.1.2. Жалобы на головокружение и неустойчивость.....	42
3.1.3. Жалобы психоэмоционального характера.....	43
3.1.4. Данные анамнеза.....	44
3.2. Неврологический осмотр	46
3.2.1. Расстройства фотореакции зрачков.....	46
3.2.2. Нарушения зрительной функции.....	47
3.2.3. Расстройства иннервации лицевой мускулатуры и языка.....	55
3.2.4. Расстройства сухожильных рефлексов.....	56
3.2.5. Сенсорные расстройства.....	56
3.2.6. Острые нарушения мозгового кровообращения при нейросифилисе.....	60
3.3. Нейропсихологические методы обследования больных	64

3.3.1. Оценка аффективного статуса с использованием опросника Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS).....	65
3.3.2. Оценка когнитивного статуса с использованием опросников Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и Батарея лобной дисфункции (FAB).....	66
3.3.3. Оценка качества жизни при помощи опросника качества жизни SF-36.....	73
ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ.....	77
4.1. Серологический анализ.....	80
4.1.1. Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА).....	81
4.1.2. Иммуноферментный анализ (ИФА).....	83
4.1.3. Реакция иммунофлюоресценции (РИФ).....	83
4.1.4. Реакция микропреципитации (РМП) с кардиолипидным антигеном.....	84
4.2. Ликворологический анализ.....	86
4.2.1. Трепонемные тесты.....	86
4.2.2. Нетрепонемный тест.....	87
4.3. Анализ серологических и ликворологических тестов.....	87
ГЛАВА 5. ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОСИФИЛИСА.....	97
ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	99
ВЫВОДЫ.....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- АД - артериальное давление
- ЕД - единица действия
- ГКБ - городская клиническая больница
- ГМ - головной мозг
- ГЭБ - гематоэнцефалический барьер
- ДС-БЦА - дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий
- ДТП - дорожно-транспортное происшествие
- ВИЧ - вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
- ИППП - инфекции, передаваемые половым путём
- ИФА - иммуноферментный анализ (сум. - суммарный)
- КВД - кожный венерологический диспансер
- КП - коэффициент позитивности
- ЛПУ - лечебно-профилактическое учреждение
- МЕ - международные единицы
- МЗ - Министерство здравоохранения
- МР - магнитно-резонансный
- МРТ - магнитно-резонансная томография
- НС - нейросифилис
- ОКТ - оптическая когерентная томография
- ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
- ОШ - отношение шансов (ДИ - доверительный интервал)
- РИБТ - реакция иммобилизации бледных трепонем
- РИФ - реакция иммунофлюоресценции (200 - разведённая в 200 раз, абс. - абсорбированная, ц. - с цельной кровью)
- РКТ - рентгеновская компьютерная томография
- РМП - реакция микропреципитации
- РПГА - реакция пассивной гемагглютинации
- СМЖ - спинномозговая жидкость

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СПИД - синдром приобретённого иммунного дефицита

США - Соединённые Штаты Америки

ФГБНУ НЦН - Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр неврологии"

ФГБУ - Федеральное государственное бюджетное учреждение

ЦНИИОИЗ - Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения

ЦНС - центральная нервная система

ЧМН - черепно-мозговые нервы

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиография

ЭМГ - электромиография

ЭОС - электрическая ось сердца

ЭЭГ - электроэнцефалография

OD - oculus dexter (правый глаз)

CD4 - cluster of differentiation 4 (кластер дифференцировки 4)

CDC - Centers for Disease Control and Prevention (Центр по контролю и профилактике заболеваний США)

OS - oculus sinister (левый глаз)

FAB - Frontal Assessment Battery (Батарея лобной дисфункции)

FLAIR - fluid attenuated inversion recovery (инверсия-восстановление с подавлением сигнала от воды)

HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии)

IgG - Immunoglobulin G (иммуноглобулины класса G)

IgM - Immunoglobulin M (иммуноглобулины класса M)

IUSTI - International Union against Sexually Transmitted Infections (Международный союз по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем)

MMSE - Mini Mental State Examination (Краткая шкала оценки психического статуса)

RPR - Rapid Plasma Reagin (нетрепонемный тест)

SF-36 - The Short Form-36 (опросник качества жизни)

T1 - spin-lattice relaxation time (время спин-решеточной релаксации, ВИ - взвешенное изображение)

T2 - spin-spin relaxation time (время спин-спиновой релаксации, ВИ - взвешенное изображение)

TRUST - Toluidine red unheated serum test (нетрепонемный тест)

VDRL - Venereal Disease Research Laboratory (нетрепонемный тест)

WBC - white blood cells (белые кровяные тельца)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы сифилиса в России объясняется его социальной значимостью и высокой распространенностью. Среди инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), сифилис по-прежнему представляет собой серьезную проблему и требует особого внимания врачей всех специальностей. Середина 90-х годов прошлого века характеризовалась чрезвычайно быстрым ростом заболеваемости сифилисом с последующим снижением к началу третьего тысячелетия. В прошлом (70—80-е годы XX века) снижение заболеваемости происходило на фоне стабильной социально-экономической ситуации, широкого внедрения эффективных лечебных препаратов, в том числе пенициллина, жесткого контроля противоэпидемических мероприятий, включающих уголовную и административную ответственность за уклонение от лечения или сокрытие контактов.

В настоящее время снижение заболеваемости происходит в условиях, включающих нестабильную экономическую ситуацию, беспрецедентно возросшую миграцию населения, снятие многих административных и принудительных мер в отношении пациентов с ИППП, а также расширение сети негосударственных медицинских учреждений, оказывающих дерматовенерологическую помощь [37]. Снижение заболеваемости сопровождается изменением ее структуры в сторону роста скрытых и не уточненных форм инфекции. Больше число больных сифилисом составляют лица без определенного места жительства, работники сферы обслуживания, торговли, бизнеса и т. д. [32]. Возрастной состав больных не ограничен, однако преобладают лица в возрасте от 20 до 29 лет, на втором месте - 15-17-летние и 30-39-летние, соотношение заболевших мужчин и женщин практически равное. На фоне угасания эпидемии сифилиса отмечается рост заболеваемости нейросифилисом (НС), в особенности его поздними формами (менинговаскулярным НС и прогрессивным параличом) [35]. За период с 2006 по 2010 гг. заболеваемость ранними формами НС по России составила 0,1-0,2 на 100000 населения, поздних - 0,3-0,4 на 100000 населения [11]. Повышение

заболеваемости нейросифилисом следует за подъемами общей заболеваемости сифилисом с некоторым временным интервалом, который необходим для формирования поражений нервной системы. В настоящее время, на исходе эпидемии сифилиса, изучение заболеваемости НС становится актуальным [12]. Заболеваемость НС на много лет пролонгирует проблемы борьбы с сифилитической инфекцией и усложняет их, так как выявление, диагностика и ведение таких больных выходят далеко за рамки дерматовенерологии и касаются, прежде всего, таких специальностей, как неврология, психиатрия и офтальмология. Проблема сифилиса нервной системы, являясь междисциплинарной, остается одной из важных в здравоохранении [2, 33]. Рост заболеваемости и дефекты диагностики, препятствующие выявлению и адекватной регистрации НС, определяют актуальность проблемы.

Было проведено исследование носящие проспективно-ретроспективный характер, которое было посвящено исследованию эпидемиологических показателей, клинических и лабораторных проявлений, структуры и эффективности лечения нейросифилиса и его клинических проявлений у взрослых больных нейросифилисом в 2009 - 2011 г.г.

В исследование были включены больные сифилисом, с подозрением на нейросифилис.

Критериями включения в исследование явились:

- 1) подтвержденный диагноз сифилиса;
- 2) неэффективность антибактериальной терапии по данным серодиагностики (серорезистентность) или ранее диагностированный НС;
- 3) наличие неврологической симптоматики;
- 4) высокие титры трепонемных тестов к сифилису в сыворотке крови при первичном обследовании.

В рамках диагностики НС в период с 2009 по 2011 г.г., были обследованы 132 больных сифилисом, 56 мужчин и 76 женщин (средний возраст - $37,4 \pm 1,0$ лет) (Рисунок 1), средняя продолжительность течения заболевания $5,1 \pm 0,4$ лет. Распределение количества пациентов относительно длительности заболевания

указывает на преобладание пациентов со сроком заболевания до 5 лет (Рисунок 2). У 82 из 132 больных при осмотре выявлена неврологическая симптоматика. Среди обследованных - 78 серорезистентных больных с длительностью заболевания более 2 лет, а у 48 выявлялись титры антител РПГА крови более 1/10240. Вышеперечисленные особенности течения сифилиса являлись показанием для проведения люмбальной пункции и анализа СМЖ для выявления нейросифилиса. Все обследованные пациенты уже получали трепанеомоцидную терапию, однако, поскольку применяемые для лечения сифилиса дюранные препараты пенициллина не обладают способностью проникать через ГЭБ, то при их использовании возбудитель может сохраняться в структурах головного и спинного мозга.

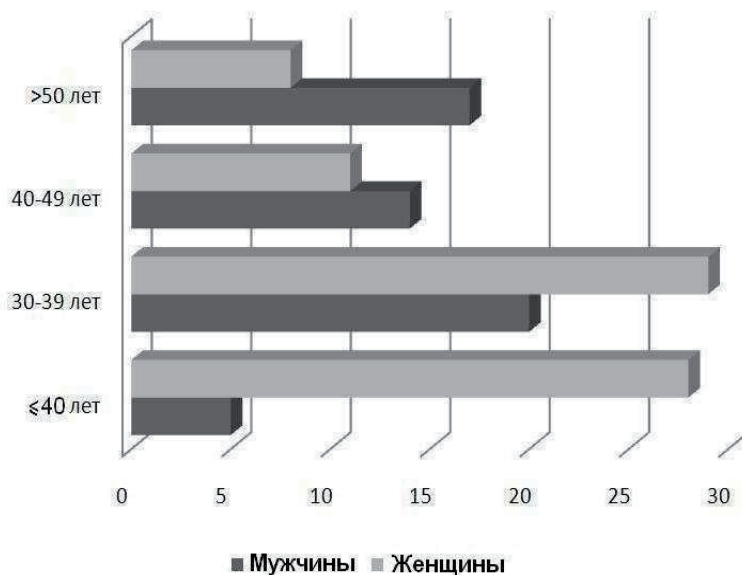


Рисунок 1. Распределение больных по полу и возрасту.

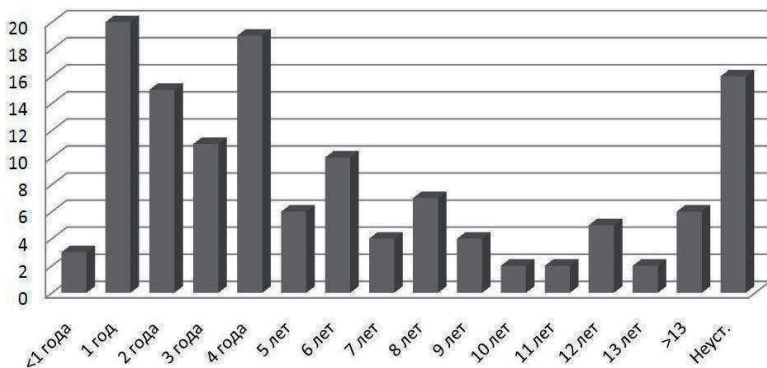


Рисунок 2. Распределение больных по длительности течения заболевания.

Критерии исключения:

- 1) возраст ≤ 18 лет;
- 2) наличие соматического или психического заболевания в острой стадии, хронические заболевания в стадии обострения или наличие их осложнений;
- 3) наличие острого и инфекционного заболевания до окончания срока изоляции;
- 4) наличие болезни крови в острой стадии и в стадии обострения;
- 5) наличие заболевания и состояния, требующие стационарного лечения, в том числе и хирургического вмешательства;
- 6) наличие беременности более 26 недель;
- 7) наличие признаков не равного давления между супратенториальными и инфратенториальными областями головного мозга (смещение срединных структур, отсутствие четверохолмной, верхней мозжечковой, хиазмальной и межножковой цистерн, объёмный процесс задней черепной ямки), являющееся противопоказанием для проведения спинномозговой пункции;
- 8) повышение внутричерепного давления;
- 9) коагулопатии.

Всем больным помимо общеклинического обследования, проводился неврологический осмотр и ликворологическое обследование, включающее общий анализ СМЖ (белок, реакция Панди, цитоз с подсчётом числа нейтрофилов и лимфоцитов), нетрепонемный (VDRL) и трепонемные тесты (РПГА, ИФА IgG, РИФц). Нетрепонемный VDRL-тест оценивали как качественно, так и количественно - измеряли титр антител к кардиолипину. Нетрепонемным тестам ликвора также давалась качественная оценка, для РПГА-теста оценивали титр антител, а для ИФА количественным показателем являлся коэффициент позитивности.

По результатам обследования и лечения все пациенты были разделены на три группы: 1 группу составили 51 пациент, у которых был подтвержден диагноз нейросифилиса, 2 группу составили 74 пациента, у которых диагноз нейросифилиса был снят. У 7 пациентов диагноз нейросифилиса был сомнительным (сочетание наличия клинических признаков поражения нервной системы и отсутствие ликворологического подтверждения), они составили 3 группу.

ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Сифилис - инфекция, передающаяся половым путём, возбудителем которой является *Treponema pallidum* (грамотрицательная спирохета подвида *pallidum*). Преимущественный путь заражения - половой, однако возможна передача возбудителя от матери плоду во время беременности или при рождении.

Нейросифилис (*lues nervosa*, *neurolues* — лат.) вызывается инвазией бледной трепонемы (*Treponema pallidum*) в организм плода (при врожденном сифилисе) или взрослого человека (при приобретенном сифилисе) с последующим вторичным поражением центральной и/или периферической нервной системы [19, 47, 50, 52, 58, 80, 114, 139].

ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Уровень распространения сифилиса значительно варьирует от страны к стране. В промышленно развитых странах лучше ведётся подсчёт заболеваемости, в то время, как в развивающихся странах, где эта болезнь имеет более широкое распространение, он хуже. Например, в 1990 году заболеваемость первичным и вторичным сифилисом в США составила 20 на 100000 населения, гораздо меньше, чем этот показатель для Африки - 360 на 100000 оценкам. В некоторых частях Африки заболеваемость может превышать 2300 случаев на 100000 населения. В Нигерии пациенты с коинфекцией сифилиса и ВИЧ/СПИД имели необычные проявления, медленнее отвечали на терапию и рано умирали, в отличие от пациентов, описанных в западной литературе, что было связано в целом с более низким уровнем здравоохранения [122].

Рост раннего сифилиса, одновременно с глобальной эпидемией СПИД, возродили интерес к патогенезу сифилиса. Сифилитическая инфекции может увеличить вирусную нагрузку и снизить количество CD4 клеток у ВИЧ-инфицированных лиц, следовательно, ускоряя прогрессирование ВИЧ-инфекции и отягощая симптоматику. Такие оценки не являются точными для всех стран, в первую очередь, вследствие ошибок в объёмах и точности подсчётов. Даже в США, где заболеваемость сифилисом подсчитывалась в течение многих лет, по оценкам выявлена всего лишь половина фактических случаев заболевания. Одним из последствий неполной отчетности является то, что заболеваемость непропорционально выше среди лиц с низким социально-экономическим статусом, которые получают помощь в клиниках, финансируемых государством, отчетность в которых, как правило, более полная. Также большим риском развития нейросифилиса обладают лица, получающие иммуносупрессивную терапию в связи с трансплантацией донорских органов [67].

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) подсчитано, что в 1999 году во всем мире было выявлено около 12 миллионов новых случаев сифилиса среди взрослых. В Соединенных Штатах число ежегодно зарегистрированных случаев заболевания увеличилась с менее чем 10.000 в 1956 году до, более чем

50.000 в 1990 году. Рост заболеваемости был наибольшим среди малообеспеченных, гетеросексуалов, черных и городских жителей, более всего в Нью-Йорке, Калифорнии и на юго-западе страны. В заявлении Центра по контролю и профилактике заболеваний США говорится: "Вред от нейросифилиса неизвестен, потому что национальная отчетность о болезни является неполной" [138].

В начале 20-го века, сифилис был основной проблемой общественного здравоохранения. В 1920-х годах более 20 процентов пациентов психиатрических учреждений в США имели третичный сифилис (прогрессивный паралич). Еще до того, как была описана терапевтическая эффективность пенициллина, медико-санитарные меры, такие как серологический скрининг и лечение в финансируемых правительством лечебных центрах, начали уменьшать процент больных сифилисом в США. К 1941 году только 10% пациентов в психиатрических учреждениях страдали от третичного сифилиса. Эта тенденция укрепилась после Второй мировой войны, когда пенициллин стал широко доступен. В 1979 году только 162 госпитализации в психиатрические учреждения были связаны с сифилисом, на 98% меньше, чем 60 годами раньше. Аналогичным образом, число смертей больных сифилисом сократилось более чем в 50 раз по сравнению с началом 1940-х и 1980-х годов.

К середине 1950-х годов в США было зарегистрировано только около 6.500 случаев первичного и вторичного сифилиса в год. В конце 1950-х и начале 1960-х годов заболеваемость увеличилась и колебалась в промежутке от 19.000 до 26.000 случаев в год до 1978 года. В конце 1970-х и в начале 1980-х годов заболеваемость незначительно увеличилась, непропорционально большее число случаев заболевания произошло среди мужчин-гомосексуалистов. В середине 1980-х годов, в первую очередь из-за поведенческих изменений, возникших в ответ на манифестацию синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), заболеваемость сифилисом снизилась среди мужчин-гомосексуалистов, равно как и в соотношении между мужчинами и женщинами.

В 1985 году заболеваемость сифилисом среди гетеросексуальных мужчин и женщин начала быстро расти, эта тенденция привела к резкому росту врожденного сифилиса. Между 1985 и 1990 годами сообщалось о 50.223 случаев первичного и вторичного сифилиса, что явилось 75% увеличением заболеваемости. Широкое распространение не было географически или расово однородным. Среди черных мужчин рост составил 126% (с 69 до 156 на 100.000), среди чернокожих женщин - 231% (с 35 до 116 на 100.000), тогда как заболеваемость для других подгрупп населения оставалась стабильной или даже снижалась. Заболеваемость неиспаноязычных белых людей уменьшилась вдвое, с 6 до 3 на 100.000 за тот же период. Хотя процент больных сифилисом остается самым высоким в городских районах юго-востока США и Техасе, изменения были зарегистрированы по всей стране и в сельских и городских районах. С 1989 по 1990 год максимальный рост был отмечен в городах Среднего Запада, где сифилис ранее был редкостью. Например, в трех городах штата Огайо заболеваемость увеличилась от 235 до 293 процентов, аналогичный рост произошел в Сент-Луисе (172 процента) и Милуоки (153 процента). Середина 90-х годов прошлого века характеризовалась быстрым ростом заболеваемости сифилисом [13].

Ряд факторов способствовали изменению эпидемиологии сифилиса. Жители центральной части городов, где процент больных сифилисом является самым высоким, как правило, получали недостаточную медицинскую помощь. В последние годы заболеваемость НС возросла вследствие снижения объема диагностики сифилиса в последние десятилетия, существенные недостатки лабораторной диагностики нейросифилиса, заключающиеся в отсутствии ликвородиагностики в 17-33% учреждений и недостаточном использовании регламентированных методов исследования (РИФц, РМП, определения цитоза и белка в ликворе), применения антибактериальных препаратов недостаточной эффективности или в не трепанемонидных дозах, что приводит к увеличению числа случаев серорезистентности, то есть сохранению стойкой позитивности нетрепанемных тестов после полноценно проведенного лечения сифилиса в

течение года или после окончания специфического лечения, или сохранение положительных результатов более 2 лет [21].

Вероятные маркеры формирования серологической резистентности: повышенный уровень IgM, гиперплазия популяций Т-лимфоцитов CD8+ у женщин с вторичным сифилисом; NK-клетки в сочетании с высоким уровнем IgE при скрытом сифилисе у мужчин [1]. Наиболее вероятной причиной возникновения серорезистентности считается сохранение возбудителя в организме в результате поздно начатого лечения, введения низких дозировок препаратов, несвоевременно прерванного лечения и повышения резистентности возбудителя к препаратам пенициллина. В ряде случаев это обусловлено проникновением трепонем через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Поскольку применяемые для лечения сифилиса дюрантные препараты пенициллина не обладают способностью проникать через ГЭБ, то при их использовании возбудитель может сохраняться в структурах головного и спинного мозга. Среди больных, получавших ранее лечение, 74,4% были пролечены дюрантными препаратами пенициллина. Наиболее значимыми факторами риска явились также черепно-мозговые травмы в анамнезе, наличие сопутствующей соматической патологии и злоупотребление алкоголем [27].

Ограниченный доступ к медицинской помощи осложнил диагностику сифилиса в некоторых случаях. Увеличение заболеваемости сифилисом также связано с сопутствующим увеличением незаконного потребления наркотиков, в частности, кокаина. Рост факторов риска, на которые приходится значительный рост заболеваемости сифилисом среди гомосексуалистов и бисексуальных мужчин, как сообщает Департамент здравоохранения Сан-Франциско, включают также увеличение международных связей партнеров через Интернет, использование метамфетамина, и, особенно, увеличение использования силденафила (Виагра). Употребление кокаина связано с повышенной сексуальной активностью, что увеличивает риск заболевания сифилисом. Связь между сифилисом и употреблением наркотиков создаёт сложности при отслеживании контактов [152]. Для решения этих проблем органы

общественного здравоохранения в некоторых районах вместе с традиционными видами надзора выполняли проверки в местах потребления наркотиков и проводили массовое лечение в определенных группах риска. За 6-летний период наблюдения Клиники инфекционных болезней университета Перуджи тенденции сифилитической инфекции остаются стабильными, среди диагностированного сифилиса: скрытый - 60%, вторичный - 21%, нейросифилис - 10%, первичный - 9% [109].

В России начала XX века заболеваемость нейросифилисом была высока. По словам М.С. Маргулиса до трети пациентов в неврологических отделениях были больные с нейросифилисом. В СССР (70-80-е годы XX века) снижение заболеваемости происходило на фоне стабильной социально-экономической ситуации, широкого внедрения эффективных лечебных препаратов, в том числе пенициллина, жесткого контроля противоэпидемиологических мероприятий, включающих уголовную и административную ответственность за уклонение от лечения или сокрытие контактов.

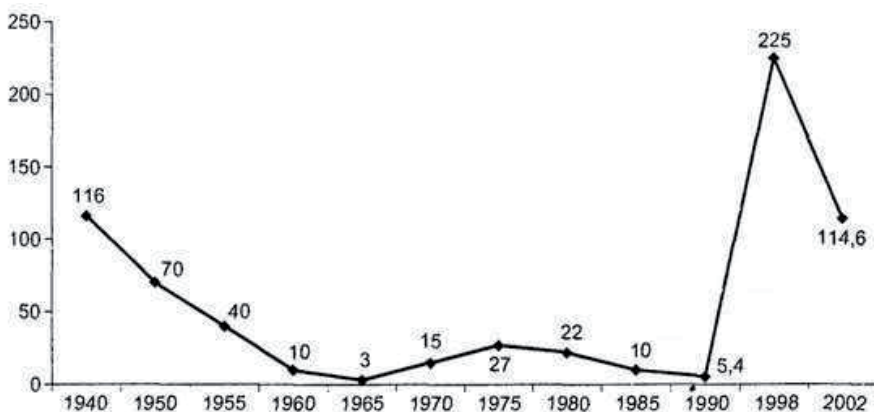


Рисунок 3. Заболеваемость сифилисом в России в 1940-2002 гг. (на 100 тыс. населения).

В 2008 г. на фоне совершенно иной социально-экономической ситуации зарегистрированы 611.634 случая заболеваний ИППП, что составило 403,5 на

100 000 населения. В структуре заболеваемости ИППП сифилис составил 13,9%, в расчете на 100.000 населения — 59,9 случая [13].

С 2000 по 2008 г. в России на фоне заметного снижения общей заболеваемости сифилисом участились случаи позднего скрытого, скрытого неуточненного сифилиса. По данным официальной статистики, в 2008 г. зарегистрированы 2.192 случаев позднего скрытого (в 2000 г. — 563) и 2.818 скрытого неуточненного сифилиса (в 2000 г. — 345). По сравнению с 2000 г. численность больных поздним скрытым сифилисом выросла с 0,2 до 2,6%, скрытым неуточненным — с 0,1 до 3,3%. В структуре поздних форм сифилиса высок удельный вес нейросифилиса. Лишь в 2008 г. были зарегистрированы 271 случай раннего и 518 — позднего нейросифилиса [13]. По данным ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России заболеваемость сифилисом с 2007 по 2010 гг. в Российской Федерации составила 60,4 на 100000 населения. Заболеваемость ранним нейросифилисом в России составила 0,15, а поздним нейросифилисом 0,35 на 100000 населения [11]. НС в два раза чаще выявлялся у мужчин, чем у женщин, что связано сексуальной активностью в молодом возрасте. Предполагается, что полиморфизм клинических и лабораторных проявлений сифилитической инфекции у половых партнеров можно объяснить различными сроками заражения, особенностями иммунитета, наличием сопутствующих неврологических и соматических заболеваний [24].

Таблица 1. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации в 2007-2012.

Год		2007	2008	2009	2010	2011	2012
Сифилис	Абсолютное число	89644	85018	75685	63707	53773	47268
	На 100.000 населения	63,0	59,9	53,3	44,9	37,6	33,0
Ранний нейросифилис	Абсолютное число	212	271	268	258	237	196
	На 100.000 населения	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1
Поздний нейросифилис	Абсолютное число	460	518	604	604	750	768
	На 100.000 населения	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5

Анализ заболеваемости сифилисом и различными формами нейросифилиса показывает схожие результаты, что и с представленными данными по России, а именно, на увеличение удельного веса поздних форм, в том числе нейросифилиса. (Таблица 2).

Таблица 2. Заболеваемость сифилисом в Московской области.

Год		2007	2008	2009	2010	2011	2012
Сифилис	Абсолютное число	4477	3645	2943	2321	1847	1639
	На 100000 населения	67,4	59,9	43,7	34,4	25,8	22,8
Ранний нейросифилис	Абсолютное число	3	5	9	7	6	9
	На 100000 населения	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Поздний нейросифилис	Абсолютное число	10	31	39	35	52	37
	На 100000 населения	0,3	0,5	0,6	0,5	0,7	0,5

При сравнении данных заболеваемости сифилисом и нейросифилисом в Московской области к данным по России, отмечается снижение заболеваемости сифилисом в период с 2007 по 2012 гг. Заболеваемость нейросифилисом с 2009 г. относительно выше, чем в среднем по России, что, отчасти, обусловлено увеличением с 2009 г. числа ликворологических исследований в Московской области (Рисунок 4).

