

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»
Медицинский институт непрерывного образования

На правах рукописи

БОХОНОВИЧ
Диана Владимировна

**Клинико-серологический контроль как критерий
эффективности лечения сифилиса**

14.01.10 кожные и венерические болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: Лосева О.К. доктор медицинских наук, профессор
кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ
ВО «МГУПП»

Москва 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1 Эпидемиология сифилитической инфекции	13
1.2 Понятие клинико-серологического контроля. Историческая справка	15
1.3 Порядок КСК в отношении больных с серорезистентностью	21
1.4 Специфические поражения нервной системы, выявляемые в процессе клинико-серологического контроля	23
1.5 Специфическая патология сердечно-сосудистой системы, которая может быть выявлена при клинико-серологическом контроле	28
1.6 Лабораторная диагностика, проводимая в рамках клинико-серологического контроля	37
ГЛАВА 2. АНАЛИЗ КАЧЕСТВА КЛИНИКО-СЕРОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СИФИЛИСОМ	
	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИФИЛИСОМ В АНАМНЕЗЕ	
	64
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С СИФИЛИТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ	
	96
ГЛАВА 5. . СРАВНЕНИЕ КЛИНИКО-СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ДВУХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ НЕЙРОСИФИЛИСОМ.	
	111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	118
ВЫВОДЫ	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	132
ПРИЛОЖЕНИЕ	154

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ИФА – иммуноферментный анализ (зарубежный аналог ELISA)

КВД – кожно-венерологический диспансер

КВС – кардиоваскулярный сифилис

КСК – клинико-серологический контроль

КСР – комплекс серологических реакций

КТ – компьютерная томография

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

МРТ – магнитно-резонансная томография

НТТ – нетрепонемные тесты

НС - нейросифилис

СМП – спинно-мозговая пункция

ТТ – трепонемные реакции

РИБТ – реакция иммобилизации бледных трепонем

РСК – реакция связывания комплемента

РПГА – реакция пассивной гемагглютинации

РМП (МР) – реакция микропреципитации (микрореакция)

РИФ (РИФ200,РИФавс) реакция иммунофлюоресценции (модификации)

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ - электрокардиография

Эхо-КГ - эхокардиография

VDRL - Venereal Disease Research Laboratory

IgG и IgM – иммуноглобулины класса М и G

RPR - rapid plasma reagin – быстрый плазмареагиновый тест

ВВЕДЕНИЕ

1. Актуальность работы

До недавнего времени согласно стандартам лечения сифилиса, клинико-серологический контроль по окончании лечения, в зависимости от формы и стадии заболевания, продолжается от 6 месяцев (после лечения первичного серонегативного) до 3 лет (после лечения поздних форм сифилиса) [113]. Контроль предполагает серологическое обследование (НТТ и ТТ) 1 раз в 3 – 6 месяцев и консультации смежных специалистов при появлении каких-либо клинических симптомов. После лечения по поводу ранних форм сифилиса, в сроки от 1 до 2 лет, в большинстве случаев происходит негативация НТТ. Однако, в 20 – 30% случаев [100] НТТ остаются положительными, констатируется серорезистентность и проводится дополнительное лечение, которое, как правило, не приводит к негативации НТТ. В этих случаях клинико-серологический контроль пролонгируется (индивидуально), но в конце концов, при упорно сохраняющейся позитивности НТТ, пациенты после ликворологического обследования (от которого часть из них отказывается), и консультаций специалистов (невролога, офтальмолога, отоларинголога) снимаются с учёта и уходят из-под наблюдения. Лица, у которых произошла негативация НТТ, состоят на контроле менее длительно и уходят из-под наблюдения раньше. При этом в подавляющем большинстве случаев трепонемные тесты остаются у них положительными или резко положительными.

Существует и ещё одна, достаточно большая группа пациентов, которые наблюдаются нерегулярно, пренебрегают контрольными исследованиями, либо вовсе на них не являются. После многократных вызовов их снимают с учёта как разысканных.

Особую группу представляют пациенты, получившие лечение по поводу позднего скрытого сифилиса. В этих случаях зачастую после лечения в результатах серологических тестов значимых изменений не происходит. При этом теряется основной показатель эффективности лечения, и главным критерием для

снятия с учёта становится длительность контроля. При снятии с учёта таких больных подразумевается, конечно, клиническое обследование специалистами и ликворологический контроль, но выше уже указывалось на частые отказы от пункции; имеет место также формальный характер осмотра специалистами при отсутствии жалоб у пациента.

В 2000-х годах, на фоне снижения общей заболеваемости сифилисом, как по России в целом, так и в Москве и Московской области, выявилась тенденция к росту регистрации поздних манифестных форм, в том числе нейро- и кардиоваскулярного сифилиса. При этом значительная часть больных этими формами заболевания в прошлом (7 – 10 – 15 – 20 и более лет назад) получали лечение по поводу различных, в основном ранних, форм сифилиса. По литературным данным, значительная часть больных поздним нейросифилисом (от 24% до 32,4%) в прошлом получали лечение по поводу сифилиса [31,119]. Сходные наблюдения имеются и в отношении больных поздним кардиоваскулярным сифилисом: в 37,2% случаев в анамнезе подобных больных отмечено лечение по поводу различных форм сифилиса [43]. У большинства больных к моменту диагностики нейро- и кардиоваскулярного сифилиса документации о первоначальном диагнозе и методике проведённого лечения не сохранилось, а архивные истории болезни в диспансерах в настоящее время хранятся всего 5 лет. На основании единичных сохранившихся медицинских документов и со слов самих пациентов, могло иметь место как неполноценное, так и полноценное (в соответствии со стандартами) лечение. Подавляющее число больных после лечения проходили клинко-серологический контроль и были сняты с учёта в уверенности, что можно больше не беспокоиться и забыть о перенесённом заболевании.

Всё вышесказанное заставляет задуматься о качестве клинко-серологического контроля в его современном виде. Действительно, можно предположить, что в период лечения по поводу раннего сифилиса у больного были также проявления раннего кардиоваскулярного сифилиса. Они не были диагностированы, поскольку такой диагностикой никто не занимается по трём причинам: во-первых, считается,

что ранний кардиоваскулярный сифилис есть функциональное нарушение, которое хорошо поддаётся специфической терапии [16], во-вторых, потому что обследование сердечно-сосудистой системы у больных ранними формами сифилиса не предусмотрено стандартами диагностики и лечения и в-третьих, потому что больные с ранними поражениями сердечно-сосудистой системы, как правило, кардиологических жалоб не предъявляют. Но, может быть, эти ранние поражения сердца и сосудов представляют базу для развёртывания в будущем, через годы, поздних, дегенеративно-дистрофических изменений, которые в наши дни диагностируются как поздний кардиоваскулярный сифилис, при котором ни специфическое, ни симптоматическое, ни даже оперативное лечение не могут дать полноценного эффекта. В части случаев эти поражения выявляются только на секции. По данным О.К.Лосевой с соавт., период времени от впервые диагностированного сифилиса до диагностики кардиоваскулярного сифилиса составляет от 7 до 35 лет [43]. Промежуточные данные о состоянии сердечно-сосудистой системы отсутствуют, а если и имеются, то это данные о госпитализации в кардиологические или терапевтические стационары с диагнозами «острый инфаркт миокарда» либо другими видами экстренной патологии, где выявляются при скрининге положительные серологические тесты, но клиническая кардиологическая патология с сифилисом не связывается.