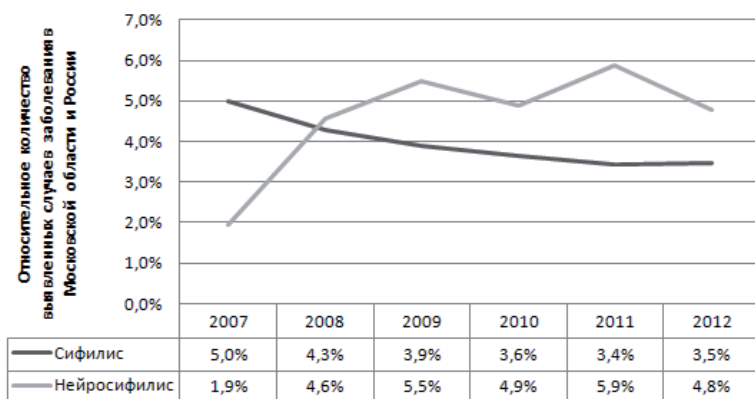


Рисунок 4. Отношение заболеваемости сифилисом и нейросифилисом в Московской области, к заболеваемости по России.

Всё вышперечисленное указывает на увеличение удельного веса поздних форм, в том числе нейросифилиса. Неравномерности распределения заболеваемости сифилисом были, в основном, связаны с неполным выявлением заболевания, недостатками составления отчётности, и как следствие, предпринимались недостаточные меры по профилактике и лечению сифилиса. Наблюдается связь между распространением сифилиса и ВИЧ-инфекции, что при наличии у пациента обоих заболеваний значительно затрудняет диагностику [7, 46].

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙРОСИФИЛИСА

Нейросифилис на современном этапе остается важной клинической проблемой, особенно, когда он манифестирует редкими формами [25, 51, 57, 108]. Последние публикации свидетельствуют о росте заболеваемости нейросифилисом в развитых странах, связанном с распространением ВИЧ-ассоциированных форм, наркомании, миграции, недостаточными инвестициями в здравоохранение [86]. Врачебная настороженность является важным условием выявления заболевания, способного поражать разные отделы нервной системы, причем характер манифестации нейросифилиса зависит от времени, прошедшего с момента инфицирования. Сифилис классифицируют по стадиям на первичный, вторичный, третичный. У. Ослером, канадским врачом, одним из основателей современной медицины, он был назван «великим имитатором» вследствие разнообразия клинических проявлений [14, 16, 48, 95, 149].

Первичный сифилис наблюдается в месте прямого сексуального контакта с поражёнными участками другого человека. Примерно от 3 до 90 дней со времени первичного воздействия (в среднем 21 день) кожное проявление, называемое «твердый шанкр», появляется в месте контакта. Классический шанкр (наблюдаемый в 40% случаев) – это единичный, плотный, безболезненный, не вызывающий зуда, участок изъязвления на коже с чистым дном и чёткими границами, размерами от 0,3 до 3 см. Очаг может принимать почти любую форму. Обычно очаг эволюционирует от макулы к папуле и в конечном итоге до эрозии и язвы. Иногда могут присутствовать множественные поражения (около 40%), что чаще встречается при ВИЧ-коинфекции. Очаг может быть болезненным (около 30%), или может возникать вне половых органов (2-7%). Наиболее частая локализация у женщин - шейка матки (44%), на половом члене у гетеросексуальных мужчин (99%), и анально или ректально у гомосексуалистов (34%). Увеличение лимфатических узлов часто (80%) наблюдается вокруг очага инфекции, примерно через 7-10 дней после появления шанкра. Очаг может сохраняться от 3 до 6 недель без лечения [82, 95].

Вторичный сифилис наблюдается примерно через 4-10 недель после инфицирования. Существуют различные виды проявления заболевания с поражением кожи, слизистых оболочек и лимфатических узлов. Может возникать симметричная красно-розовая сыпь, не вызывающая зуд на туловище и конечностях, с вовлечением ладоней и стоп. Сыпь может принять макулопапулёзную или пустулёзную форму. Она может сформировать плоские, широкие, беловатые бородавки известные как широкие кондиломы на слизистых оболочках. Все эти поражения содержат бактерии и являются инфекционными. Другие симптомы могут включать лихорадку, боль в горле, недомогание, потерю веса, выпадение волос, головную боль и др. К редким проявлениям относят гепатит, заболевание почек, артрит, периостит, неврит зрительного нерва, увеит и интерстициальный кератит. Острые симптомы обычно исчезают через 3-6 недель, однако, у около 25% людей могут проявляться рецидивы вторичных симптомов. Более половины больных, обратившихся к врачу с проявлениями вторичного сифилиса (40-85% женщин, 20-65% мужчин), не сообщают о наличии ранее классического шанкра первичного сифилиса [61, 81, 121].

Без специфического лечения у трети инфицированных развивается третичный сифилис. Третичный сифилис может проявиться на протяжении от 3 до 15 лет после первичного инфицирования, обусловлен рядом патологических процессов, возникающих в различных органах и системах, в частности, с облитерацией малых сосудов - эндартериитом, который обычно поражает *vasa vasorum* ЦНС. Нарушения церебральной гемодинамики по данным реоэнцефалографии и ультразвуковой доплерографии при нейросифилисе носили однотипный характер в виде ангиодистонических и структурных поражений и зависели от длительности заболевания [15]. Морфологической основой нейросифилиса является специфический инфильтрат, окружающий церебральные и менингеальные сосуды. Хроническое течение болезни с периодами обострений и ремиссий характеризуется периодическим накоплением и разрешением околососудистого инфильтрата, что обуславливает

ремитирующую симптоматику и значительно затрудняет диагностику нейросифилиса на основании характерных неврологических симптомов [40].

Факторы, обуславливающие развитие третичного сифилиса, недостаточно изучены. Третичный сифилис разделяется на 3 типа: поздний нейросифилис (6,5%), кардиоваскулярный сифилис (10%) и гуммозный сифилис (15%).

Иногда выделяют острый и подострый асептические менингиты, как проявление первичного сифилиса, ввиду раннего их появления. По данным Городничева П.В. и соавт. наиболее часто при раннем нейросифилисе диагностируется базальный менингит с преимущественным поражением зрительного, глазодвигательного и преддверно-улиткового нервов. Для позднего нейросифилиса характерны стертые и часто моносимптомные формы с преобладанием интеллектуально-мнестических и эмоционально-волевых расстройств [7].

Клинические и лабораторные данные позволяют выделить 6 диагностических категорий нейросифилиса [61, 95]:

- 1) нейропсихиатрические (наиболее часто встречающиеся) нарушения (психозы, делирий и деменция) [5, 6, 8, 9, 34, 72, 117, 144];
- 2) цереброваскулярное событие (острый, локальный неврологический дефицит, связанный с цереброваскулярной патологией, инсультом);
- 3) офтальмологическая патология (проявления увеита, потери зрения, патология зрительного нерва) [63];
- 4) миелопатия (острая, подострая или хроническая дисфункция спинного мозга, включающая *tabes dorsalis*);
- 5) эпилептические приступы (проявляющиеся в виде парциальных приступов с или без вторичной генерализации, миоклонии) [75, 142];
- 6) патология ЧН (изолированная патология черепных нервов).

Вышеуказанные проявления могут сочетаться [7, 60, 141]. Нередко нейросифилис мимикрирует под различные двигательные расстройства: паркинсонизм, ларингеальная дистония, кортикобазальный синдром, сенсорная атаксия и др. [143].

Четвертичный сифилис - период окончания третичного сифилиса у иммуноподавленного организма, проявляющийся фульминантным некротизирующим энцефалитом, наблюдается преимущественно, но не обязательно, у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Симптомы нейросифилиса включают в себя следующие [110, 142]:

- изменения личности (включая когнитивные или поведенческие нарушения) - 33%;
- атаксия - 28%;
- инсульт - 23%;
- офтальмологические симптомы (такие как, нечеткость зрения - визуальное «расплывание» объектов, снижение цветового восприятия, острые нарушения зрения, скотомы, светобоязнь) - 17%;
- тазовые расстройства (чаще недержание мочи) - 17%;
- острая простреливающая боль (в конечностях, чаще нижних, в туловище, в животе) - 10%;
- головная боль - 10%;
- головокружение - 10%;
- потеря слуха - 10%;
- эпилептические приступы - 7%.

При клиническом неврологическом осмотре можно обнаружить следующие нарушения [55]:

- гипорефлексия - 50%;
- чувствительные нарушения (снижение проприоцептивности, вибрационной чувствительности) - 48%;
- зрачковые нарушения (анизокория, симптом Аргайлла-Робертсона) - 43%;
- патология черепно-мозговых нервов - 36%;
- деменция, мании, паранойя - 35%;
- симптом Ромберга - 24%;

- суставы Шарко (нейропатическая болезнь суставов) - 13%;
- гипотония - 10%;
- атрофия зрительного нерва - 7%.

Условно можно выделить 2 основные категории нейросифилиса: раннее поражение ЦНС (ранний нейросифилис, возникающий в первые 5 лет после инфицирования), ограниченное менингеальными оболочками (асимптомный нейросифилис, острый сифилитический менингит, менингovasкулярный сифилис) и позднее (поздний нейросифилис, более 5 лет после инфицирования) паренхиматозное поражение (спинная сухотка, прогрессивный паралич, атрофия зрительного нерва). Так же можно выделить гуммозный сифилис при локализации гумм в ЦНС. Ранний нейросифилис поражает мезодермальные структуры (в основном мозговые оболочки и сосуды), а поздний нейросифилис поражает паренхиму головного и спинного мозга. Рядом авторов предлагается отказаться от деления нейросифилиса на "ранние" и "поздние" формы по срокам от момента заражения и ориентироваться на международные систематизации форм нейросифилиса, поскольку достоверного различия в проявлениях ранних и поздних форм мезенхимного нейросифилиса не выявлено [22].

Основные клинические формы нейросифилиса:

- асимптомный нейросифилис;
- острый сифилитический менингит;
- менингovasкулярный (артериальный) сифилис;
- спинная сухотка (Tabes dorsalis);
- прогрессивный паралич (General paresis);
- атрофия зрительного нерва.

Формы могут присутствовать независимо друг от друга или сочетаясь между собой.

2.1. Асимптомный нейросифилис

Асимптомный нейросифилис характеризуется положительными нетрепонемными реакциями спинномозговой жидкости (СМЖ) и отсутствием

неврологической симптоматики. При исследовании СМЖ обнаруживается повышение уровня белка, лимфоцитарный плеоцитоз при относительно нормальном уровне глюкозы, 30% пациентов с вторичным сифилисом имеют отклонения в ликворе. У пациентов с нейросифилисом в 20% случаев белок ниже 0,46 г/л, 70% от 0,46 до 1,0 г/л и 10% более 1,0 г/л. Плеоцитоз отсутствует у 70% больных, у 20% - 5-10 клеток/мкл и у 10% более 10 клеток/мкл. В большинстве случаев встречается лимфоцитарный, а не нейтрофильный плеоцитоз.

2.2. Острый сифилитический менингит

Менингеальный сифилис обычно манифестирует в течение первого года после инфицирования и характеризуется головной болью, ригидностью затылочных мышц, тошнотой и рвотой. Возможна лихорадка. Возникает невропатия черепных нервов, при этом наиболее часто (в порядке убывания) поражаются VII (слабость лицевой мускулатуры), VIII (потеря слуха), VI и II (двоение в глазах, нарушение зрения) пары черепных нервов. Симптомы менингита, как правило, стихают, но при отсутствии лечения могут проявиться вновь при обострении нейросифилиса.

Сифилитический менингит редко поражает спинной мозг, проявляясь, как менингомиелит или гиперпластический пахименингит; в еще более редких случаях, локализованный сифилитический менингит может вызвать образования грануляционной ткани (гумма). Также возможно возникновение острого сифилитического поперечного миелита.

Менингеальный нейросифилис часто манифестирует клиникой острого менингита, гидроцефалией, краниальной невропатией, формируя лептоменингеальные гранулёмы - гуммы. Гумма - хорошо ограниченная масса грануляционной ткани, возникает в результате клеточного иммунного ответа, чаще располагается вне органов ЦНС. Кора головного мозга обычно поражается в результате вторичной инвазии или прямого роста, что может приводить к возникновению эпилептических припадков [83, 97, 142].

2.3. Менинговаскулярный сифилис

Патология при менинговаскулярном сифилисе - это энтертериит с периваскулярным отёком (артериит Гюбнера - поражение артерий крупного и среднего диаметра и артериит Ниссля-Альцгеймера - патология сосудов малого калибра). Редко - развитие аневризм сосудов. Сужение сосудов предрасполагает к цереброваскулярным тромбозам, ишемиям и окклюзиям. Острое поражение возникает, в среднем, спустя 7 лет после первичного инфицирования.

Наиболее часто инсульт поражает молодых людей, чаще очаг расположен в бассейне средней мозговой артерии, реже - в бассейне основной артерии. Часто начальные явления подострого энцефалического продрома - головная боль, бессонница, головокружение или психическая патология (такие, как изменения личности, эмоциональная лабильность, снижение памяти), постепенно прогрессируют и переходят в цереброваскулярный синдром. Инсульт у молодых пациентов является проблемой, требующей мультидисциплинарного подхода к ранней диагностике, своевременной этиологической терапии и комплексной реабилитации [54].

Также при менинговаскулярном сифилисе может возникнуть поражение области основания мозга, что может приводить к патологии черепно-мозговых нервов.

2.4. Спинная сухотка (Tabes dorsalis)

Паренхиматозный нейросифилис (прогрессивный паралич или спинная сухотка) обычно возникают позже, часто через десятилетия после инфицирования.

Спинная сухотка - медленно прогрессирующее дегенеративное заболевание, поражающее задние столбы (демиелинизация) и задние корешки (отечные и фиброзные изменения) спинного мозга. Неврологический дебют формируется из нарушения болевой чувствительности, потери периферических сухожильных рефлексов, нарушения вибрационной и позиционной чувствительности и прогрессирующей атаксии. Часто присутствуют тазовые нарушения (недержание мочи) и расстройства половой функции. Табетические

боли или кризы также характерны для больных сифилисом. Простреливающие боли (по типу "электрического тока", внезапные, быстро распространяющиеся и исчезающие) часто являются ранним симптомом и требуют лечения. Тяжёлые болезненные кризы возникают на фоне стресса или, без видимой причины, примерно у 90% больных. Висцеральные кризы случаются у 15% больных и включают мучительные боли в эпигастрии, сопровождающиеся тошнотой и рвотой [133].

Выделяют 3 стадии спинной сухотки: претабес, табес и паралич, характеризующиеся "штампующей" походкой с широко расставленными ногами. Часто возникают суставы Шарко и трофические язвы.

В настоящее время спинная сухотка стала редкостью, однако в прошлом, до наступления эры антибиотиков она часто оказывалась единственной манифестацией нейросифилиса.

Неврологический осмотр при спинной сухотке способен выявить синдром Аргайлла-Робертсона, арефлексию, снижение проприоцептивной чувствительности, сенситивную атаксию. Для синдрома Аргайлла-Робертсона типична билатерально сниженная (миотическая) или отсутствующая реакция на свет при нормальной реакции на аккомодацию. Это объясняется повреждением в области ростральнее ядра Эдингера-Вестфала (в области центрального серого вещества рядом с Сильвиевым водопроводом). Синдром Аргайлла-Робертсона несифилитической природы может обнаруживаться при диабетическом миелите, рассеянным склерозе, энцефалопатии Вернике, болезни Лайма, саркоидозе, опоясывающим лишае, опухолях и кровоизлияниях в вещество головного мозга.

Поскольку возбудитель не был обнаружен в задних столбах спинного мозга, то причина табеса (лат. tabes - тление, сморщивание) неясна. Поражение возникает обычно спустя 20-30 лет после первичного заражения. Лечение в отношении неврологических проявлений малоэффективно, но пенициллинотерапия может нормализовать показатели СМЖ. При прослеживании длительного катамнеза у части пациентов обнаружена положительная динамика неврологического статуса. Предполагается, что

своевременное адекватное комплексное лечение увеличит вероятность благоприятного исхода не только ранних, но и поздних форм нейросифилиса [23].

2.5. Прогрессивный паралич (paralysis progressiva alienorum)

Прогрессивный паралич, иногда называемый паралитической деменцией - это хроническое прогрессирующее заболевание, главным проявлением которого является деменция. Типично его начало спустя 20-30 лет после первичного инфицирования. Проявляется хроническим прогрессирующим лобно-височным менингоэнцефалитом с последующим снижением функций коры головного мозга [3, 59, 75, 96].

Патологически характеризуется периваскулярной хронической воспалительной реакцией с менингеальным фиброзом, гранулярным эндиматитом, дегенерацией корковой паренхимы (а именно, атрофией и глиозом) и тканевой инвазией спирохеты. В поздних стадиях описаны бляшки Фишера (бляшки, характерные для сенильной деменции). Они характеризуются мелкими очагами демиелинизации паренхимы головного мозга, преимущественно в лобных и теменных долях [123].

До проведения серологических тестов требуется дифференциальная диагностика с многими неврологическими расстройствами со сходной симптоматикой: пресенильными деменциями, синдромом Эйди, подострой комбинированной дегенерацией спинного мозга, первично-прогрессирующим рассеянным склерозом, болезнью Фридрейха и мн. др. [41]. Начало психических расстройств постепенное, более заметное родственниками и друзьями, нежели самим пациентом. Оно включает снижение интереса к работе, выпадение памяти, раздражительность, необычное легкомыслие, апатию, отдаление и снижение внимания к собственным делам. Позже, у пациента могут проявиться изменения личности, напоминающие шизофрению, эйфорические мании, паранойю, психозы, как при отравлениях психотропными препаратами и пресенильном слабоумии, которое наиболее часто манифестирует депрессией, дезориентацией, некоторыми расстройствами памяти, мышления.

На поздних стадиях, начинающихся обычно около 5 лет после появления первых симптомов, как правило, у всех пациентов с прогрессирующим параличом обнаруживается деменция, обычно с периодическими эпилептическими судорогами и прогрессирующей вегетативной дегенерацией, заканчивающиеся смертью.

Ликворологически характерны: лимфоцитарный плеоцитоз, повышение уровня белка, увеличение индекса IgG, положительный VDRL-тест. Подтверждается серологической реакцией иммунофлюоресценции (РИФ-абс).

Лечение пенициллином эффективно на ранних стадиях заболевания.

Психическая симптоматика при нейросифилисе может быть обусловлена соматоформной дисфункцией, которая включает стреляющие боли, приходящие гемипарезы, сенсорный дефицит, парестезии, головную боль, атаксию, дисфазию и симптомы, напоминающие рассеянный склероз. При парезах у пациентов с театральной грандиозностью скорее можно предположить конверсионное расстройство, нежели нейроорганическую патологию. Типичные психоневрологические проявления нейросифилиса включают бред, манию, галлюцинации, психоз, деменцию и депрессию.

2.6. Атрофия зрительных нервов

Глазные формы сифилиса - относительно новое явление. Поражение глаз обычно включает передний увеит или панувеит, ретинит, васкулиты сетчатки и папиллит [63, 77, 128]. Могут развиваться светобоязнь и нарушения зрения. Симптомы можно устранить типичным для нейросифилиса лечением, а именно, внутримышечным введением пенициллина. Увеит, ретинит, или неврит зрительного нерва могут возникать как изолированные процессы, так и у пациентов с сифилитическим менингитом, в то время, как атрофия зрительного нерва чаще всего возникает у пациентов со спинной сухоткой. На поздних этапах поражения возможно развитие спаечного процесса радужной оболочки глаза (синехии), это может приводить к фиксации зрачка, что может создавать впечатление зрачков при синдроме Аргайлла-Робертсона. Билатеральные

тонические зрачки характеризуются диссоциацией зрачковых реакций в сочетании с денервационной гиперчувствительностью.

В допенициллиновую эру прогрессивный паралич и спинная сухотка были наиболее часто наблюдаемыми формами нейросифилиса. Ранние формы нейросифилиса (менингеальные и менигговаскулярные) и сифилиса с офтальмологическими проявлениями (увеит) более распространены у пациентов, которым была назначена неадекватная терапия при раннем сифилисе, чем у пациентов, не получавших лечение вовсе. Предположительно, неадекватная терапия санирует только периферические участки инфицирования, что приводит к ослаблению нормального иммунного ответа. Трепонемы, оставшиеся в органах зрения и ЦНС после неадекватной терапии, в состоянии беспрепятственно размножаться, что приводит к глазным и неврологическим поражениям. Это наблюдение значимо в связи с увеличением числа ВИЧ-инфицированных больных сифилисом, у которых нейросифилис развивается и после получения ими полноценного лечения.

2.7. Патоморфоз клинической картины нейросифилиса на современном этапе

Сейчас нейросифилис редко представлен в его классической форме - спинной сухотке или прогрессивном параличе, представляясь нетипично с малых признаков и симптомов [118]. В частности, нейросифилис может проявиться инсультообразно [64, 87], внутричерепным объемным образованием [85, 148], деменцией [98, 140], психозом или двигательным расстройством, а также в его классическом представлении - хроническим менингитом. По данным I. Најџај эпилептические припадки встречаются у больных нейросифилисом от 14% до 60%, описаны случаи манифестации с эпилептического статуса [91]. Картина изменений мозга при МРТ у больных с деменцией схожа с таковой при герпетическом энцефалите [101, 124]. В некоторых случаях нейросифилис проявляется нарушением мозгового кровообращения, иногда, как осложнение возникают аневризмы прецеребральных и интракраниальных (например, подключичной артерии) [102]. В редких случаях проявления нейросифилиса

представлены хореическим гиперкинезом [125]. Поражения спинного мозга могут имитировать боковой амиотрофический склероз, компрессию спинного мозга или поперечный миелит [69].

Описаны случаи сифилитического гепатита и цереброспинальных аномалий, как первого клинического проявления серорезистентного асимптомного сифилиса [119], а также единичный случай дистонии гортани при нейросифилисе [92].

С началом эпохи антибиотиков спектр нейросифилиса стал другим. Исследования, проведенные в Южной Африке, показали, что большинство пациентов с нейросифилисом имели клинически незначимые проявления и слабоположительные или даже отрицательные серологические реакции. Атипичность проявлений подчеркнута в редакционной статье *British Medical Journal*. Однако, исследование, проведенное в Великобритании в 1979 году, сообщило о 17 случаях нейросифилиса и показало, что проявления не были атипичными.

ВИЧ-инфекция и сифилис выявляются у схожих групп пациентов, поэтому коинфекция является распространенным явлением. Пациенты с ВИЧ подвергаются повышенному риску заражения нейросифилисом [97, 111], поэтому всем пациентам с сифилисом должно быть предложено исследование на ВИЧ, в то время как у ВИЧ-положительных пациентов необходимо регулярно проводить диагностику сифилиса. Выявление и лечение сифилиса может помочь снижению уровня распространения ВИЧ. Сифилис изменяет течение у ВИЧ-инфицированных пациентов, что проявляется высокой частотой асимптомного первичного сифилиса и большим количеством оппортунистических заболеваний у ВИЧ-положительных пациентов. Вторичная инфекция может протекать более агрессивно и увеличивать вероятность ранних неврологических поражений. Рецидив инфекции более вероятен у ВИЧ-инфицированных пациентов, что требует тщательного дальнейшего наблюдения. Даже после лечения пенициллином и антиретровирусной терапией сохраняется риск развития осложнений, в частности, инсульта [66, 106].

ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИКА НЕЙРОСИФИЛИСА

Постановка диагноза или, что чаще, исключение нейросифилиса и в настоящее время остается трудной задачей, и установление правильного диагноза лишь с помощью клинических признаков возможно лишь в трети случаев [4, 5, 10, 29, 53, 116, 129]. Так, например, в исследовании В.А. Парфёнова с соавт., посвященном дифференциальной диагностике инсульта, диагноз ишемического инсульта был подтвержден только у 112 из 157 больных (71,3%). У остальных 45 больных (28,7%) установлены другие заболевания: кровоизлияние в мозг, заболевания периферического вестибулярного аппарата, алкогольная энцефалопатия, опухоль головного мозга, мигрень, нейросифилис и острый психоз [44]. Приведенные данные свидетельствуют не только о сложностях и ограниченности клинической диагностики без применения современных методов исследования, но и о клиническом сходстве многих нозологических форм.

Кроме общего клинического обследования пациентам с подозрением на нейросифилис необходимо провести оценку соматического статуса используются лабораторные методы (общеклинический и биохимический анализы крови и мочи), электрокардиография.

Методы нейровизуализации у таких пациентов включают МРТ исследование в режимах T1, T2, FLAIR и T1 с контрастным усилением, РКТ исследование. Нейрофизиологические методы исследования носят вспомогательный характер и требуют проведения для верификации диагноза, к ним относятся игольчатая и стимуляционная электромиографии (ЭМГ). ЭМГ - методика для изучения электрической активности скелетной мускулатуры путем оценки электрического потенциала, генерируемого миоцитами в период их спонтанной или вызванной активности. Метод наиболее информативен в оценке нервно-мышечных заболеваний и невропатий.

Исследование вызванных потенциалов позволило выявить аксональные нарушения при исследуемой патологии в виде удлинения латентного периода и снижения амплитуды основной волны P2. Отмечено значительное угнетение

аксональной проводимости у больных с отдаленными проявлениями патологии нервной системы при НС [17, 18, 65]. При подозрении на наличие кардиоваскулярного сифилиса совместно с кардиологами оценивали данные эхокардиографии.

3.1. Сбор жалоб и анамнеза

При поступлении у пациента с подозрением на нейросифилис необходимо собирать жалобы, наряду с активно высказываемыми жалобами, указываемыми самим больным, нужно проводить подробный сбор анамнеза для выявления дополнительных сведений. После сбора жалоб проводится их анализ на основании разделения по ключевым группам:

- 1) наличие болей любой локализации (головной, поясничной и др.) и их характеристика;
- 2) жалобы вестибуло-атактического характера (системное и несистемное головокружения, шаткость при ходьбе);
- 3) психоэмоциональные и аффективные нарушения (тревога, плаксивость, снижение настроения, нарушения аппетита и сна).

Сбор анамнеза имеет следующий алгоритм: анамнез жизни, болезни, семейный и аллергологический. При этом следует особенно уделить внимание анамнестическим данным включающим в себя данные о длительности заболевания и о характере проводимой терапии:

- 1) дебют заболевания (первый положительный анализ крови на сифилис);
- 2) количество и характеристика проведённых курсов антибактериальной терапии.

3.1.1. Жалобы на боли

Оценка жалоб больного проводилась после группирования жалоб по признакам: наличие или отсутствие болей любой локализации, наличие признаков расстройств равновесия и наличия эмоциональных расстройств. Для корреляционного анализа отношения двух дихотомических переменных использовался метод отношения шансов.

Боль по определению Международной Ассоциации по Изучению Боли - это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения. Таким образом, боль больше чем ощущение, связанное с существующим или возможным органическим повреждением, поскольку обычно сопровождается эмоциональным переживанием. Боль при нейросифилисе может быть обусловлена непосредственным влиянием возбудителя на окружающие ткани, через воспалительную реакцию или токсическое поражение, например, при реакции Яриша-Герксгеймера. Так же боль может быть следствием поражения структур, участвующих в восприятии и оценке боли, например, при нарушении кровообращения при менингovasкулярном поражении или дегенеративном поражении при поздних формах сифилиса. Это позволяет объединить жалобы на боль в общую группу жалоб вне зависимости от её локализации. Оценка между наличием боли и установленным диагнозом нейросифилиса не показывает статистической достоверной связи между ними ($OШ=0,7389$, 95% ДИ 0,3358-1,6258, $P=0,4520$), что может свидетельствовать о неспецифичности жалоб на боли у больных нейросифилисом и не может применяться при диагностическом обосновании нейросифилиса. Однако, в ряде случаев головная боль может являться ведущим проявлением тяжелых форм менингovasкулярного НС, таких как ишемический, геморрагический инсульт или субарахноидальное кровоизлияние.

Клинический пример №1.

Больная Ч. 52 лет при поступлении предъявляла жалобы на наличие периодических головных болей в лобно-височных областях с двух сторон. Из анамнеза стало известно, что больна с 14.09.11 года, когда на фоне благополучия внезапно возникли слабость в нижних конечностях, головная боль, рвота, затем потеря сознания и судороги. Госпитализирована в медицинскую организацию по месту жительства с диагнозом «Субарахноидальное кровоизлияние от 14.09.11 года, отёк головного мозга». РКТ-ГМ (3-10-11): внутренняя гидроцефалия. 11.10.11 - генерализованный судорожный приступ, слабость в левых

конечностях, нарушение речи, диагностировано повторное ОНМК. РКТ-ГМ (11-10-11): кровоизлияние в вещество головного мозга, в правой теменной и затылочной долях (Рисунки 5-8). При обследовании в медицинской организации впервые был выявлен сифилис, больная консультирована венерологом, диагностирован поздний менингovasкулярный сифилис. Лечение пенициллином в сентябре, декабре 2011 с положительным эффектом. МРТ-ГМ (26-03-12): сосудистые изменения в полушариях ГМ, МР признаки перенесённого субарахноидального кровоизлияния в правое полушарие ГМ, повышение интенсивности МР сигнала от левого сигмовидного синуса и левой внутренней яремной вены (Рисунок 9). Ликвор (26.09.11): ИФА IgG 3+ 4,2 1/20, белок 1,32г/л, цитоз 19 (лимф), эритроциты 20100.

В динамике: Ликвор (1-06-12): VDRL, РПГА, РИФ, ИФА - отр, цитоз 3/3, белок 0,142 г/л. Кровь (6-06-12): РМП 4+ (1/4), РПГА 4+ (1/1280), РИФ200 2+, РИФаbc 4+, ИФАсум 4+ (15,4), ИФА IgG 4+ (15,5), ИФА IgM - отр.

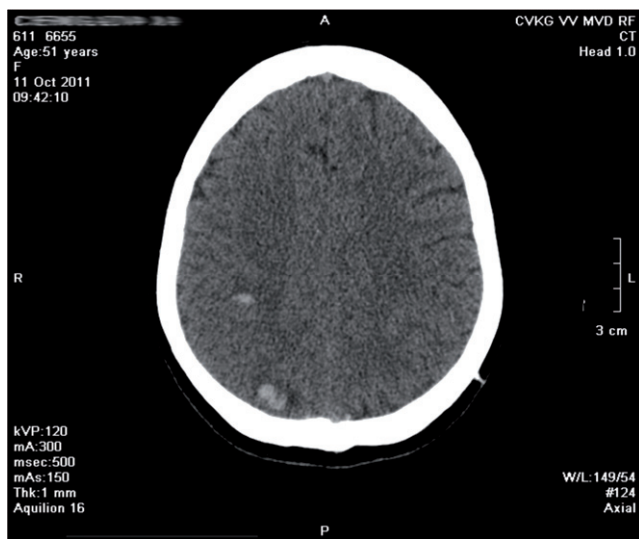


Рисунок 5. РКТ-ГМ в аксиальной проекции, два очага геморрагического кровоизлияния в теменной и затылочной долях правой гемисферы.



Рисунок 6. РКТ-ГМ в коронарной проекции, очаг геморрагического кровоизлияния в затылочной доле правой гемисферы.

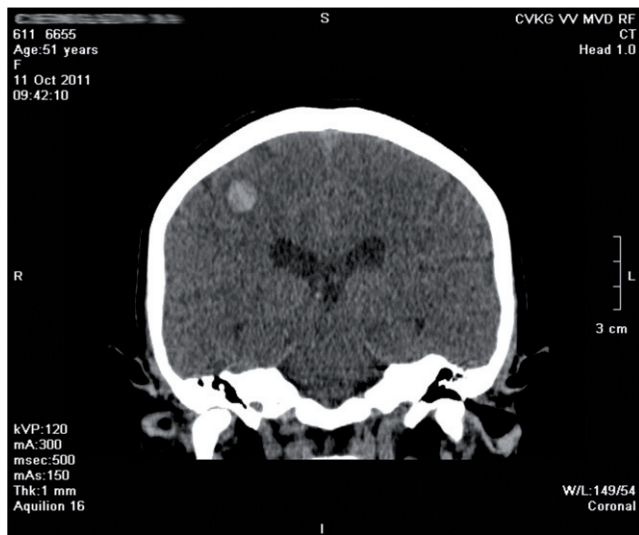


Рисунок 7. РКТ-ГМ в коронарной проекции, очаг геморрагического кровоизлияния в теменной доле правой гемисферы, без кровоизлияния в желудочки.



Рисунок 8. РКТ-ГМ в сагиттальной проекции, очаг геморрагического кровоизлияния в теменно-затылочной области правой гемисферы.

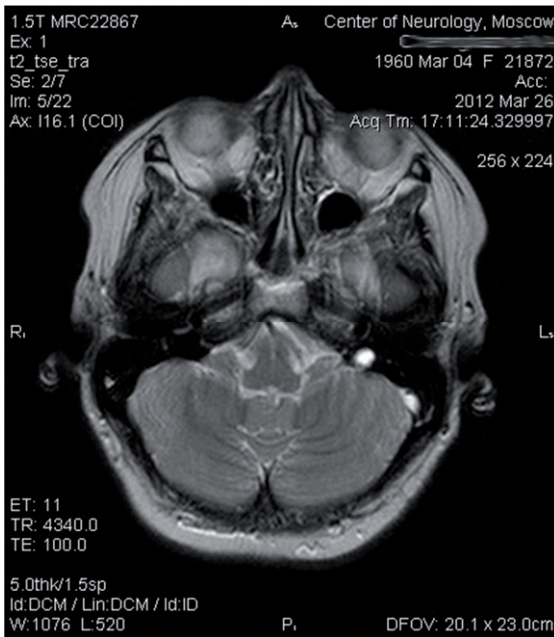


Рисунок 9. МРТ-ГМ в аксиальной проекции, повышение интенсивности МР сигнала от левого сигмовидного синуса и левой внутренней яремной вены.

В соматическом статусе гипотиреоз, медикаментозно компенсированный левотироксином 50 мкг/сут, и гипертоническая болезнь, компенсированная эналаприлом 10 мг/сут. С целью снижения уровня холестерина крови и профилактики атеросклероза принимала симвастатин 20 мг/сут. АД 120/80 мм рт. ст. ЧСС 70 уд в мин.

В неврологическом статусе: сознание ясное. Менингеальных и общемозговых симптомов нет. ЧМН: Глазные щели D=S. Движения глазных яблок в полном объёме. Фотореакции живые, D=S. Зрачки округлые, D=S. Акт конвергенции в норме. Нистагма нет. Лицо симметричное. Язык по срединной линии. Объём активных и пассивных движений полный. Сила мышц рук D=S=5 баллов, ног D=S=5 баллов. Мышечный тонус физиологический. Сухожильные рефлексы: с рук D=S, живые; коленные D=S, низкие; ахилловы D<S. Поверхностные рефлексы сохранены. Патологические рефлексы не выявлены. В позе Ромберга устойчива. Пальценосовую и пяточкоколенную пробы выполняет удовлетворительно. Походка не изменена. Чувствительных нарушений не выявлено. Внимание, мышление и память нормальны.

Лабораторные данные: гиперхолестеринемия до 6,8 ммоль/л, остальные показатели – в пределах нормы. Серологические данные подтвердили перенесённый сифилис в анамнезе без признаков активности на момент осмотра.

После оценки серологических данных основного и коррекции терапии сопутствующих заболеваний больная была выписана под амбулаторное наблюдение по месту жительства.

При последнем ликворологическом обследовании не выявлено клинически значимых отклонений, что указывает на полное и успешное выздоровление от инфекционного заболевания нервной системы.

Приведенный пример показывает, что несвоевременно выявленный менингovasкулярный НС стал причиной повторных кровоизлияний в вещество головного мозга проявляющиеся эпилептическими приступами и явлениями пирамидной недостаточности. Приведенный пример также свидетельствует, что при назначении адекватной терапии проявления НС могут стремиться к

существенному, а в данном примере - полному регрессу неврологической симптоматики. Выявленные у пациентки небольшие кровоизлияния корково-подкорковой локализации, сходные по виду и течению с гемorragиями при амилоидной энцефалопатии, были вызваны, очевидно, сифилитическим васкулитом.

3.1.2. Жалобы на головокружение и неустойчивость

Вестибулярные расстройства или расстройства равновесия находят отражения в жалобах больного на головокружения, шаткость при ходьбе и падения. Головокружение одна из наиболее распространённых жалоб, характеризуемая ощущением неуверенности в определении своего положения в пространстве, кажущееся вращение окружающих предметов или собственного тела, ощущение неустойчивости, потеря равновесия, уход почвы из-под ног. Реже указываются шаткость при ходьбе и падения. При нейросифилисе расстройства равновесия могут являться результатом как центрального, так и периферического поражения вестибулярного анализатора. Оценивая связь между наличием вестибулярных расстройств и нейросифилисом, установлено, что диагностически значимые расстройства равновесия выявляются достоверно чаще, чем у лиц с исключенным нейросифилисом (ОШ=3,25, 95% ДИ 1,2152-8,6921, P=0,0189) (Рисунок 10), что указывает на важность при сборе данной информации у лиц с подозрением на нейросифилис.

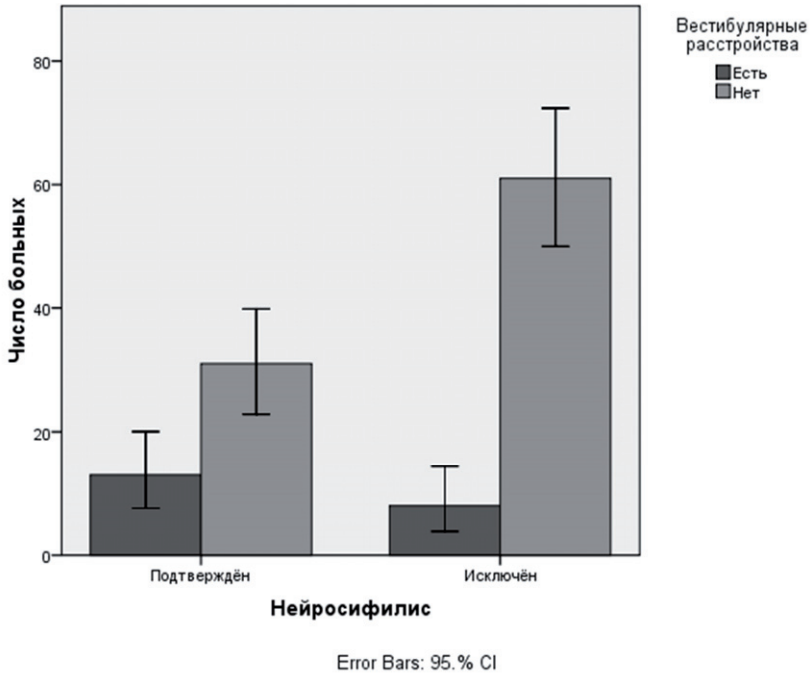


Рисунок 10. Соотношение числа больных с жалобами на вестибулярные расстройства с установленным и исключенным нейросифилисом.

3.1.3. Жалобы психоэмоционального характера

Астено-депрессивное состояние - болезненное состояние, проявляющееся повышенной утомляемостью и истощаемостью с крайней неустойчивостью настроения, ослаблением самообладания, нетерпеливостью, неусидчивостью, нарушением сна, потерей сознания, частичной потерей памяти, утратой способности к длительному умственному и физическому напряжению, непереносимостью громких звуков, яркого света, резких запахов. У больных также наблюдаются раздражительная слабость, выражающаяся повышенной возбудимостью и быстро наступающей вслед за ней истощаемостью, аффективная лабильность с преобладанием пониженного настроения с чертами капризности и неудовольствия, а также слезливостью. Однако наличие одного из следующих проявлений: тревога, плаксивость, снижение настроения, нарушения

аппетита и сна; при нейросифилисе за частую может быть обусловлено наличием заболевания, недостаточно поддающемуся лечению, стигматизирующим характером заболевания и клиническим проявление поражения структур головного мозга отвечающих за эмоциональную сферу. Оценивая связь между жалобами астенодепрессивного характера и наличием нейросифилиса, не установлено наличия статистически достоверной связи между ними - $OШ=1,3222$ (95% ДИ 0,5758-3,0365, $P=0,5102$). Что указывает на неспецифичность данных жалоб для нейросифилиса и не даёт диагностических преимуществ в решении вопроса о наличии нейросифилиса.

3.1.4. Данные анамнеза

Анамнестических данные у больных с подозрением на нейросифилис включают указание дебюта заболевания в виде установления даты первого положительного анализа крови на сифилис или даты инфицирования, также оценивается ранее проведённая терапия нейросифилиса путём учёта количества курсов антибактериальной терапии.

Длительность заболевания с момента заражения или первого полученного анализа крови диагностически характеризуется, как ранний, поздний или неустановленный по срокам нейросифилис. Наряду со статистическим значением эти данные имеют также и важное клиническое значение, так как длительность заболевания, при наличии лечения, может говорить о серорезистентности, что в свою очередь может быть обусловлено НС. С другой стороны, клинические проявления, обусловленные НС, могут заставить больного обратиться к врачу, что приведёт к сокращению срока между первичным заражением и диагностикой. Кроме того, ранний НС значительно отличается по патологическим особенностям, клиническому проявлению и прогнозу от позднего НС. Выявлена статистически достоверная слабая отрицательная корреляция ($R=-0,26$, $P=0,006414$) между длительностью течения заболевания и наличием диагностированного НС (Рисунок 11).

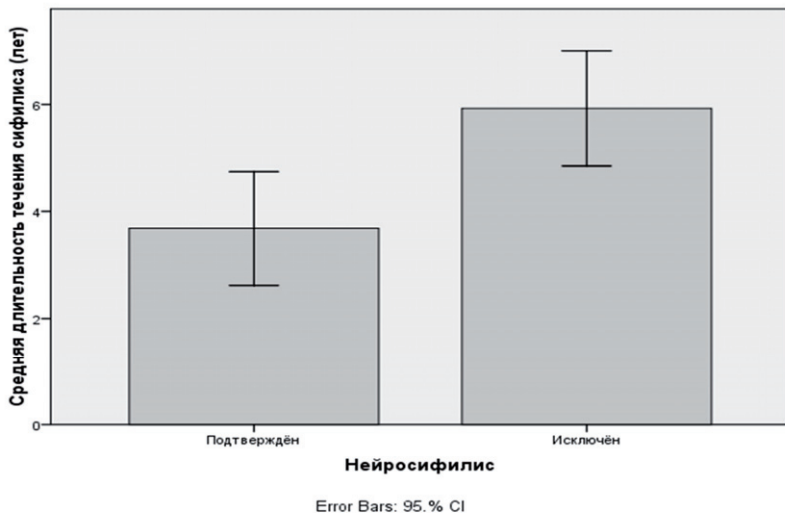


Рисунок 11. Средняя длительность течения сифилиса до установления или исключения нейросифилиса.

Количество проведённых курсов антибактериальной терапии с момента установления диагноза сифилис и ликворологической диагностикой может быть обусловлено, как серорезистентностью, часто наблюдаемой при нейросифилисе, так и применением заведомо неэффективных антибактериальных агентов в неадекватных дозах. Анализ связи между количеством курсов антибактериальной терапии и обнаружением нейросифилиса выявляет статистически недостоверную очень слабую отрицательную корреляцию ($R=-0,07$, $P=0,485638$). Это свидетельствует о низкой диагностической ценности данных о проведенной терапии для выявления нейросифилиса (Таблица 3).

Таблица 3. Среднее количество курсов антибактериальной терапии у больных с установленным и исключённым нейросифилисом ($p=0,485638$).

Среднее количество курсов антибактериальной терапии		
Нейросифилис	I группа	1,39±0,223
	Исключён	1,81±0,157

3.2. Неврологический осмотр

Неврологический осмотр проводится по стандартной схеме, с акцентом на выявление зрачковых нарушений, наличие очаговой неврологической патологии и чувствительных расстройств, патогномичные нарушения глубокой (вибрационной) чувствительности оцениваются с использованием градуированных камертонов и стандартных тестов выявления нарушений проприоцепции.

3.2.1. Расстройства фотореакции зрачков

При проведении неврологического осмотра необходимо оценивать и анализировать данные неврологического статуса, в том числе -расстройства фотореакции, наличие признаков прозопареза, девиации языка, расстройства рефлексов и чувствительности, другие признаки, наиболее часто встречавшиеся при НС.

Оценка зрачковых нарушений проводилась у 119 больных, расстройства фотореакции отмечалось у 34 больных (28,6%). У больных нейросифилисом расстройства зрения выявляются достоверно чаще, чем в контрольной группе - ОШ=3,96 (95% ДИ 1,67-9,35, P=0,0017) (Рисунок 12). В клинической практике преобладали расстройства фотореакции, связанные с патологией иннервации зрачка, но возможно и развитие атрофии зрительного нерва, одной из форм позднего нейросифилиса.

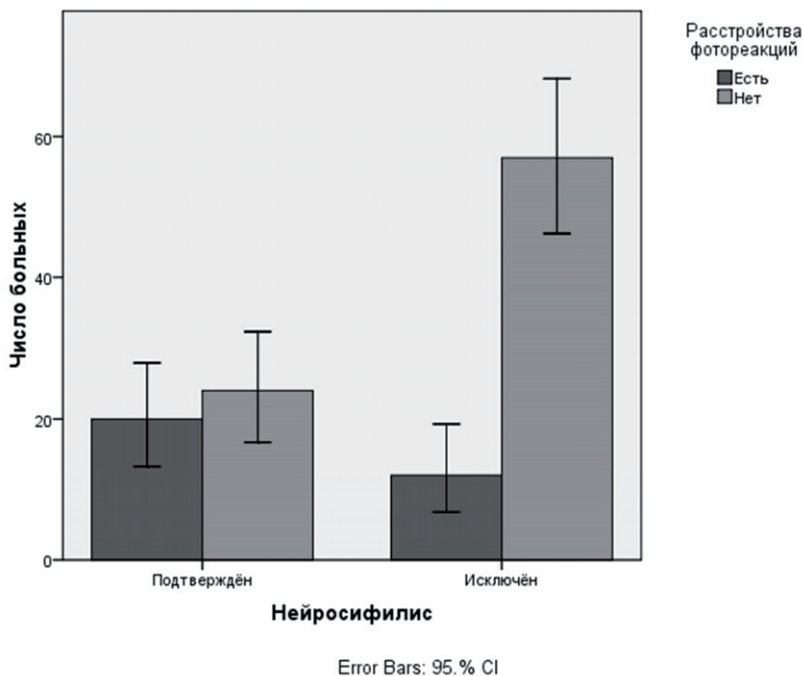


Рисунок 12. Сравнение числа больных с расстройствами фотореакции у больных с подтверждённым и исключённым диагнозом нейросифилис.

3.2.2. Нарушения зрительной функции

При нарушении зрительной функции совместно с офтальмологами проводится фундоскопия, оптическая когерентная томография (ОКТ) и компьютерная периметрия. ОКТ позволяет получать высококачественные характеристики передних отделов глаза и сетчатки, что даёт возможность прямо оценивать перипапиллярные аксональные пучки, макулярную дегенерацию при различных неврологических заболеваниях: рассеянном склерозе, атрофии зрительного нерва [78, 94]. Компьютерная или автоматизированная периметрия используется для оценки полей зрения, благодаря высокой чувствительности позволяет на ранних этапах выявлять развитие дефектов полей зрения. Метод заключается в том, что пациент сигнализирует о визуализации светового сигнала

путём нажатия на кнопку, после чего на основании полученных данных компьютерный периметр вычисляет поле зрения [107].

Нарушение зрения при сифилисе может быть обусловлено как поражением самого органа зрения, так и структур головного мозга, отвечающих за зрительную функцию, вследствие чего может носить разнообразную, иногда неспецифическую клиническую картину, и может потребовать более тщательной диагностики.

Клинический пример №2.

Больной К. 35 лет при поступлении предъявлял жалобы на снижение остроты зрения на оба глаза (больше справа), шаткость при ходьбе из-за ухудшения зрения. Из анамнеза известно, что заметил ухудшение зрения на правый глаз с октября 2010 г., после ДТП. В течение года зрение прогрессивно ухудшалось, с февраля 2011 г. отметил нарушения зрения на левый глаз. Известно, что в 1989 г. получал курс лечения экстенциллином в КВД по месту жительства по поводу сифилиса. Лечился и обследовался у офтальмологов, неврологов с диагнозом «вторичная атрофия зрительных нервов обоих глаз». В ФГБНУ НЦН проведено ликворологическое обследование с подтверждением нейросифилиса (цитоз 39/3 (лимфоциты-28), белок 0,592 г/л, ИХЛ (хемиллюминисцентного иммуноанализа) 67,3 (N<0,9), РИБТ 58%), проведен повторный курс лечения цефтриаксоном у венеролога, со слов больного при повторном ликворологическом обследовании после лечения данных за нейросифилис не получено.

При осмотре в соматическом статусе признаков патологии не выявлено. АД 110/80 мм рт. ст. ЧСС 75 уд/мин.

Неврологический статус: общемозговые и менингеальные симптомы отсутствуют. ЧМН: Обоняние сохранено. Острота зрения OD=0,01, OS=0,3 с коррекцией -1,0D - 0,6. Глазные щели D=S. Движения глазных яблок в полном объеме. Форма и величина зрачков D=S, зрачки округлые. Прямая и содружественная фотореакции с правого глаза отсутствуют, с левого глаза ослаблена. Реакции зрачков на конвергенцию с аккомодацией сохранены. Акт

конвергенции сохранён. Нистагма нет. Болезненность точек выхода тройничного нерва. Корнеальный и конъюнктивальный рефлексы сохранены. Лицо симметричное. Слух: громкая речь 14 м, шепотная речь 7 м. Вестибулярные нарушения отсутствуют. Фокация и глотание не нарушены. Рефлекс с мягкого неба и задней стенки глотки сохранены. Подъем плеч и поворот головы не нарушены. Движение языка по средней линии. Объем активных и пассивных движений не ограничен. Сила мышц рук D=S=5 баллам, ног D=S=5 баллам. Тонус в конечностях физиологический. Атрофий, фасцикуляций, фибрилляций нет. Гиперкинезы не выявлены. Рефлексы с рук D=S, живые. Коленные и ахилловы резко снижены. Брюшные рефлексы сохранены. Патологические рефлексы отсутствуют. Пальценосовую и пяточколенную пробы выполняет. В позе Ромберга устойчив. Походка не изменена. Чувствительные нарушения - снижение вибрационной чувствительности на нижних конечностях. Психический статус не изменён. Высшие корковые функции сохранены.

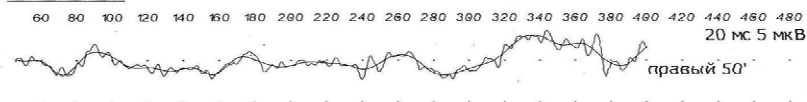
Лабораторные данные подтвердили наличие сифилиса позитивными трепонемными тестами. В общем и биохимическом анализах крови, коагулограмме и в анализе мочи отклонений выявлено не было. На ЭКГ на вдохе миграция водителя ритма по правому предсердию. Синдром укороченного интервала PQ.

Проведённый анализ ликвора (цитоз 8/3, белок 0,354 г/л, VDRL 3+ (1:2), РПГА 4+ (1:2560), ИФА IgG 4+ (15,7), РИФц 4+) показал положительный нетрепонемный VDRL тест, что достаточно для установления нейросифилиса, а позитивные трепонемные тесты и клинические данные за атрофию зрительных нервов подтверждают диагноз. Объективизация зрительных нарушений осуществлялась данными нейрофизиологического обследования – зрительных вызванных потенциалов. По данным вызванных потенциалов на паттерн (Рисунок 13), значимых компонентов корковых ответов не выявлено (на уровне шума). При стимуляции светодиодной вспышкой (Рисунок 14) слабо выделяются ранние и поздние компоненты ответов, хуже выражены справа.

1. Зрительные ВП на паттерн

1к: O1-Cz

2к: O2-Cz



2. Зрительные ВП на паттерн

1к: O1-Cz

2к: O2-Cz

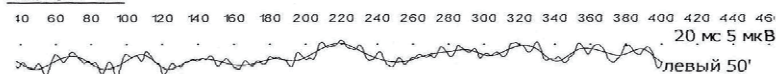
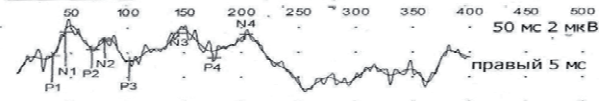


Рисунок 13. При проведении исследований вызванных потенциалов на паттерн значимых компонентов корковых ответов не выявлено.

3. Зрительные ВП на вспышку

1к: O1-Cz

2к: O2-Cz



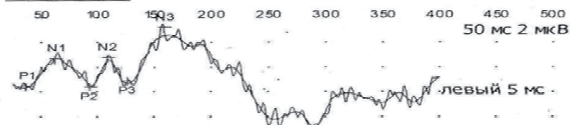
Амплитуды

Стимул	Канал	Компоненты	Ампл., мкВ(/)	Норма, мкВ	Откл., %
правый глаз 5 мс	2	N1-P2	1,39	10,1	-86,2
		P2-N2	0,69		

4. Зрительные ВП на вспышку

1к: O1-Cz

2к: O2-Cz



Амплитуды

Стимул	Канал	Компоненты	Ампл., мкВ(/)	Норма, мкВ	Откл., %
левый глаз 5 мс	1	N1-P2	2,34	10,1	-76,9
		P2-N2	2,39		

Рисунок 14. При проведении исследований вызванных потенциалов на светодиодную вспышку слабо выделяются ранние и поздние компоненты ответов, хуже выражены справа.

Таким образом, имеется значительное нарушение функции зрительных путей с обеих сторон, более грубые изменения выявляются при стимуляции правого глаза. Морфологические данные в виде атрофии макуло-папиллярного пучка получены при проведении оптической когерентной томографии за 3 месяца до поступления (Рисунок 15) и во время нахождения в стационаре (Рисунок 16).