Не исключено также, что поздний кардиоваскулярный сифилис начинает развиваться без предшествующих ранних проявлений. Подобные ситуации труднее проследить, прежде всего из-за необходимости неопределённо большой длительности наблюдения.

То же касается и нейросифилиса. Согласно существующим схемам лечения, больные ранними формами сифилиса не подлежат ликворологическому обследованию, что не позволяет выявить ранний асимптомный нейросифилис. Пациент лечится по схемам, не рассчитанным на санацию ликвора, и в дальнейшем у него может развиваться поздний манифестный нейросифилис. Ликворологическое обследование предусмотрено только при снятии с учёта (если

пациент не отказался от этого обследования), а промежуточные данные отсутствуют.

Ещё сложнее ситуация с больными поздним скрытым сифилисом, у которых также в процессе клинико-серологического контроля не предпринимается попыток оценить состояние сердечно-сосудистой и нервной системы.

Особое внимание заслуживает специфическая патология органа зрения, которая в настоящее время даже не выделена в современной классификации сифилитической инфекции в отдельную форму. В действующих методических рекомендациях отсутствуют сведения о лечении, диагностике и клинико-серологическом наблюдении сифилитических офтальмологических поражений.

Всё вышесказанное позволяет предполагать, что данные клинико-серологического контроля после лечения больных сифилисом (в той методике, которая принята в настоящее время) не могут выявить начальные проявления нейро- и кардиоваскулярного, а также других поздних форм висцерального сифилиса для своевременного проведения специфического лечения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Совершенствование качества клинико-серологического контроля после лечения больных сифилисом.

Для достижения поставленной цели сформулированы следующие

задачи:

1. Провести анализ документов, регламентирующих методику проведения клинико-серологического контроля после лечения больных сифилисом (с 1976 по 2015г.г.);
2. Изучить обстоятельства и причины снятия с учёта больных сифилисом за последние годы (1997 – 2015), результаты серологических тестов при снятии с

учёта, а также частоту ликворологического обследования при снятии с учёта больных сифилисом за изучаемый период времени;

3. Проанализировать результаты обследования на НС и КВС пациентов, серопозитивных по НТТ и получивших специфическое лечение по поводу различных форм сифилиса в анамнезе и сравнить эффективность различных препаратов, применённых для лечения сифилиса с точки зрения отдалённых результатов (частоты возникновения позднего нейро- и кардиоваскулярного сифилис);
4. Определить период времени после окончания лечения с максимальной частотой выявления поздних манифестных форм сифилиса с целью возможной коррекции длительности клинико-серологического контроля;
5. Изучить возможные варианты поздней патологии органа зрения у больных, находящихся на клинико-серологическом контроле, с целью возможной коррекции методики контроля;
6. Провести сравнение эффективности лечения позднего НС у больных с леченым сифилисом в анамнезе и пациентов с впервые выявленным поздним НС;
7. На основании полученных данных оценить эффективность клинико-серологического контроля в его сегодняшнем реальном виде как критерия эффективности лечения сифилиса. Выделить группу риска развития позднего нейро- и висцерального сифилиса, нуждающуюся в особо тщательном проведении КСК.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Проведённое исследование показало, что за последние два десятилетия снизились требования к порядку проведения клинико-серологического контроля после лечения больных сифилисом, ухудшились возможности и значительно ухудшилось качество контроля. В настоящее время клинико-серологический

контроль не выполняет функции критерия эффективности лечения сифилитической инфекции. В то же время эпидемиологическая ситуация радикально изменилась в сторону преобладания скрытых и поздних форм заболевания, которые требуют не только раннего и активного выявления инфекции, но и тщательного контроля после проведённого лечения, поскольку поздние формы с симптомами (нейро- и кардиоваскулярный сифилис) нередко возникают у пациентов, ранее уже леченных по поводу различных форм заболевания.

2. Обследование пациентов в различные сроки после проведения лечения и снятия с учёта позволило установить у 38% из них поздние формы нейро- и кардиоваскулярного сифилиса, причём максимальное число больных с этой патологией выявлялось в сроки от 8 до 17 лет после лечения.

3. Назрела необходимость внести изменения в порядок контроля после лечения больных всеми формами сифилиса – как по длительности наблюдения – в сторону её увеличения, так и по расширению показаний к ликворологическому обследованию, к проведению Эхо-кардиографии, УЗИ органов брюшной полости и биохимическому исследованию крови с целью своевременного выявления развивающихся поздних форм специфической патологии, угрожающих здоровью и жизни пациентов.

Научная новизна

Информативность клинико-серологического контроля как критерия эффективности лечения сифилиса никогда не отслеживалась в научной литературе. Данное исследование позволяет оценить достаточность клинико-серологического контроля как с количественной (продолжительность), так и с качественной (методики обследования) сторон. Также дает сведения о сравнительной эффективности лечения различных форм сифилиса по современным стандартам. На основе анализа полученных данных автором предложен план мероприятий ведения пациентов после лечения сифилиса в зависимости от первоначального диагноза.

Практическая значимость

На основании оценки качества клинико-серологического контроля как критерия успешности лечения сифилиса могут быть внесены коррективы как в сторону изменения его продолжительности, так и набора применяемых методик. Это позволит своевременно выявлять неврологические и висцеральные осложнения инфекции и проводить лечебные мероприятия

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты исследования введены в практическую работу ГБУЗ МО Московского областного клинического кожно-венерологического диспансера, а также районных диспансеров Московской области.

Результаты исследования применяются на кафедре кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП для обучения врачей ординаторов, аспирантов и слушателей факультета повышения квалификации.

Публикации результатов работы

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 5 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на VIII Международном Форуме дерматовенерологов и косметологов 18-20 марта 2015 года IFDS, г.Москва; V Московском Форуме 14-16 октября 2015 года «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» г.Москва; Конференции «Рахмановские чтения: от дерматологии А.И. Пospелова до наших дней – 170 лет» 29 января 2016 года; XI Международном Форуме дерматовенерологов и косметологов 16-18 марта 2016 года IFDS, г.Москва; Постоянно действующем семинаре для врачей дерматовенерологов Московской области, проведенном ГБУЗ МО МОККВД 18 августа 2016 года; X Международном Форуме дерматовенерологов и косметологов 15-17 марта 2017

года IFDS, г.Москва; VIII Межрегиональном Форуме дерматовенерологов и косметологов 19-20 октября 2017 года, г. Москва; Первом Форуме «Профилактика и лечение социально значимых заболеваний в терапевтической практике 14 декабря 2017года г. Москва; XI Международном форуме дерматовенерологов и косметологов 14-16 марта 2018 года г. Москва; Евразийском форуме с международным участием «Дерматовенерология: время реальных дел» 12-13 апреля 2018 года, г. Екатеринбург.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста и состоит из 5 глав (обзор литературы, описание материала и методов исследования, собственных результатов и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 211 источников (121 отечественных и 90 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 44 таблицами и 10 рисунками.

Объем исследования

Изучить данные о проведении клинико-серологического контроля у 1100 больных. Собрать анамнестические данные у 25 больных нейро- и/или кардиоваскулярным сифилисом. Провести клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 100 и более больных, получивших лечение по поводу сифилиса и находящихся на клинико-серологическом контроле.

Объект исследования

Истории болезни больных сифилисом

Больные сифилисом

Венозная кровь и ликвор больных, получивших лечение по поводу сифилиса.

Методы исследования

Анализ историй болезни – как текущих, так и архивных.

Сбор анамнеза у вновь выявленных пациентов.