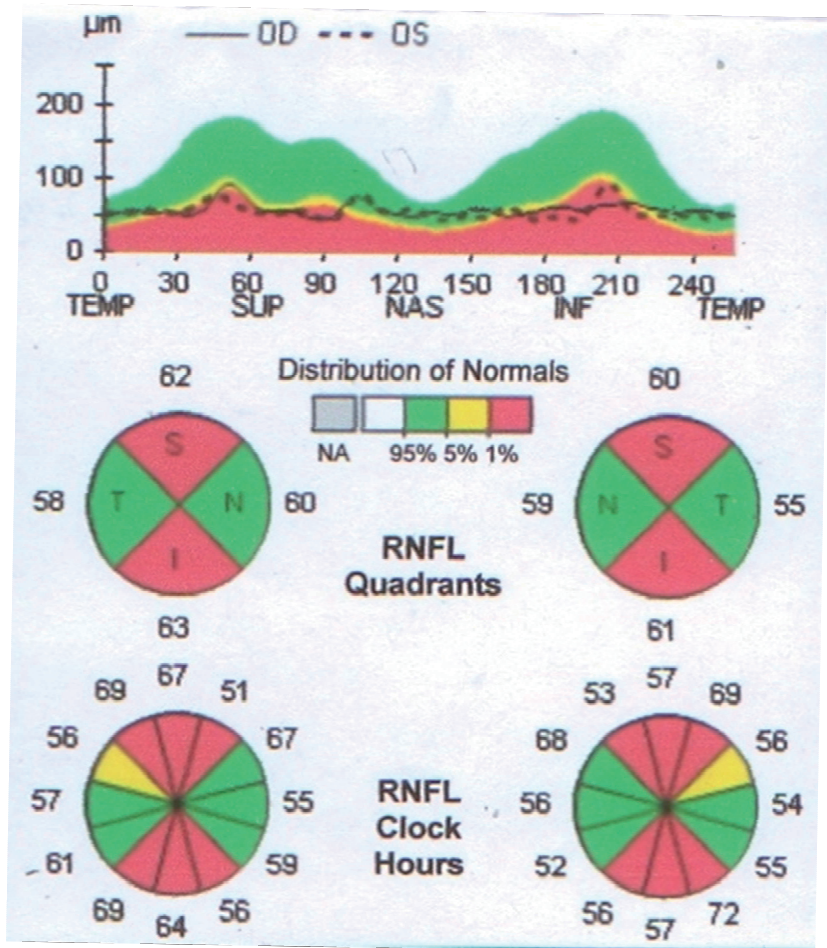


Рисунок 15. По данным оптической когерентной томографии за 3 месяца до поступления получены признаки атрофии макуло-папиллярного пучка с обеих сторон.

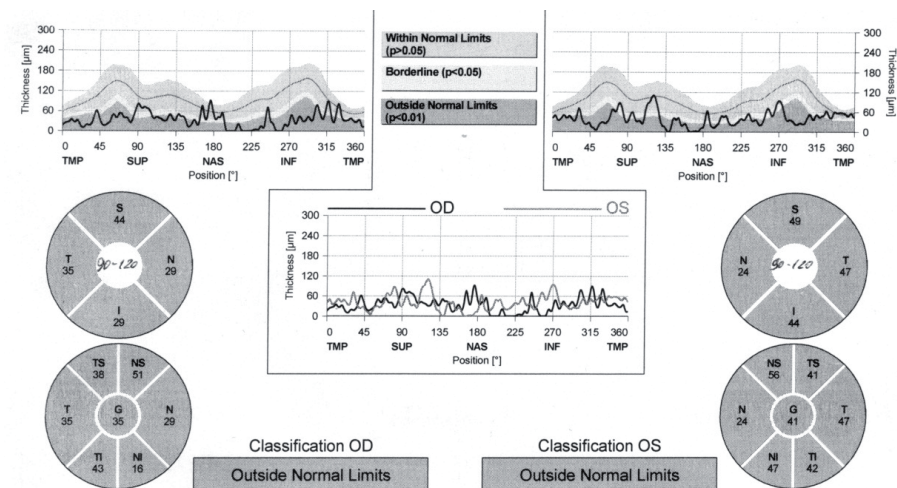


Рисунок 16. По данным оптической когерентной томографии при нахождении в стационаре получены признаки атрофии макуло-папиллярного пучка с обеих сторон.

Для исключения морфологических изменений в ЦНС проведена МРТ головного мозга (Рисунки 17-18), которая показала единичный, мелкокалиберный очаг в субкортикальных отделах белого вещества, в проекции островка, гиперинтенсивный - в режиме T2-ВИ; изоинтенсивные в режиме T1-ВИ, без перифокальных изменений, размером до 4 мм, который на момент обследования клинически не проявлялся. С целью исключения патологии периферической нервной системы проведена стимуляционная электромиография, при которой данных за нарушение функции двигательных волокон большеберцовых и бедренных нервов с обеих сторон не выявлено, что соответствовало клинической картине. Проведённая консультация окулиста подтвердила полную нисходящую атрофию зрительного нерва справа и частичную - слева.

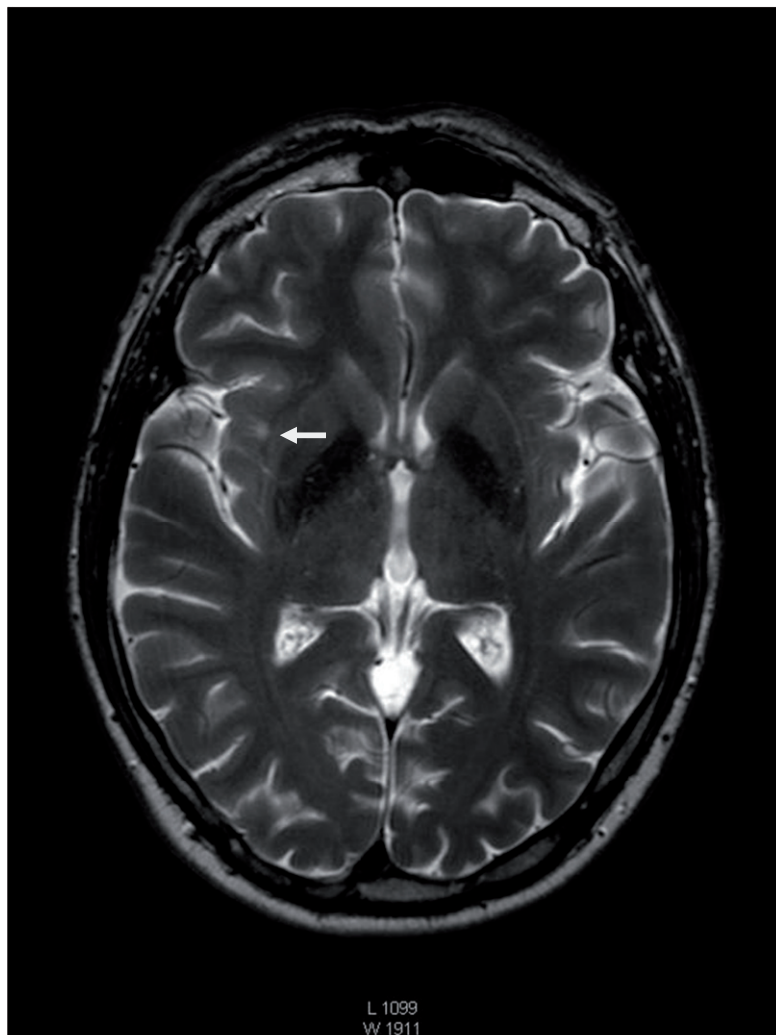


Рисунок 17. На T2-ВИ в аксиальной проекции выявляется единичный, гиперинтенсивный, мелкокалиберный очаг в субкортикальных отделах белого вещества, в проекции островка, без перифокальных изменений, размером до 4 мм.

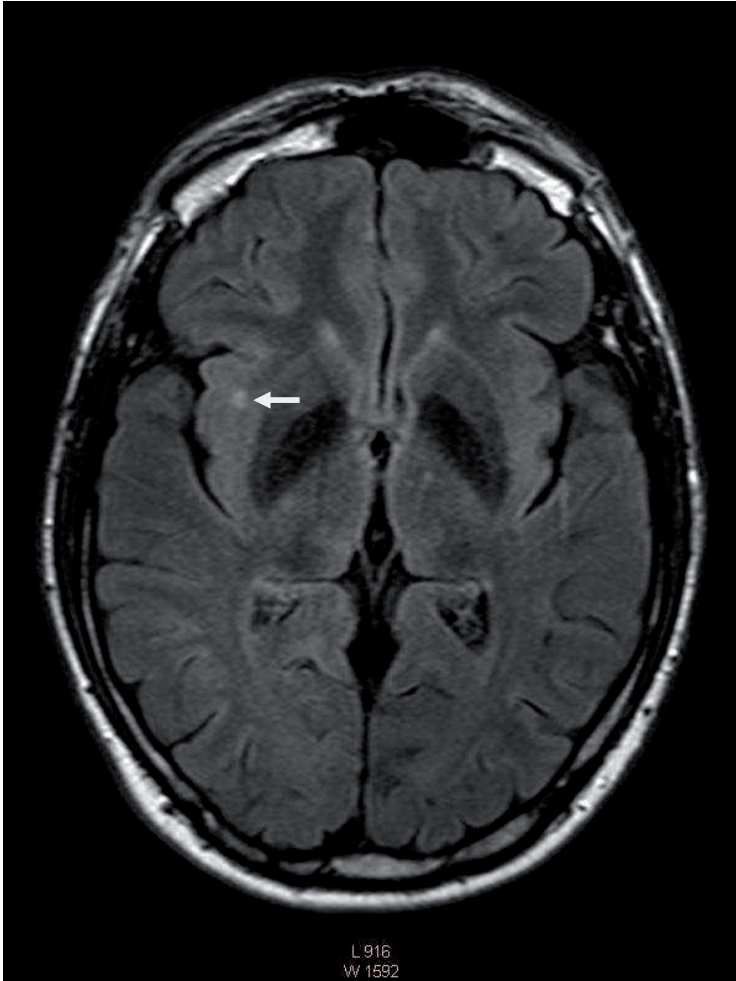


Рисунок 18. В режиме FLAIR, в аксиальной проекции, единичный, гиперинтенсивный, мелкокалиберный очаг в субкортикальных отделах белого вещества, в проекции островка, без перифокальных изменений, размером до 4 мм.

Вышеуказанные клинические и лабораторные данные, а также данные нейровизуализации и оптической когерентной томографии позволили установить диагноз позднего нейросифилиса, атрофии зрительных нервов. Назначен курс лечения пенициллином – внутривенное введение в дозе 20 млн.

ME в сутки длительностью 2 недели в соответствии с рекомендациями Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем.

Данный пример редкого позднего сифилитического поражения зрительных нервов, ставшего результатом неполноценной терапии сифилиса при первичном обращении, отсутствия серологического контроля в дальнейшем, позднего установления диагноза нейросифилиса и последующего лечения, что позволило лишь приостановить развитие патологии и предотвратить полную потерю зрения. Это в очередной раз подчёркивает необходимость наличия настороженности в диагностике сифилитической инфекции, назначения адекватного лечения и его последующего контроля.

3.2.3. Расстройства иннервации лицевой мускулатуры и языка

При оценке функции лицевого нерва у 6 больных (5,0%) из 119 осмотренных больных выявлена центральная недостаточность лицевой мускулатуры. У больных нейросифилисом недостаточность лицевой мускулатуры выявляется незначимо чаще, чем в контрольной группе -ОШ=2,45 (95% ДИ 0,39-15,3, P=0,3372).

При оценке иннервации мышц языка проведена у 4 (3,4%) из 119 больных выявлены нарушения. При оценке относительного риска наличия нейросифилиса у обследуемых серопозитивных пациентов с девиацией языка, выявлена статистически значимая связь ОР=2,34 (95% ДИ 1,5-3,64, P=0,0002). Проявления нарушения центрального пареза лицевой мускулатуры или языка не обязательно указывают на большую вероятность наличия у больного нейросифилиса (Таблица 4).

Таблица 4. Соотношение количества больных с расстройством иннервации лицевой мускулатуры или языка у больных с подтверждённым или исключённым диагнозом нейросифилис (p=0,3372).

Парез лицевой мускулатуры или языка		Выявлены	Отсутствуют
Нейросифилис	Подтверждён	3 (2,7%)	41 (36,3%)
	Исключён	2 (1,8%)	67 (59,3%)

3.2.4. Расстройства сухожильных рефлексов

При оценке сухожильных рефлексов у 119 пациентов, в 64 (53,8%) случаях выявлена их патология, в виде анизорефлексии, гипорефлексии вплоть до выпадения или оживления. Статистически достоверной связи между патологией сухожильных рефлексов и наличием нейросифилиса не выявлено - ОШ=1,1 (95% ДИ 0,52-2,35, P=0,8055) (Таблица 5).

Таблица 5. Расстройства сухожильных рефлексов у больных с подтверждённым и исключённым диагнозом нейросифилис (p=0,8055).

Расстройства сухожильных рефлексов		Выявлены	Отсутствуют
Нейросифилис	Подтверждён	24 (21,2%)	20 (17,7%)
	Исключён	36 (31,9%)	33 (29,2%)

3.2.5. Сенсорные расстройства

При проведении оценки и анализа чувствительной сферы у 119 больных, у 31 (26,1%) больного выявлена патология. Статистическая оценка связи чувствительных расстройств и нейросифилиса не устанавливает значимой связи - ОШ=1,39 (95% ДИ 0,59-3,27, P=0,4515) (Таблица 6).

Таблица 6. Расстройства чувствительности у больных с подтверждённым и исключённым диагнозом нейросифилис (p=0,4515).

Расстройства чувствительности		Выявлены	Отсутствуют
Нейросифилис	Подтверждён	13 (11,5%)	31 (27,4%)
	Исключён	16 (14,2%)	53 (46,9%)

Однако, расстройства чувствительности могут приобретать весьма яркие проявления при спинной сухотке, поздней форме патологии спинного мозга.

Клинический пример №3.

Больной М. 62 лет при поступлении предъявлял жалобы на слабость, нарушение чувствительности и атрофии преимущественно в дистальных отделах нижних конечностей, подёргивания в мышцах конечностей, нарушение речи и глотания преимущественно жидкой пищи, сухость во рту, боль при пальпации кожи нижних конечностей, нарушение сна, шум в ушах.

Из анамнеза известно, что болен с сентября 2012, когда отметил вышеуказанные жалобы, состояние постепенно прогрессивно ухудшалось, 14 декабря 2012 госпитализирован в Подольскую ГКБ. При госпитализации в крови обнаружены признаки активного сифилитического процесса: ИФА IgG 14,6, РМП 4+, РПГА 4+. Ликвор бесцветный, прозрачный, реакция Панди 2+, белок 0,660 г/л, цитоз 44 (лимфоциты 40, нейтрофилы 4), VDRL 4+, РПГА 4+ 1/20480, РИФ 4+.

На МРТ шейного отдела позвоночника (28-12-12): Остеохондроз. Задняя центральная грыжа диска С5-С6 4 мм с признаками объёмного воздействия на дуральный мешок.

МРТ поясничного отдела позвоночника (28-12-12): задняя центральная грыжа диска L4-L5 6,0 мм с признаком компрессии дурального мешка.

МРТ грудного отдела позвоночника (28-12-12): остеохондроз.

МРТ головного мозга (28-12-12): без патологии.

Эхокардиография (01-02-13): Камеры сердца не расширены. Глобальная и локальная сократимость миокарда левого желудочка не нарушена. Нарушение диастолической функции миокарда по 1-ому типу. Гипертрофия миокарда левого желудочка концентрическая (легкой степени). Изменения корня, восходящих отделов аорты, аортального клапана.

ЭНМГ (30-01-13): признаки аксонально-демиелинизирующей полиневропатии с преимущественным поражением в нижних конечностях. Признаки аксонального поражения подмышечного нерва справа.

Лечение - пенициллинотерапия 24 млн ЕД №20. Состояние прогрессивно ухудшалось, в апреле присоединились нарушения речи и глотания. Передвигался на коляске с января 2013 года. Направлен в неврологическое отделение с диагнозом: поздний менинговаскулярный нейросифилис. Аксональная моторно-сенсорная невропатия.

При поступлении в отделение в соматическом статусе отмечались признаки дыхательной недостаточности, вовлечение в акт дыхания вспомогательной мускулатуры. АД 145/90 мм. рт. ст. ЧСС=70 уд. в минуту.

Неврологический статус: сознание ясное. Менингеальных и общемозговых симптомов нет. ЧМН: Глазные щели D=S. Движения глазных яблок в полном объеме. Фотореакции снижены, D=S. Зрачки округлые, D=S. Акт конвергенции в снижена. Нистагма нет. Лицо симметричное. Язык по средней линии, мягкое нёбо фонировано. Дисфагия, дисфония, дизартрия. Объем активных движений в конечностях ограничен. Пассивные движения не ограничены. Сила мышц рук D=3, S=2 балла, ног проксимально D=S=1 балла, дистально D=S=1. Отмечаются периодические фасцикуляции в мышцах конечностей. Диффузная мышечная атрофия. Мышечный тонус резко снижен, переразгибание в суставах. Сухожильные рефлексы: с рук D<S, живые; коленные D=S, низкие; ахилловы отсутствуют. Поверхностные рефлексы отсутствуют. Патологические рефлексы не выявлены. Пальценосовую и пяточколенную пробы не выполняет из-за слабости в мышцах конечностей. Поверхностная чувствительность сохранена, тактильная аллодиния в дистальных отделах нижних конечностей, вибрационная чувствительность (градуированный камертон) - в верхних конечностях 6-7 баллов, в нижних 5-6 баллов, суставно-мышечное чувство снижено больше в нижних конечностях. Внимание, мышление и память заметно не изменены.

Лабораторные данные в виде резко положительных тестов трепонемных и нетрепонемных тестов крови, указывали на наличие острой сифилитической инфекции. В общем анализе крови признаки воспалительного процесса - лейкоцитоз более $9 \times 10^3/\text{мм}^3$ и повышение СОЭ до 60 мм/ч. В биохимическом анализе крови - гипопроотеинемия (52 г/л) и гипоальбуминемия (25 г/л).

При обзорной рентгенографии грудной клетки в нижних отделах правого легкого была выявлена линейная тень с четкими контурами, которая расценена, как дисковидный ателектаз, вероятно, аспирационного генеза.

На РКТ головного мозга признаков очагового поражения выявлено не было. Назначен внутривенный курс пенициллинотерапии в дозировке 20 млн Ед/сут.

По данным ЭКГ на 7 день пребывания в стационаре появились признаки инфаркт миокарда, что потребовало перевода в реанимационное отделение и

коррекции лечения. Нарастающие бульбарные расстройства и дыхательная недостаточность явились показанием для протезирования дыхательной функции. На 4 день пребывания в реанимационном отделении диагностирована двусторонняя деструктивная пневмония.

Несмотря на проводимое лечение у больного сохранялись бульбарные нарушения и парезы конечностей и дыхательной мускулатуры. Через 3 недели больной М. скончался от инфекционно-токсического шока на фоне двухсторонней пневмонии. Патологоанатомическое исследование трупа не проведено в связи с конфессиональными особенностями.

Данный клинический случай служит иллюстрацией того, что случаи третичного нейросифилиса в настоящее время не являются экзотическими. Неэффективная терапия на ранних этапах приводит к прогрессированию заболевания и развитию классических проявлений болезни. При этом врачи забывают о таких нозологических формах, которые в 80-90 годы прошлого века не наблюдались или были крайне редки. В данном случае имела место недооценка прогрессирующей неврологической симптоматики, что могло свидетельствовать о развитии нейросифилиса, что само по себе требовало более углубленного (ликворологического) обследования, более массивной антибиотикотерапии с обязательным динамическим контролем ликвора.

Таким образом, при анализе жалоб, анамнестических данных, результатов объективного неврологического осмотра выявлено, что ключевыми данными для выявления НС являются наличие жалоб на головокружение и неустойчивость, наличие аномалии зрачковых реакций, патология других черепных нервов, изменения сухожильных рефлексов, чувствительные нарушения, при этом особое значение имеют расстройства глубокой чувствительности.

К наиболее частым клиническим проявлениям нейросифилиса, по данным нашего исследования, относятся изменения личности (включая когнитивные или поведенческие нарушения), атаксия, инсульт, офтальмологические симптомы (такие как, визуальные «расплывания» объектов, снижение цветового восприятия, острые нарушения зрения, скотомы, светобоязнь), тазовые

расстройств (чаще недержание мочи), острая простреливающая боль (в конечностях, чаще нижних, туловище), головная боль, головокружение, потеря слуха, эпилептические приступы и др. Те или иные симптомы могут соответствовать одной из форм нейросифилиса: асимптомному, острому сифилитическому менингиту, менингovasкулярному сифилису, спинной сухотке, прогрессивному параличу, атрофия зрительного нерва.

3.2.6. Острые нарушения мозгового кровообращения при нейросифилисе

В рамках исследования входило изучение инсульта при менингovasкулярной форме сифилиса, которая является наиболее частым проявлением нейросифилиса.

У 5 (все мужского пола) из 20 пациентов с менингovasкулярным НС был установлен диагноз ишемического инсульта. Средний возраст $50,0 \pm 2,0$ лет, средняя длительность течения заболевания $2,2 \pm 0,5$ лет. Двое из них предъявляли жалобы на боль, ещё двое предъявляли жалобы на головокружение. Объективно у 4 выявлялись зрачковые расстройства, у одного парез лицевой мускулатуры и языка.

Клинический пример №4.

Больной С. 30 лет при поступлении не предъявлял жалоб из-за афатических нарушений. Со слов родственников установлено, что в июне 2013 года возник впервые в жизни генерализованный эпилептический приступ. Позже 09.08.13 был госпитализирован в стационар в реанимационное отделение Одинцовской РКБ после серии генерализованных эпилептических приступов в тяжелом состоянии. С 09.08.13 по 15.08.13 находился на лечении в Одинцовской РКБ с диагнозом: инфаркт мозга в области левой височной и затылочной долей (вероятнее всего васкулит специфической этиологии). МРТ-ГМ (09-08-13): ранние признаки проявления ОНМК по ишемическому типу в левой затылочной доле (бассейн левой задней мозговой артерии). МРТ-ГМ (15-08-13): Инфаркт в левой височной и затылочных долях. По сравнению с предыдущим

исследованием от 09.08.13 - увеличение в размерах видимой зоны ишемии (Рисунок 19).

Ликвор: сахар 2,8 ммоль/л, белок-0,3 г/л., цитоз 9 в 1 мкл. ИФА 3+. Микрореакция 3+, титры 1:64, коэффициент позитивности 12,0. Переведен в неврологическое отделение для дообследования и лечения.

В соматическом статусе на момент осмотра клинически значимых изменений не выявлено. АД 120 мм рт. ст. ЧСС 75 ударов в минуту. Аллергоанамнез отягощён: при первом введении пенициллина в детском возрасте была отмечена розеолезная сыпь.

Неврологический статус: глазные щели D=S. Движения глазных яблок в полном объёме. Форма и величина зрачков D=S, округлые. Фотореакции: прямая и содружественная OD=OS, живые. Реакция при конвергенции и аккомодации сохранена. Акт конвергенции сохранён. Нистагма нет. Вкус сохранён. Функции мимических мышц - лицо симметричное. Слух: громкая речь 14 м, шепотная речь 7 м. Мягкое небо фонировано. Рефлекс с мягкого неба и задней стенки глотки сохранены, фонация и глотание не нарушены. Подъём плеч и поворот головы не нарушены. Язык по средней линии. Двигательные функции: Объем активных и пассивных движений не ограничен. Сила мышц рук D=S=5 баллам, ног D=S=5 баллам. Тонус в конечностях физиологический. Атрофий, фасцикуляций, фибрилляций нет. Гиперкинезы не выявлены. Сухожильные и надкостничные рефлексы с рук D=S, высокие, коленные D=S, высокие, ахилловы D=S, живые. Брюшные рефлексы сохранены. Патологические рефлексы отсутствуют. Координация движений: пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно, пятточноколенную пробу слева выполняет с легким интенционным тремором. Походка не изменена. Чувствительные нарушения отсутствуют. Вегетативная нервная система не изменена. Элементы семантической и акустико-мнестической афазии.

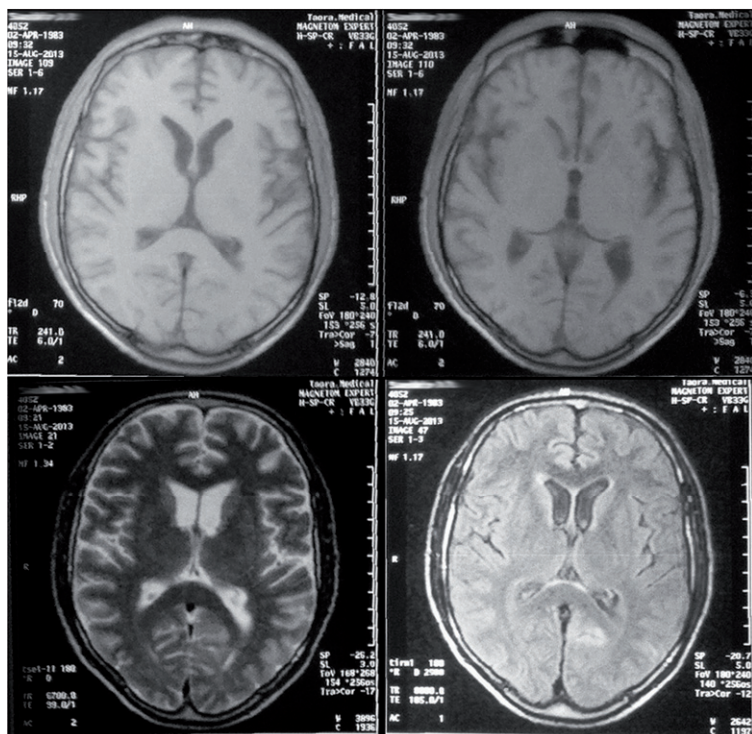


Рисунок 19. МРТ головного мозга от 09.08.13. На T1, T2 и FLAIR режимах, в аксиальной проекции, инфаркт в левой височной и затылочных долях. На T2 и FLAIR отмечаются «шапочки» лейкоареоза на передних рогах боковых желудочков.

Лабораторные данные подтвердили наличие сифилиса. Клинические анализы крови и мочи соответствовали норме. Биохимический и иммунологические анализы, коагулограмма не изменены. На ЭКГ: эктопический левопредсердный ритм, ЧСС - 50-67 ударов в минуту. Вертикальное направление ЭОС. Косвенные признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса. Ликворологическое обследование также подтвердило диагноз нейросифилиса. Больной проконсультирован сифилидологом, с учетом аллергической реакции на пенициллин в детстве назначено лечение цефтриаксоном в дозе 2 грамма в сутки длительностью 2 недели. Консультация логопеда позволила установить

характер афатических нарушений, как акустико-мнестическая (ближе к грубой степени тяжести), семантическая афазия (ближе к средней степени тяжести).