Клиническое обследование: жалобы, объективные данные, методики лечения.

Консультации специалистов – невролога, психиатра, кардиолога, кардиохирурга, офтальмолога, отоларинголога (по показаниям).

Серологическое обследование.

Ликворологическое обследование.

Эхо-КГ, ЭКГ, МРТ, КТ, УЗИ и другие методы инструментального исследования (по показаниям).

Анализ данных статистически обработан с использованием Microsoft Office Excel 2010. Достоверность полученных результатов оценивалась с использованием U-критерия Манна-Уитни.

.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология сифилитической инфекции

Несмотря на снижающуюся заболеваемость сифилисом в России и зарубежных странах, социальная значимость этой инфекции остается высокой. Сифилис - это инфекционное заболевание, вызываемое представителем семейства спирохет – бледной трепонемой, которое сопровождается поражением всех органов, в том числе нервной и сердечно-сосудистой систем. Волнообразные колебания уровня заболеваемости сифилисом обусловлены социально-демографическими факторами (периоды войн, экономических реформ, трудовой миграции), изменением социально-нравственных традиций общества (увеличение количества мужчин гомосексуальной ориентации; лиц, занимающихся коммерческим сексом; употребляющих внутривенные наркотики), ослаблением активности и качества организационно-методической, диспансерной работы дерматовенерологической и смежных служб по борьбе с инфекцией, отменой принудительного лечения больных заразными формами заболевания [4; 90]. В 80-е годы XX века активно изучалась динамика заболеваемости активными формами сифилиса, происходящая за счет изменения вирулентности возбудителя под влиянием гелиомагнитных явлений [17; 80]. Изменение структуры заболеваемости является следствием указанных факторов – нисходящие волны заболеваемости характеризуются снижением доли ранних манифестных и ростом - скрытых форм сифилиса. После эпидемических вспышек, с преобладанием ранних заразных форм сифилиса, через 10-15 лет следует увеличение частоты выявления поздних форм, которые развиваются преимущественно у лиц, получивших неадекватное лечение или вовсе не лечившихся [20; 21]. Послевоенные годы сопровождались значительным ростом заболеваемости сифилисом. Так, в 1945 г. среднестатистический уровень заболеваемости сифилисом по СССР составлял 174,6 случаев на 100 тыс. населения. Развитие сети диспансеров, принудительное лечение пациентов с заразными формами

заболевания, активная профилактическая работа среди населения привели к тому, что уровень заболеваемости в 1955 году снизился до показателя 3,5 случая на 100 тыс. человек [73; 99]. Т.М.Шувалова и соавт. (1998), проводившие анализ заболеваемости сифилисом в Московской области за период с 1938 г. по 1996 г., отметили 3 подъёма – в 1946 г., 1972-1978 гг., 1996 г., а периоды самой низкой заболеваемости регистрировались в 1940 г., 1953-1955 гг. и в 1987 г. [120]. Начиная с 1990 года, заболеваемость сифилисом в России начала возрастать. Уровень до начала эпидемии (в 1988–1989 гг.) составлял 4,3 случая на 100 тыс. населения [11; 87]. В 1990 году этот показатель составил уже 5,4 случая на 100000 населения. На пике заболеваемости сифилисом (в 1997 году) этот показатель вырос до 277,3 случаев на 100000 населения [90]. Снижение заболеваемости происходило постепенно: так, в 2005 году было зарегистрировано уже 68,6 случаев на 100000 населения, что, тем не менее, в 12,7 раз выше показателя 1990 года. За период с 2005 по 2015 г.г. уровень заболеваемости снизился в три раза (с 68,6 до 23,5 случаев на 100 000), а уровень поздних форм возрос вдвое (с 1,9 до 3,9 случаев на 100000 населения) [54; 55]. Растет число больных нейросифилисом: в 1999 - 144 случая, в 2005 - 607, в 2009 – 872 [75]. Необходимо учитывать, что часть сегодняшних пациентов с поздними скрытыми и манифестными формами – это лица, ранее получавшие лечение по поводу сифилиса (32-37%) и других ИППП [31; 70]. При использовании в России в качестве скрининга специфических трепонемных реакций, как это проводится за рубежом, количество впервые выявленных пациентов с поздними формами сифилиса увеличилось бы довольно значительно. Поскольку нетрепонемные тесты, преимущественно используемые сегодня для скрининга в России, при поздних формах сифилиса дают отрицательные результаты в 30-90% случаев, это способствует несвоевременному выявлению таких форм инфекции [41; 88].

В США в 1999 году уровень заболеваемости составил 12,3 случаев на 100000 населения. Несмотря на проводимую государственную программу по ликвидации сифилиса, к 2011 году средний уровень заболеваемости по всем штатам вырос до 14,9 случаев на 100 000 населения, причем среди ранних форм сифилиса на 60%

контингент заболевших представлен группой «риска» - мужчины, имеющие секс с мужчинами (МСМ) [131]. В странах ЕС подсчет показателей производится отдельно по каждому государству. К началу 90-х г.г. уровень заболеваемости упал до нижней отметки, в частности, в Германии в начале 90-х г.г. уровень заболеваемости колебался от 1,2 до 1,7 случаев на 100 000 населения, причём это происходило на фоне резко возрастающих показателей в странах бывшего СССР. Начиная с 1996 года, показатели заболеваемости в странах Европы стали умеренно расти, но в целом уровень заболеваемости в 2000-х г.г. колебался от 0,1 до 10,4 случаев на 100000 населения [87]. Между 2001 и 2004 годами Французским Департаментом по заболеваемости было зарегистрировано увеличение числа новых случаев сифилиса с 37 в 2000 до 207 в 2001 и 401 в 2002 году. Столь прогрессивное увеличение числа впервые инфицированных связано с эпидемией ВИЧ-инфекции среди гомосексуальных мужчин [144; 158; 189]. При этом вспышки сифилиса по всем странам ЕС отмечаются в основном в группах мужчин, имевших гомосексуальные контакты, у лиц, занимающихся проституцией, наркоманов, что подталкивает правительства расширять программы скрининга в крупных городах. Средний уровень заболеваемости сифилисом в европейском регионе составлял 16,2 случая на 100 тыс. населения (по данным ВОЗ на 2008 г.) [87]. Этот показатель рассчитывается с учетом заболеваемости стран бывшего СНГ. Большую роль в выявлении новых случаев заболевания играет активный скрининг населения в странах ЕС, при котором используются специфические трепонемные реакции, имеющие 96-100% чувствительность и специфичность [125; 152; 184; 185].