Клинические и лабораторные данные подтвердили диагноз менингovasкулярный сифилис. После коррекции лечения и проведения первого курса антибактериальной терапии, больной выписан в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение с рекомендацией повторного ликворологического обследования через 6 месяцев. Консультирован epileптологом, поскольку сохранялись периодические сложные парциальные приступы, назначена терапия левитирацетамом. Повторная МРТ-ГМ (04-10-13): картина структурных изменений в левой височной и затылочной долях более соответствует характеристике энцефалита (Рисунок 20). Продолжается амбулаторное наблюдение.

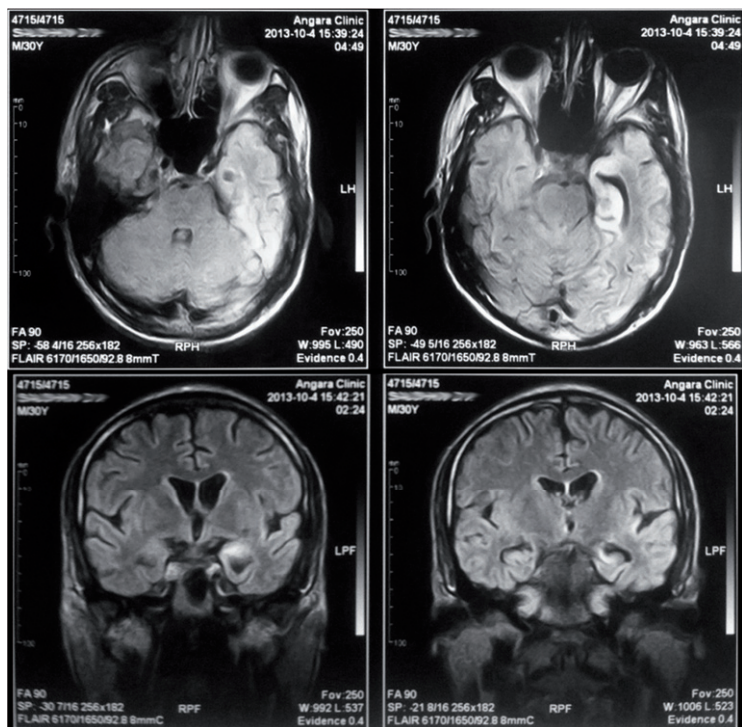


Рисунок 20. На МРТ в режиме FLAIR, в аксиальной и коронарной проекциях в левых височной (гиппокамп) и частично в затылочной долях в

субкортикальных отделах патологическое повышение сигнала. Обращает внимание расширение височного рога левого бокового желудочка и уменьшение объема левой височной доли.

Данный пример самого частого проявления менингovasкулярного сифилиса – ишемического инсульта, проявившегося единичными и серийными генерализованными эпилептическими приступами, афатическими нарушениями. Своевременная диагностика и лечение сифилитической инфекции позволили избежать развития осложнённого нейросифилиса, в том числе его тяжёлых форм. Ишемическое поражение захватило наиболее эпилептогенную зону – медиобазальные отделы височной доли, что привело к манифестации болезни в виде фокальных и вторично-генерализованных приступов. Особенностью данного случая явилось наличие отягощённого аллергоанамнеза у пациента в виде сыпи на введение пенициллина, что исключило применение пенициллинотерапии в данном случае и потребовало назначение цефтриаксона, менее эффективного, но более безопасного для данного пациента препарата. Следует отметить, что картина развивавшегося в динамике ишемического инсульта у данного пациента дополнена рано по возрасту формирующейся атрофией вещества левой височной доли, что может свидетельствовать не только менингovasкулярном, но и о паренхиматозном характере процесса.

3.3. Нейропсихологические методы обследования больных

После сбора жалоб и анамнеза, проведения соматического и неврологического осмотров, необходимо провести оценку уровня качества жизни, оценку аффективных расстройств и когнитивных возможностей.

Проведение оценки состояния больных методами тестовых опросов позволяет объективно оценить степень аффективных расстройств, когнитивного дефицита, уровень качества жизни и другие субъективные показатели у больных с нейросифилисом.

3.3.1 Оценка аффективного статуса с использованием опросника Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) впервые разработана A.S. Zigmond и R.P. Snaith в 1983 году и часто используется врачами для оценки уровня тревоги и депрессии, испытываемой пациентом. HADS содержит 14 вопросов с вариантами ответов, семь из которых оценивают тревогу и семь – депрессию. A.S. Zigmond и R.P. Snaith, создавая шкалу, старались избегать аспектов способных повлиять на оценку, связанных с соматическими расстройствами, такие как усталость и бессонница. Это позволяет использовать шкалу для диагностики тревоги и депрессии у соматически здоровых людей [62, 155]. Количественная оценка уровня тревоги и депрессии явились предметом сравнительной оценки в данном исследовании.

Степень аффективных расстройств оценивали при помощи опросника HADS (Госпитальная шкала тревоги и депрессии).

Личностные расстройства – одно из наиболее частых клинических проявлений нейросифилиса. В исследовании оценена корреляция степени тревоги, депрессии и установленного нейросифилиса. Средние значения уровня тревоги и депрессии у больных нейросифилисом были выше, чем у контрольной группы, но также соответствовали норме (Таблица 7).

Таблица 7. Уровни тревоги и депрессии по шкалам опросника HADS у больных с установленным или исключённым нейросифилисом ($p=0,220146$).

Значения по шкалам опросника HADS		Тревога	Депрессия
Нейросифилис	Подтверждён	5,8571±0,85992	4,5238±0,73556
	Исключён	5,4595±0,50907	3,4595±0,49258

Наблюдалась статистически недостоверная слабая положительная корреляция между степенью тревоги ($R=0,06$, $P=0,668846$), депрессии ($R=0,16$, $P=0,220146$) по подшкале HADS и установленным нейросифилисом, что не позволяет говорить о тревоге и депрессии, как о диагностически значимых проявлениях нейросифилиса.

3.3.2. Оценка когнитивного статуса с использованием опросников Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и Батарея лобной дисфункции (FAB)

Краткая шкала оценки психического статуса (англ. Mini-mental State Examination, MMSE) — короткий опросник из 30 пунктов, используемый для выявления возможных когнитивных нарушений, в частности, деменции. MMSE также используют для оценки изменений, произошедших при развитии болезни либо под воздействием терапии. Шкала была разработана в 1975 году, в последующие годы в неё были внесены изменения. Для прохождения теста обычно требуется около 10 минут, в ходе которых происходит краткая оценка арифметических способностей человека, его памяти и ориентирования [88, 130, 147, 151].

Батарея лобной дисфункции (FAB) – оценка когнитивных функций с использованием данного опросника была предложена для скрининга деменций с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур, то есть когда чувствительность MMSE может быть недостаточной. В диагностике деменции с преимущественным поражением лобных долей имеет значение сопоставление результата FAB и MMSE. О лобной деменции говорит крайне низкий результат FAB при относительно высоком результате MMSE. При деменции альцгеймеровского типа легкой выраженности напротив, снижается прежде всего показатель MMSE, а показатель FAB остается максимальным или снижается незначительно. При умеренной и тяжелой деменции альцгеймеровского типа снижается как показатель MMSE, так и показатель FAB.

Данные тесты ориентированы на выявление когнитивных расстройств и деменции как альцгеймеровского типа, так и фронтотемпоральной. Средние значения когнитивных расстройств по шкале MMSE у больных нейросифилисом выше, чем в контрольной группе (Рисунок 21).

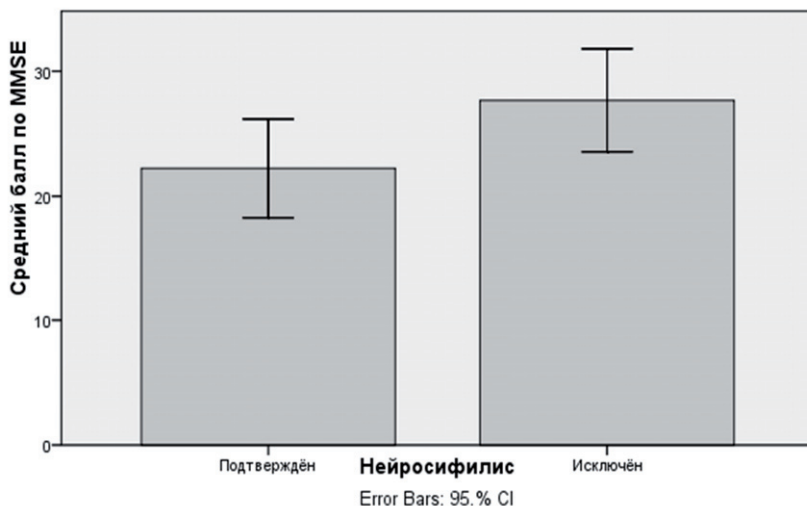


Рисунок 21. Средний балл по шкале опросника MMSE у больных с подтверждённым или исключённым диагнозом нейросифилис.

Выявлена статистически достоверная средняя отрицательная корреляция между количеством набранных баллов по шкале MMSE и установлением диагноза нейросифилис ($R=-0,52$, $P=0,047359$). Это свидетельствует о достоверно большем уровне когнитивных нарушений у больных нейросифилисом в сравнении с контрольной группой и может являться дополнительным диагностическим критерием оценки тяжести состояния при нейросифилисе.

По шкале FAB статистически достоверных данных получить не удалось, что, возможно, может быть обусловлено преимущественным страданием других отделов головного мозга, в частности – височно-теменно-затылочного стыка.

Когнитивные расстройства при НС достаточно часто выявляются при поздних формах НС, при этом одним из наиболее часто наблюдаемых синдромов с когнитивным дефицитом является нормотензивная гидроцефалия. Приведём клинический пример.

Клинический пример 5.

Больной К. 56 лет при поступлении на момент осмотра предъявлял жалобы на скованность больше в левых конечностях, замедленность движений и речи,

нарушение походки. Считает себя больным с августа 2008, когда начал отмечать слабость и неловкость в левой руке, больше в кисти, чаще в утренние часы, которые постепенно стали нарастать. В конце 2008 присоединилась слабость в левой ноге, преимущественно в стопе. Весной 2009 при госпитализации в неврологическое отделение по месту жительства был выявлен сифилис.

МРТ шейного отдела позвоночника (18-03-09): остеохондроз, протрузии С3-С7. ЭМГ (18-03-09): без патологии. Установлен диагноз «Дискогенная цервикальная миелопатия». Антибактериальное лечение без существенного эффекта. С августа 2010 начала нарастать неустойчивость при ходьбе. С весны 2011 отметил усиление атаксии, появление бульбарных нарушений. В апреле 2011 года обследован в ФГБНУ НЦН: ЭМГ, ДС-БЦА без патологии.

МРТ-ГМ: в белом веществе лобных долей больших полушарий выявлены немногочисленные небольшие очаги, размером до 3 мм, повышенной интенсивности в T2 режимах, вероятно, сосудистого генеза, выраженное расширение боковых и третьего желудочков - умеренно выраженная внутренняя открытая гидроцефалия.

Госпитализирован, при обследовании в ликворе: цитоз 1/3, белок 0,26 г/л, ИФА 3+. Был установлен диагноз нейросифилиса, лечение без существенного эффекта. Повторное ликворологическое обследование в апреле и мае 2012 - данных за нейросифилис на момент обследования не получено. Отмечает положительную динамику в виде улучшения глотания. МРТ-ГМ (22-06-12): единичные небольшие очаги в белом веществе головного мозга, вероятно сосудистого генеза. Открытая внутренняя гидроцефалия (Рисунки 22-24). Проба с леводопой (12-07-12): через 30 и 60 мин после приёма леводопа 125 мг/карбидопа 25 мг тонус в конечностях и походка без динамики. Тап-тест с удалением ликвора: отмечает снижение давления на глаза, снижение скованности мимических мышц, объективно – без динамики. Направлен в НИИ нейрохирургии с диагнозом нормотензивная гидроцефалия, 15 октября 2012 проведено вентрикуло-перитонеальное шунтирование, нормализация ликворного давления к январю 2013.

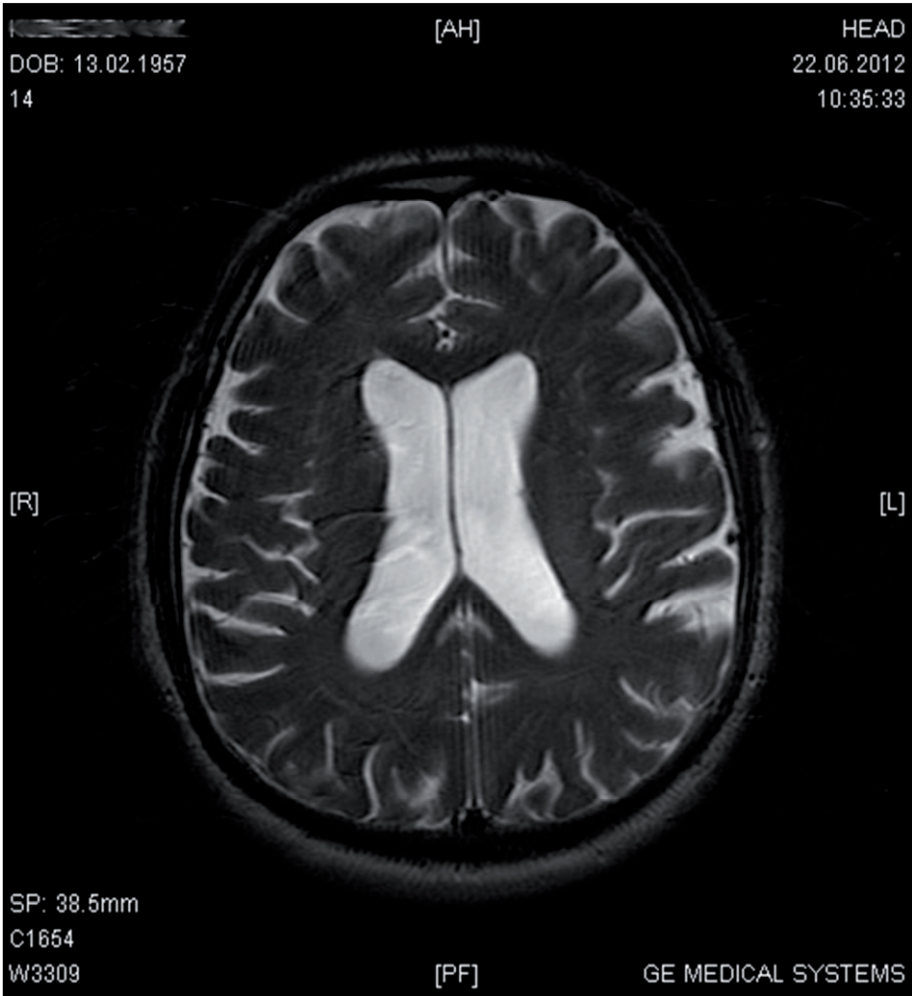


Рисунок 22. МРТ головного мозга пациента К.Т2-ВИ, аксиальная проекция. Единичные небольшие очаги в белом веществе головного мозга, открытая внутренняя гидроцефалия.



Рисунок 23. В режиме FLAIR, в аксиальной проекции, выявляется субкортикальный и перивентрикулярный лейкоареоз, больше в области передних рогов боковых желудочков, открытая внутренняя гидроцефалия.

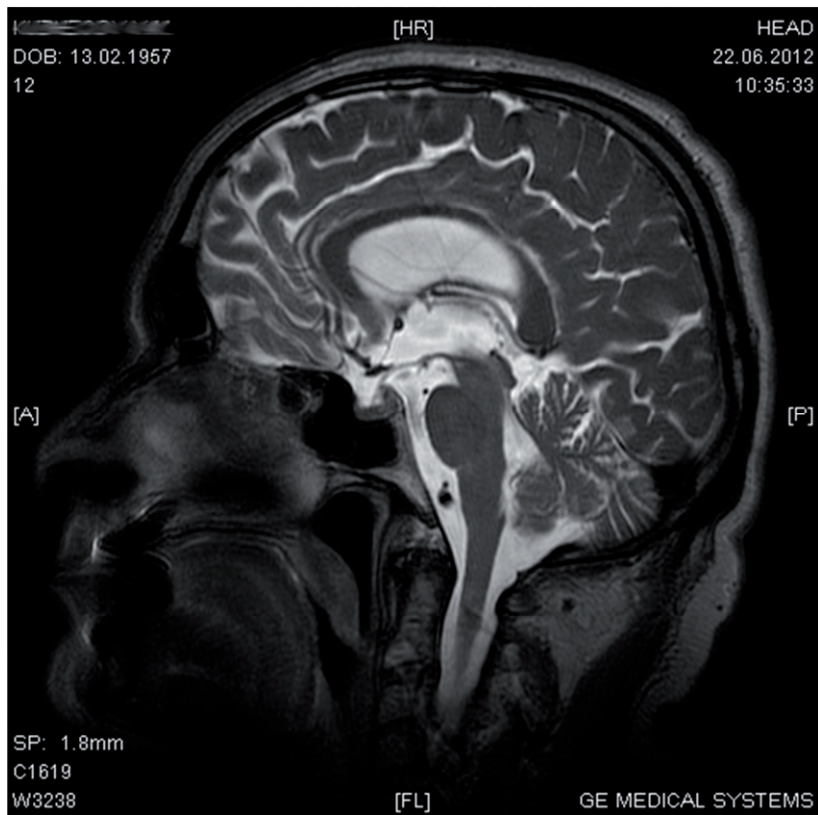


Рисунок 24. На T2-ВИ в сагитальной проекции - открытая внутренняя гидроцефалия, дилатация желудочковой системы.

В соматическом статусе (на фоне приема эналаприла в дозе 20 мг/сут.) АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 70 уд. в 1 мин.

В неврологическом статусе: сознание ясное. Менингеальных и общемозговых симптомов нет. Глазные щели D=S. Движения глазных яблок в полном объёме. Зрачки округлые, D=S. Фотореакции живые, D=S. Нистагма нет. Лицо симметричное. Язык по срединной линии. Рефлексы с мягкого нёба и задней стенки глотки сохранены. Объём активных и пассивных движений ограничен из-за скованности в конечностях. Олигокинезия. Брадикинезия. Сила мышц рук D=S=5 баллов, ног - D=S=5 баллов. Мышечный тонус повышен по пластическому типу, больше слева. Аксиальная ригидность. Сухожильные

рефлексы с рук D=S, высокие; коленные D=S, высокие с расширением РГЗ; ахилловы D=S, высокие. Поверхностные рефлексы сохранены. Патологические стопные знаки отсутствуют. В позе Ромберга атаксия. Проба с ретропульсией положительна. Пальценосовую и пяточноколенную пробы выполняет удовлетворительно. Походка скованная, с односторонней поддержкой. Чувствительных нарушений не выявлено. Внимание, мышление и память существенно не нарушены. MMSE=28 баллов.

Ортостатическая проба: лёжа 156/95-57, стоя 163/123-79 (1 мин), 181/124-71 (3 мин), 169/120-74 (5 мин), что указывает на клинически не значимые расстройства вегетативной нервной системы.

Лабораторные данные: ВИЧ, HbsAg, HCV, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ - без признаков патологии. Серологические данные, в виде положительной ИФА IgG и отрицательных ИФА IgM и РМП указывают на перенесённый сифилис в анамнезе и отсутствие признаков активности на момент обследования. С учётом вышеуказанных данным больному был установлен диагноз нормотензивная гидроцефалия, больной был направлен на лечение в нейрохирургическое отделение, где было проведено вентрикуло-перитонеальное шунтирование, достигнута стабилизация состояния.

При нахождении в стационаре больному проведены вышеуказанные обследования, скорректирована антигипертензивная терапия, назначены препараты леводопы с целью компенсации синдрома паркинсонизма. Дальнейшее динамическое наблюдение больного позволило выявить постепенное прогрессирование заболевания в виде усиления скованности; сохраняется нарушение походки, передвижение с двухсторонней поддержкой. Медикаментозная терапия без существенного эффекта. Рекомендованы динамическое амбулаторное наблюдение, лечебная физкультура.

Данный клинический пример демонстрирует, что при своевременной диагностике и правильном лечении нейросифилиса возможно приостановить развитие симптомов болезни. Проведенное трепанемицидное, а затем -

оперативное лечение, позволили существенно уменьшить проявления заболевания: регрессировали атактические и бульбарные расстройства. Регулярное ликворологическое обследование подтвердило достаточность и эффективность проведенного антибактериального лечения. Однако сформировавшийся в результате органических изменений вещества головного мозга симптомокомплекс продолжает персистировать, наблюдается медленное прогрессивное развитие даже после полной ликвидации патогенного агента.

3.3.3. Оценка качества жизни при помощи опросника качества жизни SF-36

Опросник SF-36 (англ. The Short Form-36) — это неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента, широко используемый при проведении исследований качества жизни в странах Европы и в США, валидизирован в Российской Федерации. Он был установлен для оценки качества жизни в Италии, Франции, Австралии и общей популяции США. В странах Европы и в США были проведены исследования отдельных групп людей и получены результаты по нормам для здорового населения и для больных с различными хроническими заболеваниями (с распределением на группы соответственно возрасту и полу). Опросник отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияют состояние здоровья. SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование (PF), ролевая деятельность (RP), телесная боль (BP), общее здоровье (GH), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), эмоциональное состояние (SF) и психическое здоровье (MH) (Таблица 8). Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале. Из них формируют два параметра: психологический и физический компоненты здоровья. Результаты представляются в виде 8 шкал (более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни) [79, 126, 132].

Таблица 8. Сравнение средних значений шкал опросника SF-36 при подтверждённом и исключённом нейросифилисе.

Значения шкал SF-36	Нейросифилис		Значимость
	Подтверждён	Исключён	
Физическое функционирование	86,3±3,5	91,7±2,2	p=0,167452
Ролевая деятельность	81,3±7,7	78,7±5,9	p=0,788229
Телесная боль	79,8±6,5	86,9±3,3	p=0,321941
Общее здоровье	61,6±4,8	60,7±3,1	p=0,881356
Жизнеспособность	64,5±4,9	60,6±2,9	p=0,468797
Социальное функционирование	78,6±4,8	85,0±3,1	p=0,280837
Эмоциональное состояние	75,0±8,3	82,4±5,3	p=0,438927
Психическое здоровье	70,4±4,6	65,1±3,8	p=0,388458

Сравнение средних значений шкал опросника не показывает существенных различий качества жизни больных нейросифилисом и пациентов контрольной группы (Рисунок 25). Корреляционный анализ выбранных параметров по каждой шкале: физическое функционирование ($R=-0,19$, $P=0,167452$), ролевая деятельность ($R=0,04$, $P=0,788229$), телесная боль ($R=-0,14$, $P=0,321941$), общее здоровье ($R=0,02$, $P=0,881356$), жизнеспособность ($R=0,1$, $P=0,468797$), социальное функционирование ($R=0,15$, $P=0,280837$), эмоциональное состояние ($R=-0,11$, $P=0,438927$) и психическое здоровье ($R=0,12$, $P=0,388458$). Наблюдается статистически недостоверная разнонаправленная корреляция между всеми шкалами опросника качества жизни SF-36 и установлением диагноза нейросифилис. Это указывает на незначимые изменения качества жизни у большего числа больных с нейросифилисом в сравнении с контрольной группой.

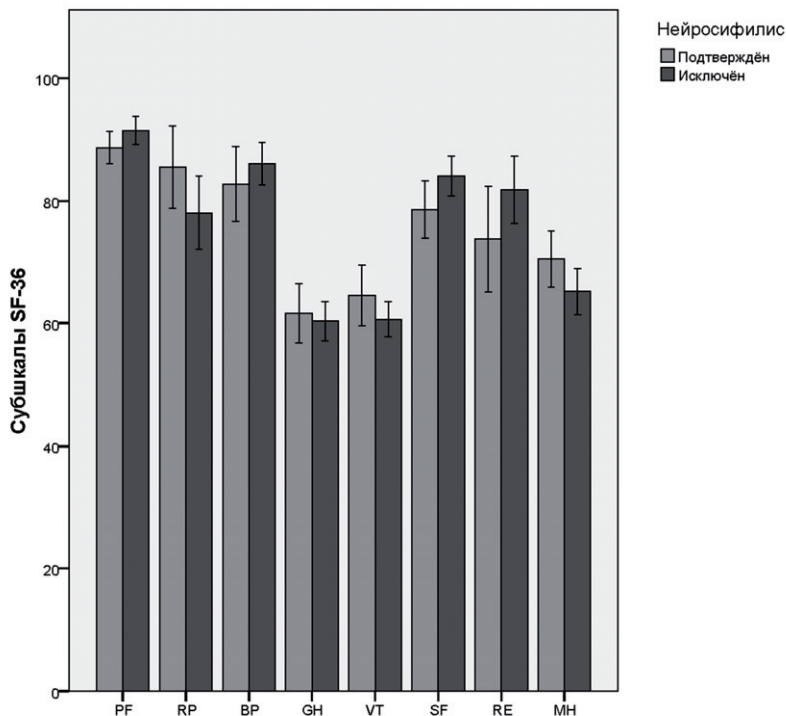


Рисунок 25. Сравнение средних значений шкал опросника SF-36 при подтверждённом и исключённом нейросифилисе. PF - Physical Functioning (физическое функционирование), RP - Role-Physical Functioning (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием), BP - Bodily pain (интенсивность боли), GH - General Health (общее состояние здоровья), VT - Vitality (жизненная активность), SF - Social Functioning (социальное функционирование), RE - Role-Emotional (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием), MH - Mental Health (психическое здоровье).

ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Возбудитель сифилиса, *Treponema pallidum*, не может культивироваться *in vitro*, микроскопические методы ее исследования трудоемки и сложны, следует помнить и о риске случайного инфицирования, это является ограничением к использованию бактериологических методов подтверждения диагноза. Поэтому диагноз нейросифилиса во многом зависит от серологических тестов и анализа СМЖ [38].

Патология спинномозговой жидкости выявляется у 10 - 20% больных первичным сифилисом, у 30 - 70% вторичным и у 10 - 30% - латентным сифилисом. В среднем от 20 до 70% больных сифилисом имеют поражение нервной системы. Однако точных сведений о частоте поражения центральной нервной системы и о сроках появления неврологической симптоматики до сих пор нет. В современных условиях сифилис нервной системы характеризуется преимущественно клинически стертыми и малосимптомными формами, отсутствием патогномичных симптомов. Это в значительной мере затрудняет своевременную диагностику нейросифилиса [26].

В допенициллиновую эпоху такие изменения ликвора, как мононуклеарный плеоцитоз, увеличение концентрации белка и глобулинов при положительных нетрепонемных тестах, обнаруживали при раннем сифилисе. Инвазия *Treponema pallidum* в ЦНС, сопровождающаяся изменениями СМЖ, обнаруживается у взрослых больных, которые имеют первичный или вторичный сифилис. Высокий цитоз и белок обнаруживался у 10-20% больных первичным сифилисом и у 30-40% больных вторичным сифилисом. При скрытом сифилисе частота таких изменений колебалась в пределах 10-30%, но с течением времени их количество возрастало по мере увеличения продолжительности инфекции.