1.2 Понятие клинико-серологического контроля. Историческая справка

Клинико-серологический контроль — это комплекс клинических и лабораторных мероприятий, проводимых после лечения сифилиса с целью оценки эффективности проведенного лечения. Клинические мероприятия — это, прежде всего, осмотры дерматовенеролога, с целью выявления наружных признаков заболевания (клинического рецидива) и консультации окулиста, отоларинголога,

терапевта, невролога, проводимые для выявления специфических проявлений заболевания со стороны внутренних органов, органов чувств и нервной системы. Лабораторные мероприятия включают исследования крови с постановкой серологических реакций, для оценки динамики снижения титров трепонемных и нетрепонемных тестов, проводимых с определенной периодичностью. Это понятие появилось в литературе и было введено в практическую деятельность после появления первых методических инструкций по лечению и профилактике сифилиса в 1948 году [33], т.е. еще в допенициллиновую эру. Начиная с этого издания, был установлен срок наблюдения за окончившими противосифилитическое лечение – 5 лет. Считалось, что этот срок достаточен для выявления начальных признаков нейро- и висцерального сифилиса, а также для выявления клинико-серологических неудач в лечении. С тех пор появилась традиция выпускать методические материалы, определяющие единую стратегию лечения и наблюдения за больными сифилисом на территории всего государства. Необходимость единого подхода и преемственности в наблюдении обусловлены серьезными последствиями данной инфекции для здоровья и ее социальной значимостью. Научные разработки и практический опыт, изменение эпидемиологической обстановки в стране определяли эволюцию регламентирующих документов. Так, в инструкциях 1955 года впервые для лечения был предложен пенициллин. В следующих инструкциях 1963 года была исключена из схем лечения ртуть, с 1976 года – мышьяк [34; 35; 36]. Начиная с 1993 года, были отменены схемы комбинированного лечения препаратами пенициллина с тяжелыми металлами, впервые рекомендованы для использования дюрантные препараты пенициллина. В дальнейшем эволюция схем лечения шла по пути увеличения разовых и курсовых доз пенициллина, укорочения длительности курсов лечения, расширения сферы использования дюрантных препаратов пенициллина, что постепенно переводило больного сифилисом из специализированного стационара в амбулаторную дерматовенерологическую службу. Соответственно изменялись и условия наблюдения за пациентами после проведенного лечения. Так, в инструкции 1976 года, при минимальной

длительности лечения 3 месяца (при первичном серонегативном сифилисе) и максимальной - при позднем нейросифилисе и позднем висцеральном сифилисе - до 1 – 1,5 лет (хронически-перемежающийся метод) по окончании лечения больные сифилисом должны были находиться на клинико-серологическом контроле в течение следующих сроков: после лечения по поводу первичного серонегативного сифилиса - 2 года; по поводу сифилиса первичного серопозитивного, вторичного свежего, вторичного рецидивного, скрытого серопозитивного, третичного, врожденного и других поздних форм – 5 лет, пациентов с серорезистентностью необходимо было наблюдать не менее 10 лет. В качестве критерия излеченности было принято следующее: 1) качество проделанного лечения в соответствии с настоящими инструкциями; 2) данные клинического (кожные покровы, слизистые, внутренние органы, нервная система и органы чувств) и рентгенологического обследования; 3) результаты лабораторного (серологического и ликворологического) исследования. При снятии с учета ликворологическое исследование проводилось обязательно всем лицам, получившим лечение по поводу первичного серопозитивного, вторичного свежего и рецидивного, скрытого серопозитивного, третичного, нервного, висцерального, серорецидивного, серорезистентного и врожденного сифилиса [35]. В предыдущем документе от 1963 года ликворологическое исследование обязательно проводилось у всех начавших лечение по поводу вторичного рецидивного, «неведомого», «нервного», третичного, серорезистентного сифилиса (уровень заболеваемости в 1963 году был самый низкий в России в XX веке и составлял всего 2,4 случая на 100 000 населения) [80; 118].

Подобная настороженность относительно развития асимптомного нейросифилиса была обусловлена повышением частоты выявления поздних форм поражения нервной системы и внутренних органов в конце 60-х- начале 70-х годов [31]. В этот период ведущими кафедрами кожных и венерических болезней и НИИ дерматовенерологии СССР были накоплены уникальные данные о диагностике, способах лечения и диспансеризации больных различными формами сифилиса, в особенности, поздними формами. Пациентам, получавшим лечение в

условиях стационаров дерматовенерологического профиля, проводилось комплексное обследование специалистами (офтальмологи, неврологи, терапевты, отоларингологи), с использованием методов функциональной диагностики – ЭКГ, баллистокардиография, фонокардиография [111; 112]. Были определены показания к снятию с учета больных, закончивших лечение, показания для проведения дополнительного лечения, для снятия с учета пациентов с серорезистентностью, причем ликворологическое исследование рекомендовалось проводить всем без исключения пациентам при снятии с учета, но не ранее 2 лет от начала заболевания [8]. Большой вклад в понимание того, когда должны негативироваться серологические реакции после лечения сифилиса, внес М.В. Милич при изучении проблемы серорезистентности в период второй половины 70х - начала 80-х, при применявшемся тогда перманентном (непрерывном) методе лечения. Им была предложена схема оценки эффективности лечения по количеству месяцев, прошедших от начала лечения. Так, после полноценного лечения первичного серопозитивного сифилиса для негативации комплекса серологических реакций (КСР), в который входили РСК и осадочные реакции Кана и Закса-Витебского, должно проходить не более 5-5,5 месяцев (обычно длительнее сохраняется позитивность РСК с трепонемным антигеном в сравнении с кардиолипиновым). После лечения вторичного свежего сифилиса негативация КСР с липидным антигеном должна происходить через 7-8 месяцев. Для вторичного рецидивного и раннего скрытого сифилиса важна тенденция к негативации КСР в течение 10-11 месяцев. При отсутствии негативации в указанные сроки проводилось дополнительное лечение с использованием других препаратов и схем. В докладе на VII Всесоюзном Съезде дерматовенерологов в 1979 году А.А. Антоньев в соавторстве с М.В. Миличем и Н.Н.Трощинковой представили интересное наблюдение о частоте клинико-серологических рецидивов у больных ранними формами сифилиса и сроках их развития от начала лечения. Ими проработан архивный материал за 25 лет (1953-1977 г.г.) больницы им. В.Г. Короленко и стационаров КВД №1 и №19 г. Москвы. Статистическая обработка этого материала показала, что при применяемой в то время методике

лечения частота клинико-серологических рецидивов составила всего 0,33% случаев. Среди больных с рецидивами не было ни одного пациента, получавшего превентивное лечение, а 47% и 27% больных с рецидивами начали лечение на стадии вторичного рецидивного и скрытого раннего сифилиса соответственно. Максимальное количество рецидивов возникло в период до 3 лет от начала терапии. Согласно полученным данным, были изложены предложения по поводу сроков клинико-серологического контроля. Так, в частности, было рекомендовано наблюдать пациентов после лечения первичного серопозитивного и вторичного свежего сифилиса в течение 3 лет, после лечения вторичного рецидивного и раннего скрытого сифилиса – в течение 5 лет [6]. Этот дифференцированный подход был использован при разработке Инструкций по лечению больных сифилисом МЗ СССР от 27.08.81 года [82]. Успехи пенициллинотерапии, развитая сеть учреждений дерматовенерологического профиля, отлаженная оперативная и диспансерная работа привели к снижению заболеваемости сифилисом. В 80-е годы наступил период «благополучия». Уровень заболеваемости сифилисом в СССР в 1989 г. составлял всего 4,3 случая на 100 тыс. населения [87]. Пациенты с НС были крайне редки (по данным официальной статистики, не более 20 случаев в год по всем республикам страны) [51]. Низкие показатели общей заболеваемости сифилисом и соответственно крайне низкие показатели заболеваемости нейросифилисом в этот период привели к утрате настороженности врачей в отношении возможности поражения нервной системы, и из практики дерматовенерологов постепенно исчезла спинномозговая пункция. Последняя эпидемия ранних форм сифилиса 90-х годов XXв. в Российской Федерации привела к отдаленному увеличению заболеваемости нейросифилисом, особенно его поздними формами. На фоне эпидемии в РФ, рекомендация о проведении ликворологического исследования, например, больному со специфической алопецией или лейкодермой представляла не столько правило, сколько исключение [58]. Вышедшие в 1999 году методические рекомендации МЗ РФ регламентировали проведение ликворологического обследования при снятии с учета только больным нейросифилисом, остальным пациентам - по показаниям.