T. pallidum может обнаруживаться в СМЖ у 15-30% пациентов при отсутствии других отклонений СМЖ, причём значение присутствия возбудителя остается неясным. Эти результаты были подтверждены Lukehart с соавт., в этом исследовании было обнаружено, что у 16 из 39 пациентов (41%) с нелеченым первичным и вторичным сифилисом был выявлен плеоцитоз, причём VDRL

ликвора был отрицателен у 8 из 33 пациентов (24%) с вторичным сифилисом и всех 7 пациентов с первичным сифилисом. *T. pallidum* была обнаружена в 12 из 40 образцах СМЖ (30%), а в каждом третьем случае ликвор оказывался нормальным. В сравнительном исследовании Н.В. Фриго с соавт. отмечены наиболее высокие показатели диагностической эффективности при выявлении нейросифилиса методами РМП (80,9%), РПГА (98,5%) и ИБ (97,0%), что позволило рекомендовать включение этих методов в стандарты диагностики нейросифилиса на территории Российской Федерации. Установлено, что вне зависимости от наличия клинических проявлений и давности заражения сифилитической инфекцией в реакциях ИБ наиболее часто обнаруживаются антитела к антигенам бледной трепонемы Tr17 и Tr47 [28, 56].

Усиленное антителообразование присуще ранним формам сифилиса, при поздних формах заболевания уровень иммуноглобулинов не отличается от нормальных величин. При сифилитическом поражении нервной системы выявляется сниженная продукция IgM [45].

Результаты исследований ликвора у 824 больных сифилисом с подозрением на нейросифилис показывают, что TRUST (модификация VDRL-теста, содержащая пигмент толуидиновый красный) может являться заменой стандартного нетрепонемного VDRL-теста [90]. Более того в исследовании Zhu L показано, что специфичность VDRL-теста ликвора (90,3%) ниже, чем у РМП и TRUST (92,7-93,4%), что позволяет рассматривать их при диагностике нейросифилиса у ВИЧ-негативных больных [154].

Поражение ЦНС может произойти на любой стадии сифилиса. Поэтому, если выявляются клинические признаки неврологического заболевания (например, когнитивная дисфункция, моторный и/или сенсорный дефицит, офтальмологические и/или слуховые симптомы, параличи черепных нервов или менингеальные знаки), необходимо выполнить анализ СМЖ. Диагностика нейросифилиса может быть облегчена наличием соответствующей психоневрологической симптоматики в сочетании с положительными тестами ликвора, например, тест VDRL [30, 31, 76]. Диагноз нейросифилиса возможен

при положительном VDRL ликвора, в отсутствии существенного загрязнения СМЖ кровью, однако, при начальных стадиях сифилиса он может иметь неоднозначное прогностическое значение. VDRL тест СМЖ очень специфичен, даже в тех случаях, когда при высоком титре RPR сыворотки (до 1:256) результат будет ложноположительным только тогда, когда загрязнение кровью даст достаточный оттенок розового. Хотя диагностические критерии сильно различаются, общепринятая чувствительность VDRL СМЖ при диагностике нейросифилиса составляет 30-70%. VDRL-тест используется для исследования донорской крови [68], а также для оценки эффективности проведенного лечения, через 6-12 месяцев [131], при проведении антенатального скрининга при позитивных тестах сыворотки [74, 115].

Реакция иммунофлюоресценции (РИФ-абс) ликвора может использоваться для серологического доказательства нейросифилиса и имеет преимущество - высокую чувствительность. Однако значительная часть пациентов с положительной РИФ-абс в СМЖ может не иметь нейросифилис. Главная ценность РИФ-абс СМЖ заключается в том, что нейросифилис маловероятен, когда тест имеет отрицательный результат, однако его применение зачастую оказывается малоинформативным. Если VDRL СМЖ отрицательно, а РИФ-абс положительна, то обращают внимание на повышение цитоза, белка или IgG индекса, что также является эффективным методом выявления нейросифилиса.

Полученные результаты в исследовании А.И. Новикова с соавт. демонстрируют необходимость широкого использования вестерн-блота в здравоохранении, также разработана отечественная тест-система Лайн-Блот Сифилис-IgM на основе метода линейного иммуноблоттинга с использованием рекомбинантных антигенов *Treponema pallidum* и автоматизированные методы оценки результатов РПГА [20, 42, 43, 52].

У лиц с ВИЧ-инфекцией количество лейкоцитов в СМЖ обычно повышено (>5 WBC/ мм^3); поэтому использование больших диагностических критериев у таких больных (>20 WBC/ мм^3) может повысить специфичность диагностики нейросифилиса [111]. Если плеоцитоз в СМЖ присутствовал на начальном этапе,

анализ СМЖ должен повториться через 6 месяцев после нормализации цитоза. В последующих исследованиях СМЖ для оценки изменений могут быть использованы VDRL или уровень белка ликвора после терапии, однако, изменения этих параметров происходит медленнее, чем цитоз, и при стойких нарушениях может иметь меньшее значение [112, 113].

Лейкоциты СМЖ являются чувствительным показателем эффективности терапии. Если цитоз не уменьшается после 6 месяцев или, если анализ ликвора (цитоз или белок) не нормализуется после 2 лет, ставится вопрос о возникновении серорезистентности. То есть, как сказано выше, сохранение стойкой позитивности нетрепонемных тестов после полноценно проведенного лечения сифилиса в течение года или после окончания специфического лечения или сохранение положительных результатов более 2 лет. В исследовании О.К. Лосевой установлено, что долговременные изменения сывороточного содержания многих ауто-АТ, весьма специфичные для каждой патологии, связаны со стойкими изменениями активности апоптоза специализированных клеток органов и тканей и/или уровней экспрессии определенных антигенов в тех или иных группах клеток. Выявление таких изменений дает шансы на максимально раннее обнаружение формирующихся патологических изменений на начальных стадиях [36].

4.1. Серологический анализ

В рамках оценки серологического статуса и его динамики, осуществляли забор крови и проведение трепонемных и нетрепонемных тестов сыворотки крови. К трепонемным тестам относятся РПГА, ИФА и РИФ тесты, нетрепонемный – РМП тест. Трепонемные тесты рекомендованы для рутинного клинического обследования на сифилис, в то время как нетрепонемные тесты РМП или TRUST лучше использовать для оценки ответа на терапию [103]. В исследовании Liu LL показано, что применение оценки уровня лейкоцитов в ликворе, альбумина, индекса IgA, лактат дегидрогеназы ликвора могут помочь в оценке вероятности развития нейросифилиса у ВИЧ-негативных пациентов [104].

4.1.1. Реакция пассивной гемагглютинации

Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) основана на феномене агглютинации эритроцитов, возникающем при взаимодействии эритроцитов, на поверхности которых адсорбированы антигены *T. pallidum* (реагент РПГА), и сыворотки больного сифилисом, содержащей специфические антитела к спирохете. Такие антитела появляются в крови пациентов с сифилисом через 2 (IgM) и 4 (IgG) недели после инфицирования. Следует отметить, что этот период может удлиниться до 6 недель. Поэтому чувствительность РПГА в первичном периоде сифилиса несколько уступает его чувствительности во вторичном и третичном периодах и составляет около 86%. Преимуществом РПГА является высокая специфичность (96-100%), позволяющая использовать этот анализ в качестве подтверждающего теста после положительного результата какого-либо неспецифического, «нетрепонежного» исследования (например, антикардиолипинового теста, RPR). Чувствительность РПГА во вторичном, третичном периоде сифилиса, а также при скрытом сифилисе составляет 99-100%. РПГА широко распространён, используется для сравнительной оценки при верификации новых методов исследования [146], тест включён в различные схемы диагностики в комбинации с другими тестами. Например, S.Q. Dai рекомендует проводить РПГА тест во всех ИФА-положительных образцах, при повторении позитивного результата, проведение TRUST, что позволит снизить количество ложноположительных результатов [73].

Чувствительность РПГА и других «трепонежных» тестов превосходит чувствительность неспецифических («нетрепонежных») тестов, таких как микрореакция преципитации (МРП) с кардиолипиновым антигеном. Как правило, результат РПГА остается положительным даже после лечения сифилиса. Исключение составляет ситуация, когда терапия была проведена в самом начале заболевания. Так как результат сохраняется положительным пожизненно, РПГА не предназначена для дифференциальной диагностики раннего и позднего сифилиса. По этой же причине данное исследование не используют, чтобы оценивать эффективность лечения заболевания.

Согласно рекомендациям Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (IUSTI) от 2008 года, РПГА рекомендован, как метод, используемый при скрининговом и верификационном обследовании [89, 93, 105, 134].

При добавлении сыворотки больных сифилисом к реагенту РПГА происходит агглютинация (склеивание) и выпадение в осадок эритроцитов. Степень агглютинации зависит от концентрации антител в сыворотке, поэтому РПГА позволяет не только выявить присутствие антител, но и определить их количество. Результат анализа представлен в виде титра антител. Любой положительный титр указывает на возможную инфекцию *T. pallidum*, однако возможны ложноположительные реакции. Значительно повышенные показатели характерны для вторичного и раннего скрытого сифилиса.

Ложноположительные результаты РПГА наблюдаются в 0,05-2,5% случаев и чаще всего обусловлены наличием в сыворотке пациента аутоантител (при системных заболеваниях соединительной ткани, например при системной красной волчанке), антител к другим возбудителям, схожим по антигенной структуре с *T. pallidum* (*Borrelia burgdorferi*, сапрофитные трепонемы полости рта и гениталий), а также другими физиологическими и патологическими состояниями (беременность, онкологические заболевания, острый инфаркт миокарда). Как правило, титр ложноположительной реакции РПГА низкий. Исключение составляют результаты РПГА у пациентов с диффузными заболеваниями соединительной ткани и злокачественными новообразованиями, когда титр антител может достигать очень высоких значений. Ложноположительные реакции негативируются спонтанно и бесследно в течение 4-6 месяцев (острая ложноположительная реакция, часто на фоне беременности) или более длительного периода (хроническая ложноположительная реакция).

В исследовании помимо качественной оценки РПГА-теста (резко положительный, положительный, слабopоложительный, сомнительный и

отрицательный) нами применялся количественный способ оценки путём определения титра антител.

4.1.2. Иммуноферментный анализ

Иммуноферментный анализ (ИФА) – лабораторное исследование, базирующееся на специфичности и высокой степени избирательности иммунологической реакции "антиген-антитело". ИФА - специфический диагностический трепонемный тест, выявляющий антитела к антигенам *Treponema pallidum*, возбудителя сифилиса. Может использоваться как диагностический подтверждающий тест на сифилис, а также как высокоэффективный отборочный (скрининговый) тест. В связи с разнообразием объектов исследования — от низкомолекулярных соединений до вирусов и бактерий, и многообразия условий проведения ИФА существует большое количество вариантов этого метода [84, 99, 100, 145, 150, 153]. Результаты ИФА, теста, выявляющего суммарные антитела (IgM и IgG) к антигенам *Treponema pallidum*, позволяют лабораторно подтвердить диагноз сифилиса при первых клинических проявлениях. Реакция становится положительной в конце 3-й или в течение 4-й недели после появления первичной сифиломы - первичный серопозитивный период сифилиса. Это чувствительный и специфичный метод ранней диагностики заболевания.

В исследовании использовалась качественная оценка IgM, IgG и суммарное количество антител, к каждому показателю приводилась количественная оценка, в виде коэффициента позитивности.

4.1.3. Реакция иммунофлюоресценции

Реакция иммунофлюоресценции (РИФ) — более чувствительная реакция, поэтому она бывает положительной уже в первичном серонегативном периоде сифилиса у 80% больных. Данный метод успешно применяется в течении длительного времени, являясь одним из самых чувствительных трепонемных тестов [70, 71]. По степени специфичности РИФ уступает РИБТ, что не позволяет заменить ею РИБТ, но техника РИФ значительно проще. Реакцию выполняют в нескольких модификациях: РИФ-200 и РИФ-абс. (абсорбированная). Принцип

реакции заключается в том, что специфический антиген (бледные трепонемы) соединяют с сывороткой крови больного (антитела) и антивидовой флюоресцирующей сывороткой (кроличья сыворотка против глобулинов человека, соединенная с флюоресцеином — веществом, светящимся при ультрафиолетовом свете). При положительной реакции в люминесцентном микроскопе можно видеть желто-зеленое свечение бледных трепонем, поскольку они оказываются окруженными адгезированным к ним флюоресцирующим антителам. Степень свечения оценивается плюсами, как и при комплексе серологических реакций. Положительная реакция оценивается, как резко положительная, положительная или слабоположительная. При степени свечения «сомнительная» и отсутствии свечения реакция считается отрицательной. При вторичном сифилисе РИФ положительная почти в 100% случаев. Она всегда положительна при латентном сифилисе (99—100%), а при третичных формах и врожденном сифилисе положительна в 95—100%.

4.1.4. Реакция микропреципитации с кардиолипидным антигеном

Реакция микропреципитации (РМП) с кардиолипидным антигеном — скрининговый метод диагностики сифилиса. Он является нетрепонемным тестом (так называемые реагиновые или кардиолипидные тесты), который проводят при первичном обследовании на сифилис посредством определения реагинов — антител класса IgM и IgG, образующихся в ответ на появление антигенов липидного происхождения, высвободившихся при повреждении клеток больного сифилисом, или на появление липидных антигенов бледной трепонемы. Основные показания к применению: первичное обследование на сифилис, медицинские осмотры, контроль эффективности лечения. Другие тесты в настоящее время расцениваются в качестве возможных альтернатив или замены РМП. Одним из таких альтернатив является иммунохроматографический анализ [120, 127].

Rapid Plasma Reagin (RPR) - первичный скрининговый тест на сифилис, выявляющий антифосфолипидные антитела (своего рода отборочный тест для последующего подробного обследования на сифилис). В настоящее время одна

из классических реакций диагностики сифилиса, реакция Вассермана, в лабораториях практически не выполняется. На смену этой реакции пришли новые современные методы ИФА-диагностики. Метод RPR, в какой-то мере, можно рассматривать как замену реакции Вассермана. Метод RPR относится к нетрепонемным тестам. Антитела, выявляемые в RPR реакции, появляются, как правило, в крови больного через 3-5 недель после заражения (через 10 дней после появления первичного шанкра). В первые 10 дней от появления твердого шанкра они, как правило, не обнаруживаются.

Считается, что RPR-тест положителен в 78% случаев при первичном сифилисе и в 97% случаев при вторичном сифилисе. Низкий титр реагиновых антител (менее 1:8) в первую очередь свидетельствует о ложноположительной реакции, однако такие цифры могут быть и при позднем сифилисе.

Следует учитывать, что липопротеиды трепонем и тканей человека сходны друг с другом, поэтому результаты нетрепонемных реакций могут быть в ряде случаев ложноположительными. Образовавшиеся антитела, их называют реагинами, могут быть неспецифическими. Они образуются на липидные антигены бледной трепонемы и против аутоантигенов, которые образуются при разрушении клеток больных. Поскольку тест не специфический, то можно ожидать получение как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. В случае положительной реакции RPR проводят тесты - ИФА, РПГА, РИФ, РИТ.

Присутствие в крови антител к фосфолипидам является одной из причин получения ложноположительных результатов в реакции преципитации с кардиолипиновым антигеном (VDRL-тест – Venereal Disease Research Laboratory). В VDRL-тесте определяют агглютинацию липидных частиц, содержащих холестерин и кардиолипин. Антитела к фосфолипидам присоединяются к кардиолипину этих частиц и вызывают их агглютинацию. Аналогичная реакция наблюдается у больных сифилисом, у которых ложноположительный характер VDRL-теста должен быть доказан отрицательными результатами специфических методов исследования на

сифилис, которые выявляют непосредственно антитела к трепонемным антигенам.

Ложноположительная реакция может наблюдаться при аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, склеродермия), является также одним из признаков антифосфолипидного синдрома (в результате повышения содержания антител к кардиолипину). Выявляются, также, больные с транзиторно-положительной реакцией, которые часто болеют вирусными и бактериальными инфекциями (моноклеоз, лепра, малярия, боррелиоз - болезнь Лайма, корь, ветряная оспа, хламидиоз, туберкулез), при беременности.

Данные антитела у больных сифилисом образуются, как правило, в 70-80% случаев при первичном сифилисе, и достигают 97% у больных со вторичным и ранним латентным сифилисом. После успешного лечения сифилиса у 90% пациентов реакция RPR становится отрицательной.

В исследовании наряду с качественной оценкой РМП теста использовалась его количественная оценка – титр антител.

4.2. Ликворологический анализ

Для диагностики НС необходимо проведение ликворологического обследования в который входит общий анализ ликвора с ликворограммой, трепонемные и нетрепонемные тесты. Общий анализ ликвора в нашем исследовании включал реакцию Панди (качественный метод выявления увеличения в ликворе глобулинов, основанный на определении степени помутнения реактива Панди при добавлении в него исследуемого ликвора), исследование концентрации белка ликвора, цитоз с подсчётом клеточных элементов (ликворограмма).

4.2.1. Трепонемные тесты

Анализ ликвора проводился теми же трепонемными тестами, что и серологический анализ с незначительными изменениями. РПГА тест ликвора полностью повторял его серологический вариант и содержал, как качественную, так и количественную составляющие, вошедшие в исследование. ИФА ликвора проводился только IgG, так как высокомолекулярные IgM плохо проникают

через гематоэнцефалический барьер. Их количественная и качественная оценка так же стали предметом исследования. РИФ ликвора проводилась только с РИФ абс (абсорбированная) и имела только качественную оценку, вошедшую в исследование.

4.2.2. Нетрепонемный тест

Анализ ликвора дополнялся VDRL-тестом. Метод основан на реакции микропреципитации кардиолипинового антигена прогретой сывороткой или СМЖ больного. VDRL становится положительной спустя 1-3 нед. после появления твердого шанкра. Если VDRL положительна при разведении сыворотки 1:8, для определения титра антител ставят реакцию с серийными разведениями сыворотки. Титр антител, выявляемых с помощью VDRL, при первичном сифилисе может быть как высоким, так и низким, иногда они вовсе не выявляются. При вторичном сифилисе их титр, как правило, высокий. Диагностически значимым считается не менее чем четырехкратное повышение титра антител. На более поздних стадиях заболевания антитела в сыворотке не выявляются или выявляются в низком титре. Ложноположительные результаты возможны во время беременности, при аутоиммунных, инфекционных заболеваниях и у наркоманов. При постановке VDRL с СМЖ кардиолипиновый антиген разводят 10% раствором хлорида натрия. В остальном исследовании проводилось так же, как с сывороткой. В отличие от исследования сыворотки, результаты исследования СМЖ редко бывают ложноположительными. При подозрении на врожденный сифилис VDRL ставят несколько раз: если антитела к кардиолипину антигену материнские, их титр постепенно снижается, при врожденном сифилисе он возрастает.

В исследование включены качественные и количественные (титр антител) показатели нетрепонемного VDRL-теста.

4.3. Анализ серологических и ликворологических тестов

При проведении ликворологического исследования (Таблица 9) у 52 больных с установленным НС резко положительные результаты трепонемных тестов (4+) для РПГА зарегистрированы у 88%, ИФА IgG- у 96%, РИФ (ц) – у

80% обследованных, у остальных пациентов показатели были положительными (3+), слабо положительными (2+) или даже сомнительными (1+), причем ни у одного из этих больных не было выявлено отрицательного ответа трепонемных тестов. У пациентов без НС резко положительные результаты РПГА отмечены лишь у 2,7%, ИФА IgG – у 4%, РИФ (ц) – у 2,7%. Нетрепонемный VDRL-тест был положительным (+2-+4) лишь у 25,5% больных НС, но при этом – ни у одного пациента без НС.

Таблица 9. Результаты ликворологических тестов.

Тест	Результат	Нейросифилис установлен (человек)	Нейросифилис исключён (человек)	Диагноз сомнителен (человек)
РПГА ликвора	Abs	0	49	1
	1+	1	11	0
	2+	0	11	3
	3+	5	1	2
	4+	45	2	1
ИФА IgG ликвора	Abs	0	44	0
	1+	0	0	0
	2+	1	16	2
	3+	1	11	1
	4+	49	3	4
РИФ(ц) ликвора	Abs	0	39	0
	1+	0	0	0
	2+	1	21	1
	3+	9	12	5
	4+	41	2	1
VDRL ликвора	Abs	38	74	7
	1+	0	0	0
	2+	2	0	0
	3+	4	0	0
	4+	7	0	0

При оценке чувствительности и специфичности параметров ликвора (Таблица 10) обнаружено, что именно трепонемные тесты показали и высокую чувствительность, и специфичность, в то время как нетрепонемный VDRL-тест и результаты рутинного исследования белка и цитоза ликвора показали низкую чувствительность, но при этом достаточную специфичность.

Таблица 10. Анализ чувствительности и специфичности показателей ликвора.

	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)
Белок (>0,4 г/л)	12,24% (4,63%-24,77%)	97,10% (89,92%-99,65%)
Цитоз (>10/мм ³)	28,57% (16,58%-43,26%)	100,00% (94,94%-100,00%)
Цитоз (>20/мм ³)	18,37% (8,76%-32,02%)	100,00% (94,94%-100,00%)
VDRL (4+)	13,73% (5,70%-26,26%)	100,00% (95,14%-100,00%)
РПГА (4+)	88,25% (76,13%-95,56%)	97,83% (92,37%-99,74%)
ИФА IgG (4+)	96,08% (86,54%-99,52%)	95,95% (88,61 %-99,16%)
РИФ (4+)	80,39% (66,88%-90,18%)	97,30% (90,58%-99,67%)

Хотя исследование показателей трепонемных тестов крови не является значимым показателем для диагностики НС, тем не менее, были сопоставлены показатели титров РПГА в сыворотке крови пациентов с НС и без него (Таблица 11). Как видно, более чем у половины больных с титром РПГА 1/10240 и выше (53,3%) был выявлен НС.

Таблица 11. Абсолютное и относительное количество больных с установленным диагнозом нейросифилис в зависимости от титра РПГА в сыворотке крови.

Титр РПГА в сыворотке крови	Нейросифилис установлен (человек)	Нейросифилис исключён (человек)	Диагноз сомнителен (человек)	Отношение количества больных с нейросифилисом
Не оценивался	0	2	0	0,0%
≤1/640	0	6	0	0,0%
1/1280	4	17	1	18,2%
1/2560	4	21	4	13,8%
1/5120	7	18	0	28,0%
1/10240	8	5	2	53,3%
1/20480	8	5	0	61,5%
≥1/40960	20	0	0	100,0%
Всего	51	74	7	38,6%

Корреляционный анализ взаимосвязи титра РПГА крови и ликвора указывает на статистически достоверную высокую положительную корреляцию ($r=0,703$, $p<0,01$) (Рисунок 26). Полученные данные могут указывать на высокую прогностическую значимость обнаружения высоких титров РПГА крови для диагностики нейросифилиса, что может использоваться в рутинной практике в виде скринингового теста.

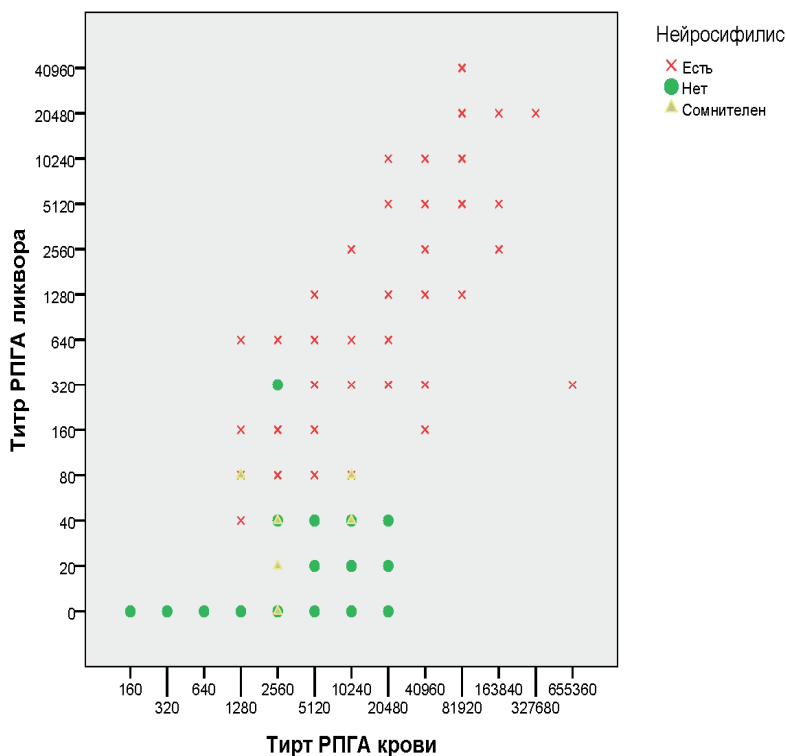


Рисунок 26. Связь между титрами РПГА крови и ликвора.

Корреляционный анализ взаимосвязи коэффициента позитивности (КП) ИФА IgG крови и ликвора (Рисунок 27) выявил статистически достоверную положительную корреляцию ($r=0,396$, $p<0,01$).

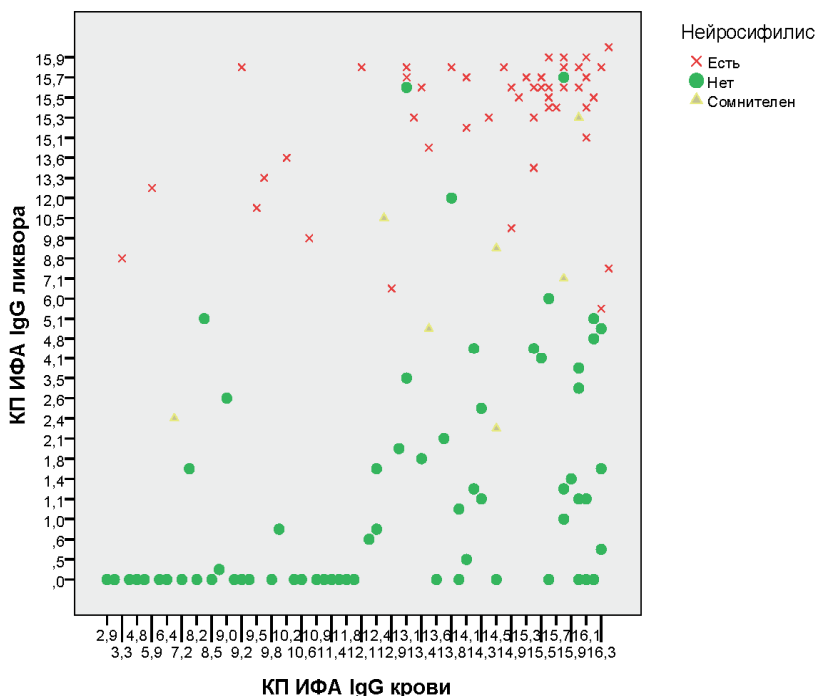


Рисунок 27. Связь между коэффициентом позитивности ИФА IgG крови и ликвора.

При анализе корреляционных связей трепонемных тестов крови и диагноза НС обнаружено, что титр РПГА крови имеет более значимую взаимосвязь с вероятностью установления диагноза НС ($r=0,35$, $p<0,0001$), чем коэффициент позитивности ИФА IgG крови ($r=0,28$, $p=0,001703$).

Следует оговориться, что серологические и ликворологические тесты могут значительно варьировать в зависимости от состояния иммунной системы, что значительно осложняет диагностику, оценку лечения и прогноз заболевания. Данные изменения возможны при ВИЧ-ассоциированном сифилисе, иммуносупрессивной терапии при трансплантации внутренних органов и лимфопролиферативных заболеваниях. На современном этапе наибольшее значение имеет ВИЧ-ассоциированный нейросифилис.

Клинический пример №6.

Больная М. 44 лет при поступлении предъявляла жалобы на нарушение зрения, слабость в конечностях, нарушения памяти, внимания и мышления. Состояние оценивалось, как тяжёлое. Со слов родственников и по данным медицинской документации с 3.10.13 состоит на учёте с КВД с диагнозом скрытый ранний сифилис, выявленный при подготовке к гинекологической операции, одновременно выявлена ВИЧ-инфекция, получала лечение цефтриаксоном 1,0 г с 3.10.13 по 13.10.13. 13.10.13 на фоне полного благополучия внезапно ощутила головокружение, потеряла сознание. Больная была госпитализирована в стационар по месту жительства с диагнозом ОНМК, при обследовании подтверждены сифилис и ВИЧ-инфекция, на фоне лечения цефтриаксоном 1 г/сут 14 дней состояние постепенно улучшалось, уровень сознания возрос от комы до оглушения.

Повторный курс цефтриаксоном - с 7 ноября 2013. В крови РИФ, РПГА - резко положительные. Ликвор - прозрачный, бесцветный, белок 0,33 г/л, цитоз 4/3, на RW сдана в КВД по месту жительства. МРТ-ГМ (25-10-13): очаговые изменения вещества обоих зрительных бугров, кортикальная атрофия, заместительная гидроцефалия (Рисунок 28).

В соматическом статусе: общее состояние тяжёлое, стабильное. Признаков соматической патологии не выявлено. ЧСС 70 уд. в 1 мин, АД 110/75 мм рт. ст.

Неврологический статус: Сознание - оглушение. На осмотр реагирует, на вопросы отвечает, команды выполняет. Дезориентирована в месте и времени. Общемозговые и менингеальные симптомы отсутствуют. Глазные щели D=S. Движения глазных яблок ограничено в крайних отведениях. Расходящееся косоглазие. Форма и величина зрачков D=S=6-8 мм. Фотореакции отсутствуют. Нистагма нет. Функции мимических мышц - лицо симметричное. Объем активных движений ограничен из-за слабости. Сила мышц рук D=S=4 баллам, ног D=S=4 баллам. Тонус в конечностях снижен. Сухожильные рефлексы с рук D=S, живые. Коленные и ахилловы рефлексы отсутствуют. Брюшные рефлексы отсутствуют. Патологические рефлексы отсутствуют. Пальценосовую и

пяточкоколенную пробы не выполняет из-за слабости. В позе Ромберга не стоит. Чувствительные нарушения отсутствуют. Психический статус - оглушение. Высшие корковые функции угнетены.

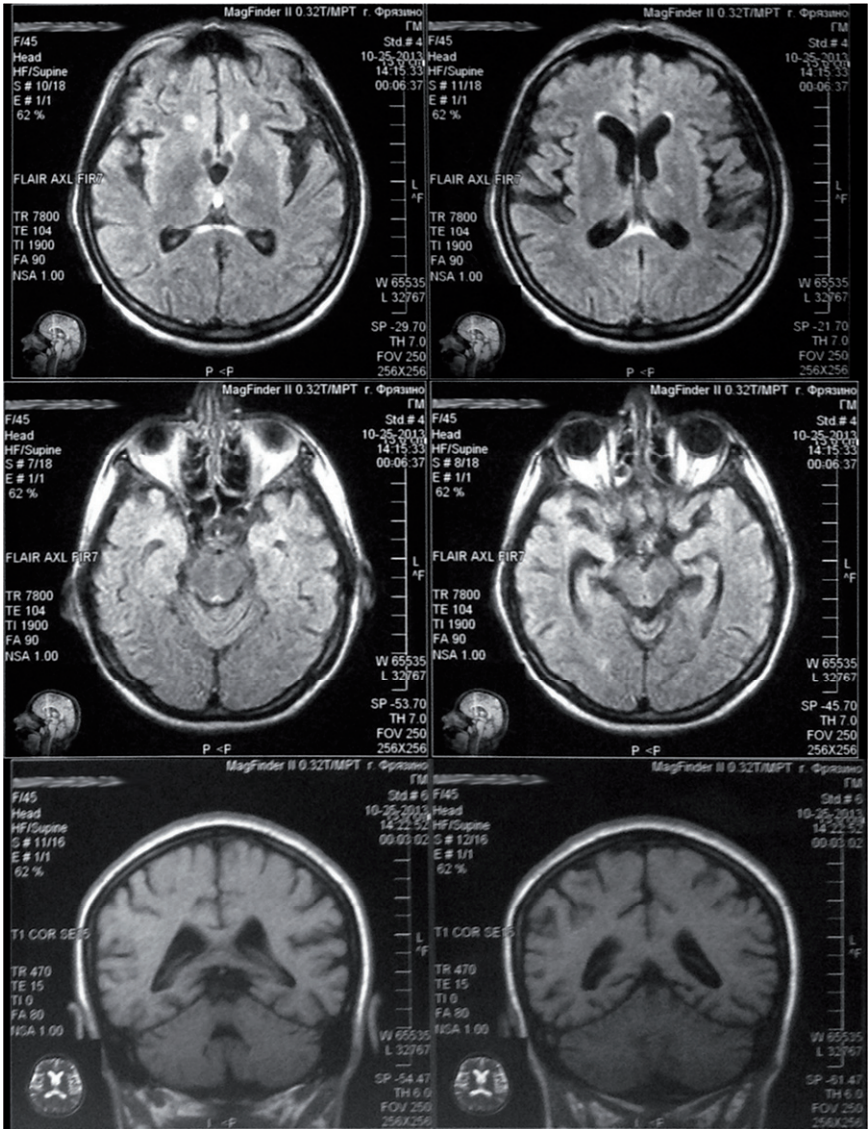


Рисунок 28. МРТ головного мозга больной М. Вверху в режиме FLAIR в аксиальной проекции – явления перивентрикулярного лейкоареоза, очаговые

изменения вещества обеих гиппокампальных областей и зрительных бугров, внизу в режиме Т1 в коронарной проекции - кортикальная атрофия, внутренняя и наружная гидроцефалия.

Лабораторные данные подтвердили наличие сифилиса. Клинический анализ крови характеризовался незначительной лейкопенией за счёт нейтрофильного компонента, анемией и ускоренным СОЭ до 120 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечено незначительное повышение щелочной фосфатазы. Иммунологический анализ крови указал на наличие хронических герпетической и цитомегаловирусной инфекций. Анализы крови на сифилис (13-11-13): РИФ (200 и абс) 4+, РПГА 4+ (1/40960), РМП 4+ (1/64), ИФА IgM 3+ (3,2), ИФА IgG 4+ (15,9), ИФА Ig суммарный 4+ (13,3), что указывает остро протекающую сифилитическую инфекцию. Анализ крови на ВИЧ (14-11-13): CD4 - 393, вирусная нагрузка - 2432, подтверждает иммунокомпрометирующий статус пациентки, высокий риск оппортунистических заболеваний, необходимость назначения антиретровирусной терапии. Общий анализ ликвора (18-11-13): бесцветный, прозрачный, реакция Панди 3+, белок 0,63 г/л, цитоз 10/3 (10 лимфоцитов), VDRL 4+ (1/4), РПГА 4+ (1/5120), ИФИ IgG 4+ (14,9), РИФ 4+, диагноз нейросифилиса верифицирован, титры трепонемных и нетрепонемных тестов значительно превышают диагностические пороги. ПЦР ликвора (18-11-13): ДНК ЦМВ, ВПГ 1, 2 типов, микоплазма, микобактерии туберкулёза, ВЭБ, VZV, токсоплазма - отрицательны, что позволяет исключить наличие наиболее частых оппортунистических инфекций.

На ЭКГ: синусовый ритм 81-90/мин. Ритм правопредсердный ускоренный. Нормальное направление ЭОС. Изменения миокарда метаболического характера.

Больная консультирована специалистом ВИЧ-центра, назначена антиретровирусная терапия препаратами Тенофавир, Эпивир и Калетра. Проконсультирована сифилидологом, офтальмологом и инфекционистом для коррекции терапии.

Клинические и лабораторные данные подтвердили диагноз: «Поздний менинговаскулярный сифилис. ВИЧ-инфекция 4В стадия. ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия. Хроническая герпетическая инфекция. Вялый тетрапарез с выраженными нарушениями двигательной функции. Межъядерная офтальмоплегия, расходящееся косоглазие, ангиопатия сетчатки обоих глаз».

На фоне проведённой пенициллинотерапии не удалось добиться значимого клинического эффекта, больная выписана в среднетяжёлом стабильном состоянии под амбулаторное наблюдение с рекомендациями по антиретровирусной терапии и профилактике оппортунистических инфекций, контрольные серологические тесты через 3 месяца. Прогноз больной остаётся неблагоприятным.

ВИЧ-ассоциированный нейросифилис на данный момент является наиболее актуальным аспектом изучения нейросифилиса во всём мире. Это обусловлено, прежде всего, взаимным увеличением риска заражения и взаимным отягощением течения заболеваний. Пример данной больной показывает необходимость своевременной диагностики и лечения как сифилитической, так и ВИЧ-инфекции. Недостаточность антибактериальной терапии на ранней стадии после выявления сифилиса, низкие дозировки препаратов после острого эпизода, отсутствие антиретровирусной терапии после выявления коморбидности сифилиса и ВИЧ не позволяют говорить о проведении достаточных мер терапии текущего расстройства. Это могло способствовать тяжёлому состоянию больной на данный момент. Отметим также галопирующее развитие ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии на фоне активно протекающего нейросифилиса.

ГЛАВА 5. ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОСИФИЛИСА

По результатам научных данных Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) дал следующие рекомендации [135]. Пенициллин остается препаратом выбора в лечении сифилиса. Хотя некоторые исследования показали, что азитромицин может иметь клиническую эффективность, резистентность к макролидам была широко представлена у штаммов бледной трепонемы и есть сообщения о неудачах в лечении. Цефтриаксон также эффективен при лечении сифилиса, когда используется в схемах с неоднократным дозированием [137]. Однако первичная терапия пенициллином все равно остается основным методом, а именно: водный кристаллический пенициллин G 18-24 млн. единиц в день вводят в виде 3-4 млн. единиц внутривенно каждые 4 часа или непрерывной инфузии в течение 10 - 14 дней. В наблюдениях A. Saje показана эффективность терапии пенициллином, в том числе и у больных с коинфекцией ВИЧ [131]. Альтернативная терапия: Прокаина пенициллин 2,4 млн. единиц внутримышечно один раз в день плюс Пробенецид 500 мг внутрь четыре раза в день, курс 10 - 14 дней. По данным Родикова М.В. с соавторами для повышения эффективности специфической терапии позднего паренхиматозного нейросифилиса (сифилитические энцефалопатия, миелопатия, артропатия, атрофия черепных нервов) требуется проведение мероприятий, повышающих проницаемость ГЭБ для бензилпенициллина натриевой соли, а именно: в/в введение 15 % раствора осмотического диуретика маннита в дозировке 2 г/кг непосредственно перед введением бензилпенициллина натриевой соли [49].

При наличии аллергии на пенициллин некоторые исследователи указывают, что Цефтриаксон 2 г в день либо внутримышечно, либо внутривенно в течение 10 - 14 дней, могут быть использованы в качестве альтернативного лечения для пациентов с нейросифилисом [136]. Младенцы и дети в возрасте больше 1 месяца с диагнозом сифилис должны быть ликворологически обследованы для выявления бессимптомного нейросифилиса. Требуется оценить: имеют ли дети врожденный или приобретенный сифилис.

Рекомендуемая схема для лечения нейросифилиса у младенцев и детей:
Бенилпенициллин G 50000 ЕД/кг массы тела внутримышечно, но не более 2,4 миллиона единиц за приём. Все больные сифилисом должны быть обследованы на наличие ВИЧ инфекции.

ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), сифилис по-прежнему представляет собой серьезную проблему и требует особого внимания врачей всех специальностей. Снижение заболеваемости сопровождается изменением ее структуры в сторону роста скрытых и неуточненных форм инфекции. Большое число больных сифилисом составляют лица без определенного места жительства, работники сферы обслуживания, торговли, бизнеса и т. д. На фоне угасания эпидемии сифилиса отмечается рост заболеваемости НС, в особенности его поздними формами (менинговаскулярным НС и прогрессивным параличом). Анализ заболеваемости сифилисом и различными формами нейросифилиса показывает схожие результаты, что и с представленными данными по России, а именно, на увеличение удельного веса поздних форм, в том числе нейросифилиса. НС в два раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин, что, вероятно, связано с сексуальной активностью в молодом возрасте. Неравномерности распределения заболеваемости сифилисом, связанной с неполным выявлением заболевания, составление неполной отчётности, и как следствие, недостаточных мер по профилактике и лечению сифилиса. При сравнении данных заболеваемости сифилисом и нейросифилисом в Московской области к данным по России, отмечается снижение заболеваемости сифилисом в период с 2007 по 2012 г. Заболеваемость нейросифилисом с 2009 г. относительно выше, чем в среднем по России, что, отчасти, обусловлено увеличением числа ликворологических исследований в Московской области. Наблюдается связь между распространением сифилиса и ВИЧ-инфекции, что при наличии у пациента обоих заболеваний значительно затрудняет диагностику.

Нейросифилис остается клинической проблемой, особенно, когда он манифестирует редкими формами. Последние публикации свидетельствуют о мировом росте заболеваемости в развитых странах, связанные с распространением ВИЧ-ассоциированных форм, наркомании, миграции, малыми инвестициями в здравоохранение. Характер манифестации сифилиса

зависит от времени, прошедшего с момента инфицирования. Условно можно выделить 2 основные категории нейросифилиса: раннее поражение ЦНС (ранний нейросифилис, возникающий в первые 5 лет после инфицирования), ограниченное менингеальными оболочками (асимптомный нейросифилис, острый сифилитический менингит, менингovasкулярный сифилис) и позднее (более 5 лет после инфицирования) паренхиматозное поражение (спинная сухотка, прогрессивный паралич, атрофия зрительного нерва). Так же можно выделить гуммозный сифилис при локализации гумм в ЦНС. Формы могут присутствовать независимо друг от друга или сочетаясь между собой. Патология при менингovasкулярном сифилисе — это эндартериит с периваскулярным отёком, при этом сужение сосудов предрасполагает к цереброваскулярным расстройствам. Острое поражение возникает, в среднем, около 7 лет после первичного инфицирования. Наиболее часто инсульт поражает молодых людей, чаще - в бассейне средней мозговой артерии, реже - в бассейне основной артерии. Часто начальные явления подострого энцефалического продрома - головная боль, бессонница, головокружение или психическая патология (такие, как изменения личности, эмоциональная лабильность, снижение памяти), прогрессируют в цереброваскулярный синдром.

В рамках диагностики НС в период с 2009 по 2011 гг. были обследованы 132 больных сифилисом, 56 мужчин и 76 женщин. Всем больным помимо общеклинического обследования, проводился неврологический осмотр и ликворологическое обследование, включающее общий анализ СМЖ (белок, реакция Панди, цитоз с подсчётом числа нейтрофилов и лимфоцитов), нетрепонемный (VDRL) и трепонемные тесты (РПГА, ИФА IgG, РИФц). Нетрепонемный VDRL-тест оценивали как качественно, так и количественно - измеряли титр антител к кардиолипину. Нетрепонемным тестам ликвора также давалась качественная оценка, для РПГА-теста оценивали титр антител, а для ИФА количественным показателем являлся коэффициент позитивности. После сбора жалоб и анамнеза, проведения соматического и неврологического осмотров, проводилась оценка уровня качества жизни, оценка аффективных

расстройств и когнитивных возможностей. Постановка диагноза или, что чаще, исключение нейросифилиса и в настоящее время остается трудной задачей. Диагностика нейросифилиса может быть облегчена наличием соответствующей психоневрологической симптоматики в сочетании с положительными тестами ликвора. Хотя диагностические критерии сильно различаются, общепринятая чувствительность VDRL СМЖ при диагностике нейросифилиса составляет от 30-70%. Лейкоциты СМЖ являются чувствительным показателем эффективности терапии. Если цитоз не уменьшается после 6 месяцев или, если анализ ликвора (цитоз или белок) не нормализуются после 2 лет, ставится вопрос о возникновении серорезистентности.

Асимптомный НС выявлен у 31, менингovasкулярный - у 20 (ранний - 12, поздний - 6, неуточнённый по срокам давности - 2). У 5 из 20 пациентов с менингovasкулярным НС зарегистрирован ишемический инсульт, у остальных – менингоэнцефалит, при этом у 5 выявлен синдром умеренных когнитивных расстройств, у 1 – симптоматическая фокальная эпилепсия. Гендерный анализ выявил в группе больных НС статистически достоверное преобладание лиц мужского пола. Следует оговориться, что серологические и ликворологические тесты могут значительно варьировать в зависимости от состояния иммунной системы, что значительно осложняет диагностику, оценку лечения и прогноз заболевания. Данные изменения возможны при ВИЧ-ассоциированным сифилисе, иммуносупрессивной терапии при трансплантации внутренних органов и лимфопролиферативных заболеваниях. На современном этапе наибольшее значение имеет ВИЧ-ассоциированный нейросифилис.

Оценка взаимосвязи между наличием боли и установленным диагнозом нейросифилиса не показала статистической достоверной связи между ними, что может свидетельствовать о неспецифичности жалоб на боли у больных нейросифилисом и не может применяться при диагностическом обосновании нейросифилиса. Однако, в ряде случаев головная боль может являться ведущим проявлением тяжелых форм менингovasкулярного НС, таких как ишемический, геморрагический инсульт или субарахноидальное кровоизлияние.

Оценивая связь между наличием вестибулярных расстройств и нейросифилисом, установлено, что диагностически значимые расстройства равновесия выявляются достоверно чаще, чем в контрольной группе, что указывает на важность при сборе данной информации у лиц с подозрением на нейросифилис.

При оценке жалоб астенодепрессивного характера и наличием нейросифилиса, не установлено наличия статистически достоверной связи между ними.

Выявлена статистически достоверная слабая отрицательная корреляция между длительностью течения заболевания и наличием диагностированного НС. Анализ связи количества курсов антибактериальной терапии и выявлением нейросифилиса выявляет статистически недостоверную очень слабую отрицательную корреляцию. Это свидетельствует о низкой диагностической ценности данных о проведенной терапии для выявления нейросифилиса.

У больных нейросифилисом расстройства зрения выявлялись достоверно чаще, чем в контрольной группе. В клинической практике преобладали расстройства фотореакции, связанные с патологией иннервации зрачка, но возможно и развитие атрофии зрительного нерва, одной из форм позднего нейросифилиса. Проявления нарушения центрального пареза лицевой мускулатуры или языка не обязательно указывают на большую вероятность наличия у больного нейросифилиса. Статистически достоверной связи между патологией сухожильных рефлексов и наличием нейросифилиса не выявлено. Статистическая оценка связи чувствительных расстройств и нейросифилиса не устанавливает значимой связи.

Пенициллин остается препаратом выбора в лечении сифилиса. Хотя некоторые исследования показали, что азитромицин может иметь клиническую эффективность, резистентность к макролидам была широко представлена у штаммов бледной трепонемы и есть сообщения о неудачах в лечении. При наличии аллергии на пенициллин некоторые исследователи указывают, что Цефтриаксон 2 г в день либо внутримышечно, либо внутривенно в течение 10-

14 дней, могут быть использованы в качестве альтернативного лечения для пациентов с нейросифилисом. Всем 51 больным, ликворологические тесты которых подтвердили диагноз нейросифилис, было назначено лечение согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний США и Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем. Кроме этиотропной терапии проводилась симптоматическая терапия парезов, афатических нарушений, симптоматических эпилептических приступов, зрительных и слуховых нарушений, тазовых расстройств, при необходимости обезболивающая терапия.

ВЫВОДЫ

Распространённость нейросифилиса в Московской области составляет 4% среди серопозитивных больных сифилисом. Заболевание встречается почти в 4 раза чаще у мужчин по сравнению с женщинами, чаще у лиц старше 40 лет, при этом период от момента выявления сифилиса составляет менее 4 лет. Развитие неврологической симптоматики, наличие серорезистентности, а также наличие высокого титра РПГА в крови у больных сифилисом являются значимыми прогностическими признаками выявления нейросифилиса. При обследовании больных сифилисом в Московской области выявлена следующая структура нейросифилиса (по обращаемости): асимптомный – 60,8%, менингovasкулярный – 39,2%, ранний – 23,5%, поздний – 11,8%, неуточнённый по срокам давности – 3,9%. Почти у трети больных с менингovasкулярным нейросифилисом зарегистрирован инсульт (ишемический/геморрагический = 5/1). Клиническое неврологическое обследование позволило выявить очаговые симптомы – индикаторы, указывающие на вероятность диагностики нейросифилиса: жалобы на головокружение и неустойчивость и симптомы мозжечковой и сенситивной атаксии, нарушение зрачковых реакций, расстройства зрения, когнитивное снижение, которые достоверно чаще выявлялись в группе пациентов с нейросифилисом. Учитывая многообразие и неспецифичность клинических проявлений и находок при нейровизуализации у больных с нейросифилисом, верифицирующим методом диагностики является ликворологическое исследование. Высокой чувствительностью и специфичностью обладают трепонемные тесты спинномозговой жидкости (РПГА, ИФА, РИФ(ц)), в то время как нетрепонемные тесты (VDRL, уровень белка и плеоцитоз) обладают низкой чувствительностью, но при этом - высокой специфичностью. Наиболее эффективным методом специфической терапии является внутривенная пенициллинотерапия в суточной дозе не менее 20 млн. ЕД, причем эффективность лечения определяется сроком от момента заражения. Оценка эффективности лечения нейросифилиса основывается на ликворологическом

исследовании с использованием трепонемных тестов в сроки не более 6 мес после каждого курса антибиотикотерапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем больным с серопозитивными иммунными реакциями на сифилис при возникновении неврологических расстройств необходимо безотлагательное проведение ликворологической диагностики для выявления нейросифилиса.

2. При неврологическом осмотре пациента с подозрением на нейросифилис следует обращать внимание на жалобы и симптомы вестибуло-атактического характера, состояние зрачковых реакций, наличие глазодвигательных и зрительных расстройств, нарушения глубокой чувствительности, наличие когнитивного дефицита.

3. При лечении нейросифилиса следует использовать внутривенное введение трепонеомоцидных дозировок водного раствора бензилпенициллина (20-24 млн ЕД в сутки в течение 14 - 20 дней в зависимости от тяжести состояния пациента), при этом противопоказано использование дюрантных препаратов пенициллина. При непереносимости препаратов пенициллина показано лечение цефтриаксоном в дозе 2 г в сутки в течение 14 - 20 дней. При позднем нейросифилисе следует проводить не менее 2 курсов антибиотикотерапии.

4. Поскольку однократный курс пенициллинотерапии нейросифилиса может быть недостаточно эффективным, показано проведение повторного ликворологического обследования больных в срок не более 6 месяцев после первого и последующих курсов лечения нейросифилиса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андропова Н.В., Шульгина И.Г. Новые результаты в контроле лечения раннего сифилиса и вероятные причины формирования серорезистентности. Клиническая дерматология и венерология, 2009.-N 4.-С.23-35.
2. Базаев В.Т., Цебоева М.Б., Царуева М.С., Ажанаев В.Ф. Современный взгляд на поражение центральной нервной системы при сифилисе. Клиническая дерматология и венерология, 2012.-N 1.-С.83-89.
3. Белова А.Н., Городничев П.В., Хрулев С.Е., Шаленков И.В., Балдова С.Н., Клеменова И.А. Случай прогрессирующего паралича как проявление позднего нейросифилиса. Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова, 2013.-N 3.-С.80-84.
4. Васильев А.В., Воробьева А.А. Болезнь Альцгеймера: перспективы диагностики и лечения. Русский медицинский журнал, 2009.-N 11.-С.801-804.
5. Васильева О.А., Казиев А.Х., Карпов С.М. Когнитивные нарушения при позднем нейросифилисе. Неврологический вестник, 2012.-N 1.-С.10-13.
6. Воробьев С.В. Особенности диагностики когнитивных нарушений у лиц репродуктивного возраста. Журнал акушерства и женских болезней, 2012.-N 4.-С.40-44.
7. Городничев П.В., Клеменова И.А., Белова А.Н., Мишанов В.Р. Современные клинико-эпидемиологические особенности нейросифилиса. Вестник дерматологии и венерологии, 2012.-N 6.-С.20-25.
8. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга: некоторые аспекты диагностики и терапии. Фарматека, 2011.-N 19.-С.20-28.
9. Дамулин И.В., Савушкина И.Ю. Когнитивные расстройства при нейросифилисе. Русский медицинский журнал, 2011.-N 4.-С.50-55.
10. Елисеев Ю.В. Нейросифилис у лиц пожилого возраста. Клиническая геронтология, 2012.-N 11.-С.66-70.

11. Заболеваемость сифилисом в субъектах РФ, ФГБУ ЦНИИОИЗ МЗСР РФ, 2008, Аналитический обзор по заболеваемости, ресурсам и деятельности кожно-венерологических учреждений (2008 - 2009 гг.), ЦНИИОИЗ МЗСР РФ, 2010.
12. Залевская О.В. Взаимосвязь заболеваемости нейросифилисом и общей заболеваемости сифилисом в московской области в период эпидемии сифилиса. Вестник последипломного медицинского образования, 2009.-N 3-4.- С.55-55.
13. Иванова М.А., Лосева О.К., Малыгина Н.С., Поршина О.В., Меркулова С.А. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период с 2000 по 2008 г.: основные тенденции // Клин. дерматол. и венерол. 2009;6:26—30.
14. Казиев А.Х. Показатели вегетативного обеспечения при нейросифилисе. Медицинский вестник Северного Кавказа, 2010.-N 2.-С.37-40.
15. Казиев А.Х. Показатели церебральной гемодинамики при нейросифилисе. Неврологический вестник, 2010.-N 4.-С.23-26.
16. Казиев А.Х. Механизмы адаптации у больных с патологией нервной системы при нейросифилисе. Неврологический вестник, 2010.-N 3.-С.34-37.
17. Казиев А.Х., Карпов С.М. Вызванные потенциалы мозга при диагностике нейросифилиса. Клиническая неврология, 2010.-N 3.-С.27-29.
18. Казиев А.Х., Карпов С.М., Кубрин Е.А. Биоэлектрическая активность головного мозга при нейросифилисе. Клиническая неврология, 2010.-N 4.-С.29-31.
19. Катунин Г.Л., Мелехина Л.Е., Фриго Н.В. Нейросифилис: эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика. Вестник дерматологии и венерологии, 2013.-N 5.-С.40-49.
20. Катунин Г.Л., Фриго Н.В., Ротанов С.В., Китаева Н.В., Нестеренко В.Г., Суслов А.Л. Автоматизированный учет результатов исследования ликвора в реакции пассивной гемагглютинации в диагностике нейросифилиса. Вестник дерматологии и венерологии, 2010.-N 3.-С.37-42.