Клиническое обследование пациентов специалистами (терапевтом, невропатологом, офтальмологом, отоларингологом) также было рекомендовано проводить по показаниям, что постепенно привело к фактическому прекращению такого обследования. На практике в ЛПУ дерматовенерологического профиля в рамках клинико-серологического контроля проводилось практически только серологическое исследование крови с определенной кратностью, и после негативации нетрепонемных реакций пациенты снимались с учета. В появившихся коммерческих медицинских центрах после лечения не проводилось и этого. Сократились сроки клинико-серологического контроля: при первичном серонегативном сифилисе до 3-х месяцев; больным ранними формами сифилиса, имевшим до лечения положительные результаты КСР (РМП), было рекомендовано состоять на клинико-серологическом контроле до полной негативации КСР (РМП) и затем еще 6 месяцев, в течение которых проводилось 2 обследования; был узаконен трёхлетний срок клинико-серологического контроля для пациентов с серорезистентностью и с поздними формами: поздним висцеральным сифилисом, поздним нейросифилисом, скрытым поздним и неуточненным сифилисом. Методические рекомендации этого периода не поясняют порядок наблюдения за пациентами с отрицательными нетрепонемными реакциями на момент постановки диагноза и начала лечения, не определяют порядок наблюдения за пациентами с поздними формами сифилиса – объем обследования, кратность. При снятии с учёта таких больных подразумевается, конечно, клиническое обследование специалистами и ликворологический контроль, но становятся правилом отказы пациентов от пункции, о чём делаются отметки в амбулаторных историях болезни. Эти отказы скорее всего объясняются неуверенностью самого лечащего врача в целесообразности пункции. Можно отметить также формальный характер осмотра специалистами первичного звена при отсутствии жалоб у пациента. В некоторых странах бывшего СССР сохранился опыт проведения комплексного осмотра специалистами на базах районных КВД, что повышает качество выявления специфической патологии и удобнее для самих пациентов [38]. В

указанный период неоднократно проводились исследования, оценивающие результаты клинико-серологического контроля, преимущественно после лечения больных ранними формами сифилиса, акцентированные преимущественно на выбор предпочтительных методик лечения в зависимости от разной длительности заболевания [62; 63; 64].

Начиная с 2012 года на территории Российской Федерации в качестве регламентирующего документа, определяющего порядок обследования, лечения и диспансерного наблюдения за пациентами с сифилисом являются Федеральные клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Раздел, посвященный клинико-серологическому контролю и критериям снятия с учета в последнем издании этого документа за 2016 год, по существу дублирует все те же инструкции 1999 года [113].

1.3 Порядок КСК в отношении больных с серорезистентностью

После лечения по поводу ранних форм сифилиса, в сроки от 1 до 2 лет, в большинстве случаев происходит негативация НТТ. Однако, у 20 – 30% больных НТТ могут оставаться положительными. В этом случае констатируется серорезистентность и проводится дополнительное лечение, которое, как правило, не приводит к негативации НТТ [27; 62; 67; 83; 100]. После этого клинико-серологический контроль пролонгируется (индивидуально), но, в конце концов, при упорно сохраняющейся позитивности НТТ, пациенты после ликворологического обследования (от которого часть из них отказывается), и консультаций специалистов (невролога, офтальмолога, отоларинголога) снимаются с учёта и уходят из-под наблюдения [61]. Частота формирования серорезистентности в настоящее время - более 20% случаев, независимо от способа лечения [2; 27]. Эта категория пациентов подлежит особо внимательному наблюдению, так как вероятность асимптомного нейросифилиса в этом случае может колебаться от 20 до 65% [100; 115]. По литературным данным, значительная часть больных поздним нейросифилисом (от 24% до 32,4%) в прошлом получали лечение по поводу сифилиса [31; 32; 50; 60; 65; 104; 119]. Это повышает значимость СМП в настоящее время.

Изучая рекомендации по наблюдению пациентов с серорезистентностью за период с 1976 г. по настоящее время, мы видим, что в них произошли значительные изменения. В частности, Инструкциями от 1976 г. был предписан десятилетний срок наблюдения за этой категорией пациентов, и только после тщательного обследования (ликворологическое исследование, рентгенография грудной клетки, консультации невролога, терапевта, офтальмолога) и проведенного неоднократного дополнительного лечения различными методиками возможно было снятие с учета и прекращение наблюдения за больными. Подобной тактики старались придерживаться до наступления 90-х гг., когда требования претерпели коррекцию в сторону индивидуального принятия решения о снятии с учета, и на практике после проведения дополнительного лечения больные с серорезистентностью снимались с наблюдения на общих основаниях.

1.4 Специфические поражения нервной системы, выявляемые в процессе клинико-серологического контроля

На сегодняшний день именно исследование спинномозговой жидкости является основным критерием в диагностике нейросифилиса. Частота вовлечения нервной системы в специфический процесс зависит от давности инфицирования и составляет в среднем от 15% в первичном серопозитивном периоде до 57% случаев при раннем скрытом сифилисе [49; 92; 178; 180]. По различным данным, считается, что в первые 10 лет после противосифилитической терапии эволюция недиагностированного латентного НС в манифестный происходит у 20% больных [52]. При проведении СМП по поводу серорезистентности в период с 2001 по 2003 годы несколькими группами исследователей были диагностированы различные формы нейросифилиса у 21- 65,6% больных [115]. При этом в период с 1990 по 1997 годы, на фоне роста ранних манифестных форм сифилиса, выявлялись преимущественно ранние формы нейросифилиса: сифилитический менингит, ранний менинговаскулярный сифилис. В последующий период, с 2000 по 2008 год, на фоне роста доли больных поздним скрытым сифилисом, произошли изменения и в структуре нейросифилиса в сторону преобладания его поздних форм. Рост числа случаев позднего скрытого сифилиса явился

благоприятной почвой для формирования позднего асимптомного нейросифилиса. Так, за указанный период доля больных ранним и поздним нейросифилисом по отношению к общей заболеваемости сифилисом выросла с 0,1 до 0,6% и с 0,1 до 0,3% соответственно [94]. В 2011 году в РФ число случаев нейросифилиса достигло 987, причем большую часть из них (68,6%) составили поздние формы [69; 85]. Ежегодно этот показатель растет. Некоторые авторы считают, что реальная заболеваемость нейросифилисом значительно превышает статистические показатели, и недоучет происходит, в частности, из-за использования в стационарах некоторых регионов для скрининга нетрепонемных реакций. Имеют значение также недостаточное взаимодействие неврологов и психиатров с дерматовенерологами и сложности, возникающие на этапе статистического учета различных клинических форм заболевания [31]. Вовлечение нервной системы в специфический процесс может происходить у больных, получивших неадекватное противосифилитическое лечение, что чаще всего происходит при ошибочной диагностике раннего скрытого вместо позднего и неуточненного скрытого сифилиса, а также применении дюранных препаратов для лечения больных с давностью заболевания более 6 месяцев [72; 115]. Однако, в литературе имеются сообщения о случаях развития нейросифилиса через 3-6 лет у пациентов, лечившихся по поводу ранних форм сифилиса препаратами водорастворимого пенициллина [31]. В этом источнике обращает на себя внимание также, что из всего количества наблюдаемых пациентов с нейросифилисом 32,4 % получали ранее лечение по поводу различных форм сифилиса. При обследовании больных с впервые установленным диагнозом скрытого сифилиса после ликворологического исследования диагноз асимптомного нейросифилиса устанавливается в 25-30% случаев [40]. По данным С.Магга, после инфицирования ЦНС бледной трепонемой инфекционный процесс может развиваться в трех направлениях: элиминация возбудителя из ЦНС, транзиторный сифилитический менингит или стойкий сифилитический менингит [179]. При этом для сифилитической инфекции характерен волнообразный тип течения, что создает определенные трудности в диагностике:

«мерцающая» симптоматика затрудняет дифференциально-диагностический поиск [150].