21. Катунин Г.Л., Фриго Н.В., Ротанов С.В., Мелехина Л.Е., Китаева Н.В., Лесная И.Н. Анализ заболеваемости и качества лабораторной диагностики нейросифилиса в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии, 2011.-N 3.-С.18-26.
22. Колоколов О.В., Бакулев А.Л., Шоломов И.И., Кравченя С.С. Ранний и поздний нейросифилис: история вопроса и современный взгляд на проблему. Неврологический журнал, 2011.-N 6.-С.13-16.
23. Колоколов О.В., Бакулев А.Л., Шоломов И.И., Кравченя С.С. Спинальная сухотка: современные особенности течения, возможности диагностики, приверженность терапии. Клиническая неврология, 2010.-N 4.-С.32-34.
24. Колоколов О.В., Бакулев А.Л., Шоломов И.И., Кравченя С.С., Поповичева О.А. Клинические особенности нейросифилиса у половых партнеров. Вестник дерматологии и венерологии, 2011.-N 3.-С.105-109.
25. Колоколов О.В., Тихонова Л.А., Бакулев А.Л., Шоломов И.И., Зуев В.В., Колесников А.И. Сифилитический церебральный васкулит: возможности диагностики. Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова, 2012.-N 4.-С.11-17.
26. Комкина Н.Г., Назаренко Н.В. клиническая и гендерная характеристика раннего нейросифилиса в Алтайском крае. Клиническая неврология, 2013.-N 2.-С.41-45.
27. Комкина Н.Г., Назарета Н.В., Назаренко Т.В. Значение факторов риска в развитии раннего нейросифилиса. Клиническая неврология, 2013.-N 4.-С.32-34.
28. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Ротанов С.В., Кубанов А.А., Лесная И.Н. Опыт организации системы контроля качества серологической диагностики сифилиса в Российской Федерации. Клиническая геронтология, 2009.-N 10-11.-С.55-59.
29. Куляш Г.Ю. Диагностика нейросифилиса: проблемы трактовки результатов лабораторных исследований. Клиническая дерматология и венерология, 2011.-N 4.-С.6-14.

30. Куляш Г.Ю., Сабаев М.И., Ерко Л.В. Об эффективности и перспективе применения теста Исследовательской лаборатории венерических заболеваний (VDRL) для диагностики нейросифилиса в Российской Федерации. Клиническая дерматология и венерология, 2012.-N 2.-С.28-31.

31. Куляш Г.Ю., Сабаев М.И., Марданлы С.Г. Об эффективности и перспективе применения теста исследовательской лаборатории венерических заболеваний (VDRL) для диагностики нейросифилиса в Российской Федерации. Клиническая лабораторная диагностика: Научно-практический журнал. - 2013. - № 3. - С. 30-33.

32. Кунгуров Н.В. Организационно-методическая работа по повышению доступности, качества и результативности специализированной помощи больным сифилисом. Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития, 2012.-N 2.-С.45-48.

33. Лосева О.К., Алейникова О.И., Аншуков А.В., Устьянцев Ю.Ю. Нейросифилис у больных психиатрического стационара. Клиническая дерматология и венерология, 2012.-N 1.-С.101-107.

34. Лосева О. К., Важбин Л.Б., Шувалова Т.М., Залевская О.В., Юдакова В.М., Устьянцев Ю.Ю. Нейросифилис в практике психиатра. Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова, 2011.-N 12.-С.77-82.

35. Лосева О.К., Иванова М.А., Поршина О.В., Малыгина Н.С., Меркулова С.А. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период с 2000 по 2008 г: основные тенденции. Клиническая дерматология и венерология, 2009.-N 6.-С.26-30.

36. Лосева О.К., Устьянцев Ю.Ю., Шульгина И.Г., Жиангерова О.В. Изучение уровня аутоантител к антигенам нервной системы у больных сифилисом. Клиническая дерматология и венерология, 2013.-N 5.-С.17-21.

37. Лосева О.К., Шувалова Т.М., Важбин Л.Б., Залевская О.В. Значение и эффективность скринингового обследования на сифилис больных соматических стационаров Московской области (сообщение 1). Клиническая дерматология и венерология, 2009.-N 5.-С.43-45.

38. Лосева О.К., Шувалова Т.М., Важбин Л.Б., Залевская О.В. Сифилис нервной системы у пациентов, лечившихся по поводу сифилиса в прошлом. Клиническая дерматология и венерология, 2010.-N 3.-С.76-81.
39. Новиков А.И., Долгих Т.И., Новиков Ю.А. Вестерн-блот как подтверждающий тест в лабораторной диагностике сифилиса. Клиническая лабораторная диагностика, 2011.-N 8.-С.44-45.
40. Новиков Ю.А., Новгородова Т.И., Кидалов М.Б., Чермошенцев А.А., Филиппов С.О., Орлова Л.И. Особенности иммунного реагирования при нейросифилисе. Вестник дерматологии и венерологии, 2012.-N 6.-С.43-47.
41. Макаров А.Ю., Сенькина А.Г., Гончарова Л.Г., Куликовская К.В. Спинальная сухотка в практике современного невролога. Неврологический журнал, 2012.-N 3.-С.39-43.
42. Марданлы С.Г., Арсеньева В.А. Новая тест-система "Лайн-Блот Сифилис-IgM" для определения IgM -антител к *Treponema pallidum* методом линейного иммуноблоттинга. Вестник службы крови России, 2014.-N 1.-С.44-47.
43. Марданлы С.Г., Арсеньева В.А., Анискова И.Н., Жигаленко А.Р. Отечественная тест-система Лайн-Блот Сифилис-IgM для определения IgM-антител к *Treponema pallidum* методом линейного иммуноблоттинга. Клиническая дерматология и венерология, 2013.-N 5.-С.40-43.
44. Парфенов В.А, Хатькова С.Е., Воронцов М.М. Маски ишемического инсульта. Клиническая геронтология, 2009.-N 10-11.-С.55-59.
45. Пономарева М.В., Левчик Н.К., Сурганова В.И., Гирш В.А., Медведева Ю.А. Результаты изучения изотипов общих иммуноглобулинов у больных сифилисом. Вестник дерматологии и венерологии, 2011.-N 1.-С.54-58.
46. Потекаев Н., Лосева О.К., Полякова А.А., Чистякова Т.В., Лебедева Г.А. Проблемы выявления, диагностики и ведения больных нейросифилисом в Москве. Клиническая дерматология и венерология, 2012.-N 2.-С.48-51.
47. Прохоренков В.И., Родиков М.В. Нейросифилис: от диагноза к лечению часть II. Диагностика, терапия, прогноз. Вестник дерматологии и венерологии, 2010.-N 2.-С.20-25.

48. Ретюнский К.Ю., Сурганова В.И., Колчанов А.Г. Проблема диагностики и терапии больных поздним нейросифилисом. Вестник последипломного медицинского образования, 2009.-N 3-4.-С.51-54.

49. Родиков М.В. Поздний нейросифилис (клинико-эпидемиологическая характеристика, механизмы развития, оптимизация терапии). диссертация доктор медицинских наук. Иркутск. 2009.

50. Родиков М.В., Прохоренков В.И. Нейросифилис: от диагноза к лечению часть I. Эпидемиология, патогенез, клиника. Вестник дерматологии и венерологии, 2010.-N 1.-С.28-34.

51. Родиков М.В., Прохоренко В.И., Дьяченко Н. А. Летальные случаи нейросифилиса. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2011. т. 111, N 12.-С.С. 88-89.

52. Родиков М.В., Шпрах В.В. Нейросифилис. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2009. - Т. 109, № 2. - С. 78-81.

53. Смирнова О.В., Колоколов О.В., Бакулев А.Л., Шоломов И.И., Колоколова А.М. Неврологические расстройства у больных латентным сифилисом. Казанский медицинский журнал, 2011.-N 2.-С.227-231.

54. Стулин И.Д., Крылова Е.А., Сынков А.Г. Особенности повторных неатеротромботических инфарктов головного мозга у лиц молодого возраста на примере пациента с нейросифилисом. Медицина критических состояний, 2010.- N 1.-С.21-26.

55. Торшина И.Е., Могилевцев В.В., Луговая А.А. К проблеме диагностики сифилитического поражения органа зрения. Вестник офтальмологии. 2011 Янв-Фев;127 (1):52-5.

56. Фриго Н.В., Катунин Г.Л., Ротанов С.В., Левин О.С. Современные иммунологические методы исследования цереброспинальной жидкости у больных нейросифилисом. Вестник дерматологии и венерологии, 2011.-N 6.- С.49-57.

57. Шишов А.С., Саврасова Н.М., Титова Т.А., Куприянова Л.В., Рудометов Ю.П. Обусловленные сифилисом поражения головного и спинного

мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Детская неврология и психиатрия, 2014.-N 3.-С.14-23.

58. Шпрах В.В., Родиков М.В. Нейросифилис. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2009.-N 2.-С.78-81.

59. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Шмидт Т.Е., Подчуфарова Е.В., Захаров В.В., Левченко А.Г., Степкина Д.А., Савушкина И.Ю. Хронический сифилитический менингоэнцефалит с нормотензивной гидроцефалией (прогрессирующий паралич). Неврологический журнал, 2009.-N 4.-С.34-41.

60. Agayeva N, Karli-Oguz K, Saka E. Teaching NeuroImages: A neurosyphilis case presenting with atypical neuroradiologic findings. *Neurology*. 2013 Mar 12;80 (11):e119.

61. Bhatti MT. Optic neuropathy from viruses and spirochetes. *Int Ophthalmol Clin*. 2007 Fall;47 (4):37-66, ix.

62. Bjelland I, et al (2002). "The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review". *Journal of Psychosomatic Research* 52 (2): 69-77.

63. Bonnin N, Rousseau E, André M, Aumaître O, Bacin F, Chiambaretta F. A case report of syphilitic uveitis and deafness. *J Fr Ophtalmol*. 2013 Mar 28.

64. Bourazza A. Meningovascular syphilis: Study of five cases. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164:369-73.

65. Bromberg MB. An electrodiagnostic approach to the evaluation of peripheral neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2013 Feb;24 (1):153-68.

66. Bucher JB, Golden MR, Heald AE, Marra CM. Stroke in a Patient With Human Immunodeficiency Virus and Syphilis Treated With Penicillin and Antiretroviral Therapy. *Sex Transm Dis*. 2010 Nov 30.

67. Camarero-Temiño V, Mercado-Valdivia V, Izquierdo-Ortiz MJ, Santos-Barajas JJ, Hijazi-Prieto B, Sáez-Calero I, De Toro R, González B, Carrasco ML, Abaigar-Luquin P. Neurosyphilis in a renal transplant patient. *Nefrologia*. 2013 Mar 19;33 (2):277-279.

68. Chandra T, Rizvi SN, Agarwal D. Decreasing prevalence of transfusion transmitted infection in Indian scenario. *Scientific World Journal*. 2014 Jan 27;2014:173939.
69. Chilver-Stainer L, Fischer U, Hauf M, FUX CA, Sturzenegger M. Syphilitic myelitis: Rare, nonspecific, but treatable. *Neurology* 2009;72:673-4.
70. Coons AH, Creech HJ, Jones RN, Berliner E, The demonstration of pneumococcal antigen in tissues by the use of fluorescent antibody, *J. Immunol.* 45, 1942, pp. 159—170.
71. Coons AH, Kaplan MH, Localization of antigen in tissue cells. II. improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody, *J. Exp. Med.*, 91 (1), pp. 1-13.
72. Costiniuk CT, Macpherson PA. Neurocognitive and psychiatric changes as the initial presentation of neurosyphilis. *CMAJ*. 2013 Apr 2;185 (6):499-503.
73. Dai SQ, Wang JY, Zheng X, Wu XP, Su HK, Xu XH, Zhao QY. The discordant results in serum through reverse syphilis screening algorithm. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2013 Oct;34 (10):1006-9.
74. De Paschale M, Ceriani C, Cerulli T, Cagnin D, Cavallari S, Cianflone A, Diombo K, Ndayaké J, Aouanou G, Zaongo D, Priuli G, Viganò P, Clerici P. Antenatal screening for *Toxoplasma gondii*, Cytomegalovirus, rubella and *Treponema pallidum* infections in northern Benin. *Trop Med Int Health*. 2014 Mar 10.
75. Derouich I, Messouak O, Belahsen MF. Syphilitic limbic encephalitis revealed by status epilepticus. *BMJ Case Rep*. 2013 Feb 6;2013.
76. Donkers A, Levy HR, Letens-van Vliet A. Syphilis detection using the Siemens ADVIA Centaur Syphilis treponemal assay. *ClinChimActa*. 2014 Feb 8. pii: S0009-8981 (14) 00058-8.
77. Doris JP, Saha K, Jones NP, Sukthankar A. Ocular syphilis: the new epidemic. *Eye*. Jun 2006;20 (6):703-5.
78. Dörr J, Wernecke KD, Bock M, Gaede G, Wuerfel JT, Pfueller CF, Bellmann-Strobl J, Freing A, Brandt AU, Friedemann P. Association of retinal and

macular damage with brain atrophy in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2011 Apr 8;6(4):e18132.

79. Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55, 1621–1626.

80. Dupin N, Farhi D. Syphilis. *Presse Med*. 2013 Apr;42 (4 Pt 1):446-53.

81. Dylewski J, Duong M. The rash of secondary syphilis. *CMAJ*. 2007 Jan 2;176 (1):33-5.

82. Eccleston K, Collins L, Higgins SP. Primary syphilis. *Int J STD AIDS*. 2008 Mar;19 (3):145-51.

83. El Alaoui-Taoussi K, Serrou A, AitBenhaddou E, Regragui W, Benomar A, Yahyaoui M. Neurosyphilis revealed by trochlear nerve (IV) palsy. *Rev Neurol (Paris)*. 2013 Mar;169 (3):279-80.

84. Engvall E, Perlman P (1971). "Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G". *Immunochemistry* 8 (9): 871–4.

85. Fargen KM. Cerebral syphilitic gummata: a case presentation and analysis of 156 reported cases. *Neurosurgery* 2009;64:568-75.

86. Fenton KA, Breban R, Yardavas R, Okano JT, Martin T, Aral S, et al. Syphilis in high-income settings in the 21st century. *Lancet Infect Dis* 2008;8:244-53.

87. Flint AC, Liberato BB, Anziska Y, Schantz-Dunn J, Wright CB. Meningovascular syphilis as a cause of basilar artery stenosis. *Neurology* 2005;64:391-2.

88. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). "'Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician". *Journal of Psychiatric Research* 12 (3): 189–98.

89. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, van Voorst Vader P, Young H; IUSTI. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS*. 2009 May;20 (5):300-9.

90. Gu W, Yang Y, Wu L, Yang S, Ng LK. Comparing the performance characteristics of CSF-TRUST and CSF-VDRL for syphilis: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013 Feb 21;3 (2).

91. Hajjaj I, Kissani N. Status epilepticus revealing syphilitic meningoencephalitis. *Acta Neurol Belg.* 2010 Sep;110 (3):263-7.
92. Ho KH, Wright CC, Underbrink MP. A rare case of laryngeal dystonia associated with neurosyphilis: Response to botulinum toxin injection. *Laryngoscope.* 2011 Jan;121 (1):147-9.
93. Holmes K.K. *Sexually Transmitted Diseases* / K.K. Holmes, P.F. Sparling, W.E. Stamm; 4th ed. - McGraw-Hill, 2008.
94. Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Satta SR, Tufail A. Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography. *Surv Ophthalmol.* 2012 Sep;57 (5):389-414.
95. Kent ME, Romanelli F. Reexamining syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations, and management. *Ann Pharmacother.* 2008 Feb;42 (2):226-36.
96. Kleinig TJ. Mesiotemporal neuroimaging abnormalities in neurosyphilis and other causes of limbic encephalitis. *Intern Med J.* 2013 Apr;43 (4):470.
97. Land AM, Nelson GA, Bell SG, Denby KJ, Estrada CA, Willett LL. Widening the Differential for Brain Masses in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients: Syphilitic Cerebral Gummata. *Am J Med Sci.* 2013 Apr 12.
98. Lee CH. Initially unrecognized dementia in a young man with neurosyphilis. *Neurologist* 2009;15:95-7.
99. Leng S, McElhaney J, Walston J, Xie D, Fedarko N, Kuchel G (October 2008). "Elisa and Multiplex Technologies for Cytokine Measurement in Inflammation and Aging Research". *J Gerontol a BiolSci Med Sci* 63 (8): 879–84.
100. Lequin R (2005). "Enzyme immunoassay (EIA) /enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ". *Clin. Chem.* 51 (12): 2415–8.
101. Lessig S, Tecoma E. Perils of the prozone reaction: Neurosyphilis presenting as an RPR negative subacute dementia. *Neurology* 2006;66:777.
102. Lin CM. Left subclavian artery aneurysm secondary to syphilitic arteritis presenting with a right ischemic cerebellar infarction. *Neurol India* 2009;57:344-6.

103. Liu C, Ou Q, Chen H, Chen J, Lin S, Jiang L, Yang B. The Diagnostic Value and Performance Evaluation of Five Serological Tests for the Detection of *Treponema pallidum*. *J Clin Lab Anal*. 2014 Jan 29.
104. Liu LL, Zhang HL, Huang SJ, Liu L, Tong ML, Lin LR, Chen YY, Xi Y, Guo XJ, Zhang YF. Assessing cerebrospinal fluid abnormalities in neurosyphilis patients without human immunodeficiency virus infection. *Int Immunopharmacol*. 2013 Dec;17 (4):1120-4.
105. Luger A. Diagnosis of syphilis. *Bull World Health Organ*. 1981;59 (5):647-5.
106. Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis* 2004;7:456-66.
107. McKendrick AM. Recent developments in perimetry: test stimuli and procedures. *Clin Exp Optom*. 2005 Mar;88 (2):73-80.
108. Madhusudhan M. Neurosyphilis. *Neurol India*. 2009 May-Jun;57 (3):233-4.
109. Malincarne L, Angeli G, Francisci D, Baldelli F, Pasticci MB. Trend of syphilis among patients at the Infectious Diseases Clinic of Perugia, Italy: a six-year observational retrospective study. *Infez Med*. 2013 Mar 1;21 (1):10-16.
110. Mao S, Liu Z. Neurosyphilis manifesting as lightning pain. *Eur J Dermatol*. 2009; 19 (5):504-6.
111. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004;189:369-76.
112. Marra CM, Maxwell CL, Tantalos L, et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clin Infect Dis* 2004;38:1001--6.
113. Marra CM, Maxwell CL, Tantalos LC, 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;47:893--9.

114. Marra C.M., Tantaló L.C., Maxwell C.L. et al. Alternative cerebrospinal fluid tests to diagnose neurosyphilis in HIV-infected individuals. *Neurology* 2004; 63: 85–88.

115. Martinelli KG, Santos Neto ET, Gama SG, Oliveira AE. Adequacy process of prenatal care according to the criteria of Humanizing of Prenatal Care and Childbirth Program and Stork Network. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014 Feb;36 (2):56-64.

116. Miklossy J. Chronic or late Lyme neuroborreliosis: analysis of evidence compared to chronic or late neurosyphilis. *Open Neurol J.* 2012;6:146-57.

117. Mitsionis CH, Kararizou E, Dimopoulos N, Triantafyllou N, Kapaki E, Mitropoulos P, et al. Incidence and clinical presentation of neurosyphilis: a retrospective study of 81 cases. *Int J Neurosci.* Sep 2008;118 (9):1251-7.

118. Mitsionis CH. Incidence and clinical presentation of neurosyphilis: A retrospective study of 81 cases. *Int J Neurosci* 2008;118:1251-7.

119. Miura H, Nakano M, Ryu T, Kitamura S, Suzaki A. A case of syphilis presenting with initial syphilitic hepatitis and serological recurrence with cerebrospinal abnormality. *Intern Med.* 2010;49 (14):1377-81. Epub 2010 Jul 15.

120. Montoya PJ, Lukehart SA, Brentlinger PE, et al. (February 2006). "Comparison of the diagnostic accuracy of a rapid immunochromatographic test and the rapid plasma reagin test for antenatal syphilis screening in Mozambique". *Bull. World Health Organ.* 84 (2): 97–104.

121. Mullooly C, Higgins SP. Secondary syphilis: the classical triad of skin rash, mucosal ulceration and lymphadenopathy. *Int J STD AIDS.* 2010 Aug;21 (8):537-45.

122. Nnoruka EN, Ezeoke AC. Evaluation of syphilis in patients with HIV infection in Nigeria. *Trop Med Int Health.* Jan 2005;10 (1):58-64.

123. Obi K, Tsuchiya K, Anno M, Ohta S, Nakamura R, Akiyama H. Autopsy case of meningovascular neurosyphilis associated with Fischer's plaques. *Brain Nerve.* Jul 2007;59 (7):797-803.

124. Otto B. Neurosyphilis: Important differential diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Nervenarzt* 2007;78:944-7.
125. Ozben S, Erol C, Ozer F, Tiras R. Chorea as the presentation of neurosyphilis. *Neurol India* 2009;347-9.
126. Pearson L. "Medical Outcome Short Form (36) Health Survey" Updated August 2005.
127. Pickering, Larry K., ed. (2006). "Syphilis". *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics.* pp. 631–644.
128. Prokosch V, Thanos S, Busse H, Stupp T. [Ophthalmological symptoms as key findings in neurosyphilis--diagnosis and therapy]. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* Mar 2009;226 (3):184-8.
129. Proudfoot M, McLean B. Old adversaries, modern mistakes: neurosyphilis. *Pract Neurol.* 2013 Mar 13.
130. Ruesch J (1944). "Intellectual Impairment in Head Injuries". *The American Journal of Psychiatry* 100: 480–496.
131. Saje A, Tomažič J. Syphilis and HIV co-infection: excellent response to multiple doses of benzathine penicillin. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2014 Mar;23 (1):1-3.
132. Sarazin, M., Pillon, B., Giannakopoulos, P., Rancurel, G., Samson, Y., & Dubois, B. (1998). Clinicometabolic dissociation of cognitive functions and social behavior in frontal lobe lesions. *Neurology*, 51, 142–148.
133. Schotanus M, Dorleijn DM, Hosman AJ, Huits RM, Koopmans PP, Galama JM. A patient with multifocal tabetic arthropathy: a case report and review of literature. *Sex Transm Dis.* 2013 Mar;40 (3):251-7.
134. Seña AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis.* 2010 Sep 15;51 (6):700-8.
135. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010 Dec 17;59 (RR-12):1-110.

136. Shann S, Wilson J. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone. *Sex Transm Infect* 2003;79:415--6.
137. Stoner BP Current controversies in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2007;44:8180-46.
138. Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men--four cities, United States, January 2002-June 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Jun 29 2007;56 (25):625-8.
139. Tantaló L.C., Lukehart S.A., C.M. Marra. *Treponema pallidum* strain specific differences in neuroinvasion and clinical phenotype in a rabbit model. *J Infect Dis* 2005; 191: 1: 75—80.
140. Teixeira AL. Rapid progressive dementia associated with neurosyphilis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006;39:390-1.
141. Timmerman M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. Dec 2004;75 (12):1727-30.
142. Tong ML, Liu LL, Zeng YL, Zhang HL, Liu GL, Zheng WH, Dong J, Wu JY, Su YH, Lin LR, Yang TC. Laboratory findings in neurosyphilis patients with epileptic seizures alone as the initial presenting symptom. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 Apr;75 (4):377-80.
143. Tong ML, Lin LR, Zhang HL, Huang SJ, Liu GL, Zheng WH, Su YH, Wu JY, Dong J, Liu LL, Yang TC. Spectrum and characterization of movement disorders secondary to neurosyphilis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Apr;19 (4):441-5.
144. Turan Ç, Kesebir S, Meteris H, Ülker M. Aphasia, prosopagnosia and mania: a case diagnosed with right temporal variant semantic dementia. *Turk Psikiyatri Derg*. 2013 Spring;24 (1):68-72.
145. Van Weemen BK, Schuurs AH (1971). "Immunoassay using antigen-enzyme conjugates". *FEBS Letters* 15 (3): 232–236.
146. Wang HC, Chen C, Wang LN, Long YF, Zhang WZ, Li YQ, Xiao Q, Yuan H. The clinical significance comparison of a latex agglutination based syphilis screening test at low antibody titer. *Clin Lab*. 2013;59 (11-12):1429-32.

147. Wechsler D (1945). "A Standardized Memory Scale for Clinical Use". *The Journal of Psychology: Interdisciplinary and Applied* 19 (1): 87–95.
148. Weinert LS. Cerebral syphilitic gumma in HIV-infected patients: case report and review. *Int J STD* 2008;19:62-4.
149. White RM. Misrepresentations of the Tuskegee Study of Untreated Syphilis. *J Natl Med Assoc.* 2005 April; 97 (4): 564–581.
150. Wide L, Porath J. Radioimmunoassay of proteins with the use of Sephadex-coupled antibodies. *Biochem Biophys Acta* 1966;30:257-260.
151. Withers E, Hinton J (1971). "The Usefulness of the Clinical Tests of the Sensorium". *The British Journal of Psychiatry* 119: 9–18.
152. Wong W, Chaw JK, Kent CK, klausner JD. Risk Factors for Early Syphilis Among Gay and Bisexual Men Seen in an STD Clinic: San Francisco, 2002-2003. *Sexually Transmitted Diseases.* Jul 2005;32 (7):458-463.
153. Yalow R, Berson S (1960). "Immunoassay of endogenous plasma insulin in man". *J. Clin. Invest.* 39 (7): 1157–75.
154. Zhu L, Gu X, Peng RR, Wang C, Gao Z, Zhou P, Gao Y, Shi M, Guan Z, Seña AC. Comparison of the Cerebrospinal Fluid (CSF) Toluidine Red Unheated Serum Test and the CSF Rapid Plasma Reagin Test with the CSF Venereal Disease Research Laboratory Test for Diagnosis of Neurosyphilis among HIV-Negative Syphilis Patients in China. *J ClinMicrobiol.* 2014 Mar;52 (3):736-40.
155. Zigmond AS, Snaith RP (1983). "The hospital anxiety and depression scale". *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67 (6): 361–370.

**More
Books!** 



yes
I want morebooks!

Покупайте Ваши книги быстро и без посредников он-лайн - в одном из самых быстрорастущих книжных он-лайн магазинов!
Мы используем экологически безопасную технологию "Печать-на-Заказ".

Покупайте Ваши книги на
www.morebooks.de

Buy your books fast and straightforward online - at one of the world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at
www.morebooks.de

OmniScriptum Marketing DEU GmbH
Bahnhofstr. 28
D - 66111 Saarbrücken
Telefax: +49 681 93 81 567-9

info@omniscrptum.com
www.omniscrptum.com

OMNIScriptum 