Другой особенностью сифилитической инфекции является несоответствие выраженности воспалительного процесса в мозговых оболочках с клиническими проявлениями. В период гематогенной диссеминации инфекции, на стадии конца первичного и начала вторичного периода, когда мозговые оболочки реагируют генерализованным воспалением, сопровождающимся цитозом свыше 300 клеток в 1 мкл, клиническая картина в большинстве случаев соответствует асимптомному менингиту [69; 92]. Ранний нейросифилис всегда протекает с вовлечением не только оболочек мозга, но и сосудов. По мере увеличения длительности заболевания выраженность оболочечных реакций уменьшается, и начинают превалировать изменения со стороны сосудов. Этот период соответствует стадии рецидивного сифилиса. Морфологически воспаление носит экссудативный характер, постепенно вовлекая все слои стенки сосуда в инфильтративный процесс. Еще из исследований М. С. Маргулиса стало известно, что после инвазии возбудителя в нервную ткань возникает сенсibilизация мезенхимы, что в последующем ведет к развитию гиперергического воспаления мягких мозговых оболочек [77]. Дальнейшие изменения имеют черты аутоиммунного воспаления. По мере нарастания аллергического компонента, формируются типичные гранулемы, состоящие из лимфоцитов, плазматических, гигантских и эпителиоидных клеток с некрозом в центре [13; 25; 78]. Изменения продуктивного характера вокруг сосудистой стенки и пролиферация эндотелия внутри приводят к облитерации сосуда, а в дальнейшем к некрозу нервной ткани и участков оболочек мозга, что характеризует собой менингovasкулярный сифилис. Длительность этого периода может варьировать от 2 до 10 лет. Наступающий затем третичный период сифилиса характеризуется хроническим гуммоznым менингитом и эндартериитом, формированием гумм в нервной ткани. При исследовании ликвора в этот период выявляется повышенное количество белка, что свидетельствует о распаде нервной ткани. Развитию гуммоznого процесса в структурах головного и спинного мозга способствует местная

активизация бледных трепонем. Это, как правило, происходит при снижении защитных сил организма на фоне хронических интоксикаций (алкоголизм, наркомания), черепно-мозговых травм, тяжелых стрессов. В настоящее время растет число больных с гуммами головного и спинного мозга, развившимися на фоне ВИЧ-инфекции [138;148;155;175;176;183;201]. Поздний нейросифилис чаще всего развивается у пациентов, получивших неадекватное лечение по поводу ранних форм сифилиса [115]. За прошедшие десятилетия отмечается патоморфоз клинических проявлений при нейросифилисе, в сторону смягчения клинических проявлений при поздних формах – прогрессирующем параличе и спинной сухотке. В настоящее время наиболее распространенная форма нейросифилиса - это менингovasкулярный сифилис, характеризующийся сочетанием специфического васкулита и воспалительных лимфоцитарных инфильтратов в оболочках и ткани мозга. На его долю приходится от 10 до 54 % всех случаев заболевания [16; 52; 151]. Именно поэтому так необходима ранняя диагностика и проведение специфического лечения как можно в более ранние сроки, тем более что средний возраст больных с МВС составляет, по данным литературы, около 39 лет [15; 22; 30; 150].

Спинная сухотка и прогрессирующий паралич в классическом «развернутом» варианте диагностируются в настоящее время редко (4,7 и 2,4% случаев соответственно) [95]. Обращает на себя внимание, что в 2-3 раза чаще регистрируются переходные формы позднего нейросифилиса, так называемые претабес и препаралич [101]. Описаны в литературе также переходные формы в виде сочетания параплегии Эрба с атрофией зрительного нерва, более патогномичной для спинной сухотки [136]. Прогрессивный паралич развивается у 3-5% больных сифилисом и манифестирует через 10-15 лет после инфицирования [48; 98]. Патогенез дегенеративных изменений в веществе головного мозга при прогрессивном параличе до конца не установлен. Исследователями начала XX века высказано предположение об отдаленном влиянии бледной трепонемы, реализующемся через нарушение обмена липидов [1]. Заболевание чаще поражает мужчин в возрасте 35-40 лет, и характеризуется

постепенно нарастающей деменцией с маниакальными, депрессивно-ипохондрическими чертами и разнообразными неврологическими расстройствами в виде парезов, параличей, нарушений походки. Заболевание неуклонно прогрессирует и заканчивается летально через 3-5 лет от появления первых симптомов [12; 37; 121].

Для диагностики нейросифилиса используется постановка с ликвором нетрепонемного теста VDRL и одного или нескольких трепонемных тестов (РИФц, РПГА, ИФА). Клиническое исследование ликвора включает определение уровня белка, цитоза, с определением клеток, постановку глобулиновых реакций (Панди, Нонне-Апельта). Выявление положительного теста VDRL либо выявление положительного трепонемного теста в сочетании с повышенным показателем белка или цитоза свидетельствует о наличии нейросифилиса [68; 79; 93; 95; 109; 130; 179]. Необходимо учитывать, что при отрицательном результате VDRL вероятность активного нейросифилиса превышает 70% [56]. Описаны также клинические случаи поздних форм нейросифилиса при отрицательных результатах VDRL, РИФ и РИБТ в ликворе [158; 159]. Согласно действующему Приказу Минздрава России от 30.07.2001г. N 291, в настоящее время разработана тактика взаимодействия врачей дерматовенерологов, неврологов и других специалистов по диагностике и лечению больных нейросифилисом [89].

Рекомендуемые методы обследования:

- исследование ЦСЖ (цитоз, белок, VDRL, ИФА, РПГА, РИФц).
- МРТ головного и спинного мозга,
- вызванные потенциалы,
- ЭЭГ.

Основные критерии, определяющие прогноз при нейросифилисе:

- клиническая форма нейросифилиса;
- ранняя диагностика;
- раннее адекватное лечение;
- возраст больных.

В настоящее время в неврологии и офтальмологии, помимо перечисленных в регламенте, имеется арсенал методов диагностики поражения головного мозга (дуплексное сканирование сосудов головного мозга, оптическая когерентная томография (ОКТ), электрофизиологическое исследование глаз), характеризующихся высокой информативностью. Эти исследования неинвазивны, обладают высокой достоверностью и позволяют выявить признаки поражения нервной системы при НС даже в случае асимптомного течения заболевания. Это особенно актуально для пациентов со скрытыми формами сифилиса, при отсутствии неврологических нарушений. О мезенхимально-сосудистой реакции в нервной системе может свидетельствовать изменение скорости кровотока в средней мозговой артерии по данным дуплексного сканирования. Это может являться показанием для проведения люмбальной пункции, при сочетании с положительными серологическими тестами. Дуплексное сканирование может применяться как скрининговый ранний метод диагностики НС, так как позволяет с высокой долей вероятности подтвердить или опровергнуть признаки васкулопатии, церебральных гемодинамических изменений, характерных для НС.

Для оценки состояния центральной нервной системы и функции зрительного нерва у пациентов с неуточненной и скрытой формой сифилиса может быть использована также методика анализа топографии ДЗН с помощью оптической когерентной томографии, регистрации паттерна электроретинограммы (ЭРГ). ОКТ значительно превышает разрешающую способность таких методов визуализации, как УЗИ, МРТ и КТ, и позволяет визуализировать структуру ткани глаза (сетчатку, роговицу, радужку, хрусталик, угол передней камеры). В многочисленных исследованиях выявлена взаимосвязь между выраженностью дегенеративного процесса в нервной ткани головного мозга и толщиной слоя нервных волокон сетчатки глаза. Выявление с помощью ОКТ уменьшения толщины слоя нервных клеток сетчатки свидетельствует о процессе демиелинизации структур головного мозга [127; 145; 146].

В последнее десятилетие появляются сообщения об исследованиях биохимических маркеров поражения нервной системы, изучении

жидкокристаллических структур (сферолитов) ликвора, позволяющих делать выводы о поражении нервной ткани [29; 53; 76; 107; 116].

Манифестация сифилитической инфекции в структурах глаза может протекать остро на фоне ранних стадий (вторичного и раннего скрытого сифилиса) или замедленно, вяло, что характерно для позднего сифилиса. Начиная с вторичного периода, воспаление может захватывать все структуры глаза и быть изолированным проявлением сифилиса. Несвоевременная диагностика и лечение глазных проявлений сифилиса могут привести к необратимой потере зрения.

Самая частая манифестация – увеит (до 2,5% всех увеитов в практике офтальмологов, и у 4,6% пациентов с вторичным сифилисом), который сопровождается прогрессирующим снижением зрения вначале на один глаз, затем постепенно может вовлекаться другой, приводя к полной слепоте [68; 97; 128; 189]. Сифилитическое воспаление структур глаза необходимо дифференцировать с токсоплазмозом, гранулематозом Вегенера, саркоидозом и туберкулезом [128; 157; 199; 200]. Воспалительный процесс, начавшись в передних отделах глаза, постепенно может переходить на задние сегменты с развитием витриита, хориоретинита, пигментной ретинопатии, некроза и отслойки сетчатки [164; 170]. Гистологически – это облитерирующий артериит сосудов мелкого калибра – артериол - с возникновением ишемии в сосудистой оболочке глаза, а также изменений пигментного эпителия сетчатки, тромбозов мелких венул, с последующей отслойкой сетчатки [68]. Только своевременно начатое лечение может способствовать благоприятному исходу заболевания [8]. В литературе есть данные, согласно которым от 9 до 51% пациентов с нейросифилисом имеют глазные проявления [186]. В недавнем исследовании, 7.9% больных сифилисом сообщили о появлении визуальных нарушений или нарушений слуха; из них у 44% были изменения спинномозговой жидкости, характерные для нейросифилиса [143]. В зарубежных стандартах 2015 года указывается, что «сифилитический увеит или другие глазные проявления (например, нейроретинит и неврит зрительного нерва) могут быть связаны с нейросифилисом. Исследование СМЖ должно быть выполнено во всех случаях поражения глаз при сифилисе, даже в

отсутствие отклонений при клиническом неврологическом осмотре. Лечение сифилиса глаз должно осуществляться в сотрудничестве с офтальмологом. Для лечения нейросифилиса и сифилиса глаз рекомендуется до 24 миллионов ЕД внутривенно вводимого водного раствора пенициллина G в день в течение 10-14 дней. Кроме того, хотя исследование СМЖ рекомендуется, это не должно задерживать начала лечения» [157, 210]. Аналогичные положения содержатся и в российских «Федеральных рекомендациях по диагностике и лечению больных сифилисом» [45]. В 2015 году в США на фоне роста зарегистрированных случаев сифилиса глаз, исследователи выразили обеспокоенность по поводу появления окулотропного штамма бледной трепонемы. Проведенное молекулярное типирование образцов крови, сыворотки, спинномозговой жидкости, слезной жидкости у пациентов с сифилитическим поражением глаз не выявило особого штамма, способного вызывать специфическое воспаление, однако и не опровергло эту гипотезу [186]. Большинство исследований по сифилису глаз из США, Великобритании, Франции и других стран Западной Европы, посвящено росту заболеваемости сифилисом среди мужчин, особенно молодых мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами (МСМ), а также особенностям течения сифилиса в сочетании с ВИЧ-инфекцией [182]. Офтальмосифилис ассоциирован с ВИЧ-инфекцией в 80% случаев [189]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и нейросифилисом поражение глаз зачастую является единственным маркером этих инфекций [172; 173]. Коинфекция сифилиса и ВИЧ ускоряет прогрессирование воспалительных изменений глаз и естественное течение сифилиса, утяжеляет течение и способствует торпидности к проводимой терапии [134; 176]. В статье Lukehart S.A. сообщается, что у пациентов с сочетанием ранних форм сифилиса и ВИЧ-инфекции проведенная специфическая терапия бензатинбензилпенициллином в обычных дозировках не привела к санации СМЖ (исследование проводилось путем заражения кроликов спинномозговой жидкостью пациентов) [180].

Особого внимания заслуживают случаи врожденной инфекции, которые могут протекать бессимптомно у 50% больных, а также случаи неадекватно

леченных различных форм приобретенного сифилиса. В этих случаях выявленные поражения глаз при сочетании с положительными трепонемными тестами должны трактоваться в пользу специфического участия и подвергаться лечению в соответствии со стандартами лечения [207]. Каждый пациент с воспалительными изменениями глаз должен быть обследован на сифилис [204].

Болгарские исследователи опубликовали интересный клинический случай позднего сифилиса с сочетанием гумм кожи туловища, поражения нервной системы и одностороннего неврита зрительного нерва, развившихся спустя 36 лет после лечения первичного сифилиса пенициллином [140].

В наблюдении за пациентами, получившими лечение по поводу сифилиса, очень важно учитывать, что при наличии симптоматики со стороны органа зрения ранние формы сифилиса глаз сопровождаются резко положительными реакциями РПР и РПГА. Титры серологических тестов могут колебаться в РПР (VDRL) в пределах 1:16 – 1:128, в РПГА 1: 1280–1:20480. При поздних формах (атрофия зрительного нерва) РПР (ВДРЛ) могут быть отрицательными и должны обязательно дублироваться трепонемными тестами - РПГА или ИФА, с количественными вариантами их постановки [145; 189; 197; 209].

Сифилис также лежит в основе таких манифестаций, как внезапное снижение слуха (сенсоневральное снижение слуха), головокружение и шум в ушах. Внезапное снижение слуха может быть односторонним или двусторонним, и это характерно для раннего сифилиса. Для позднего сифилиса характерно постепенное снижение слуха или вестибулярные нарушения. Бледная трепонема может повреждать все структуры внутреннего уха, включая даже височную кость [103; 123; 204]. Одним из патогномичных симптомов ранних стадий нейросифилиса служит костно-воздушная диссоциация (снижение костной проводимости при сохранении воздушной). Это явление характеризует специфическое поражение слухового нерва при базальном менингите. При других заболеваниях уха, таких, как отосклероз, происходит снижение и костной, и воздушной проводимости [8].

По современным литературным данным, при развитии асимптомного нейросифилиса у пациентов всегда наблюдаются положительные нетрепонемные тесты и резко положительные трепонемные тесты, что в свою очередь должно указывать специалистам на необходимость дообследования пациентов с серорезистентностью [171; 211]. Сочетанное поражение сердца и аорты у пациентов с нейросифилисом наблюдается в 25-30% случаев [105; 190]. Это необходимо учитывать при выборе метода лечения пациентов с нейросифилисом [169].

1.5 Специфическая патология сердечно-сосудистой системы,

которая может быть выявлена при клинико-серологическом контроле

При формировании изолированных висцеральных поражений (прежде всего - кардиоваскулярного сифилиса) нетрепонемные реакции могут быть отрицательными, что зачастую воспринимается врачами дерматовенерологами как картина леченного сифилиса, и это затрудняет своевременную диагностику [43]. По данным таких авторов, как К.Р. Аствацатуров, П.С. Григорьев, отрицательные серологические реакции возможны у 25-30% больных с третичными проявлениями сифилиса [8]. По современным источникам литературы, поздние формы сифилиса выявляются только при постановке трепонемных тестов ИФА и РПГА, отрицательные НТТ наблюдаются в 65,7% случаев [70]. Обращает на себя внимание, что столь серьезная патология может протекать при жизни больного на фоне отрицательных нетрепонемных реакций, что приводит к запоздалой диагностике и несвоевременному специфическому лечению [82]. По данным зарубежных авторов, в случае вовлечения сердечно-сосудистой системы в воспалительный процесс положительные результаты НТТ (ВДРЛ, РПР) отмечаются у 70-75% пациентов, ТТ - (РПГА, РИФ) положительны в 94-95% случаев [126].

Проанализировать течение сифилиса в доантибиотическую эру можно на непреднамеренном эксперименте, проведенном дерматологом Воеск С. в клинике

Норвегии в 1891-1910 гг., когда группа больных с ранними формами сифилиса была оставлена без лечения. Естественное течение сифилиса было оценено спустя 25 лет. Эксперимент показал, что в третичную стадию сифилис переходил у 35% больных, из них кожные поражения имели около 15% пациентов. Кардиоваскулярный сифилис и нейросифилис развивались в среднем через 15 лет после заражения у 13% и 16% больных соответственно. «Доброкачественный» скрытый поздний сифилис диагностирован у 14-16% пациентов. 90% пациентов умерли от причин, не связанных с сифилисом [141]. С началом применения антибиотиков течение сифилиса приобрело более благоприятный характер.

В изучении прогноза при сифилисе огромное значение имеют результаты аутопсий, которые позволяют объективно оценить характер и степень выраженности специфической патологии в тканях организма. Миличем М.В., а в предшествующий период Липмановичем А.С. был изучен материал результатов аутопсий по крупнейшим прозектурам Москвы за 40-летний период (с 1933 по 1956г.г. - Липманович А.С., с 1957 по 1972г.г. - Милич М.В.). Эти данные сравнивались с аналогичными показателями, полученными до 1930 г. Было обнаружено, что на протяжении 20-го столетия отмечается уменьшение тяжести поздних форм, что было связано с применением антибиотиков с начала 40-х годов [59; 81; 82]. Тем не менее, среди форм висцерального сифилиса ведущее место по-прежнему занимает поражение сердечно-сосудистой системы, в частности, сифилитический аортит, осложнение которого в виде аневризмы аорты может привести к летальному исходу. Без лечения смертность в течение 1 года достигает 80% вследствие быстрого роста аневризм с последующим разрывом [126]. В литературе всё чаще встречаются данные о диагностированных манифестных поздних формах в виде инфаркта миокарда на фоне сифилитического коронарита; стойких аритмий - после перенесенного гуммозного миокардита. Произошедший в последнее десятилетие патоморфоз заболевания, связанный с увеличением доли скрытых форм, должен подталкивать специалистов к усилению настороженности в отношении висцерального сифилиса, при котором до 90% поражений приходится на сердечно-сосудистую систему [10; 20]. При ранних

формах сифилиса кардиоваскулярная патология занимает до 80% [10; 66; 106], и изменения носят функциональный характер, с развитием аритмий на фоне инфекционного миокардита, стенокардитических болей, связанных с коронариитом [20;84]. Среди поздних сосудистых поражений первое место занимает патология аорты, с формированием сифилитического аортита и его осложнений, в виде недостаточности аортального клапана, аневризмы аорты или стеноза устьев коронарных артерий [21; 139; 177]. Исторически еще с середины XVIII века стали появляться сообщения о поражении сердечно-сосудистой системы при сифилисе (Морганьи в 1761 г, Рикор в 1845 г.) [23]. Патоморфологи описывали характерные специфические изменения – генерализованный васкулит, аортит, осложненный недостаточностью аорты или специфическим коронариитом, гуммозный миокардит. Патоморфологически картина васкулита выглядит следующим образом: из адвентиции аорты мелкие сосуды проникают в среднюю её оболочку, происходит их разрастание, формирование воспалительных инфильтратов, состоящих из лимфоцитов и плазматических клеток. Из-за облитерации *vasa vasorum* могут возникать участки некроза в мышечном слое сосуда с замещением этих участков рубцовой тканью. В воспалительный процесс вовлекается, как правило, и интима, что приводит к ее склерозу в виде рубцовых втяжений, которые макроскопически напоминают шагреновую кожу. В процессе стенозирования устьев коронарных артерий нарастает ишемия участков миокарда, с развитием инфаркта миокарда различных локализаций [203]. В зарубежной литературе есть также сообщение об аневризматическом расширении коронарных артерий без обструкции, на фоне которого сформировалась гипертрофическая кардиомиопатия и рецидивировали инфаркты миокарда [160; 195].

В первой половине XX века известный отечественный клиницист П.С. Григорьев, занимавшийся экспериментальным сифилисом, описал деструкцию мышечных волокон под воздействием «сифилитического яда», причем было доказано, что вовлечение в процесс сосудов и сердечной мышцы происходит уже в ранний период сифилиса [18,19]. Поражение интерстициальной ткани и мышечных волокон на ранних стадиях сифилиса носит токсико-аллергический

характер, а также объясняется прямым воздействием возбудителя на ткани [166]. Особенностью бледной трепонемы является способность проникать через неповрежденные соединения между эндотелиальными клетками сосудистой стенки [206]. В активном распространении бледной трепонемы играет роль мукополисахаридаза [167]. Характерным для поражения сердечно-сосудистой системы при сифилисе является поражение аорты в восходящем отделе, причем восходящий отдел вовлекается в 36% случаев, дуга аорты в 34%, проксимальный нисходящий отдел в 25%, дистальный нисходящий в 5%. В процессе воспаления в сосудистой стенке и створках аортального клапана может формироваться недостаточность аортального клапана, аневризма восходящей аорты или сужение устьев коронарных артерий [168; 192; 194; 196; 208]. Этот процесс обычно происходит в течение 10-25 лет после заражения [20; 21; 126; 142; 149]. Среди всех больных терапевтического профиля пациенты с сифилитическими поражениями сердечно-сосудистой системы регистрируются в 0,96% случаев, но прижизненный диагноз устанавливается только у 10% больных [105]. Встречается сифилитический аортит преимущественно у лиц в возрасте 40-60 лет, получивших ранее неадекватное лечение по поводу различных форм сифилиса либо вообще не леченных [21; 43; 111; 112].

Большой вклад в изучение поражений сердечно-сосудистой системы был внесен исследователями Киевского и Харьковского университетов, на базе которых использовались различные функциональные методы диагностики: электрокардиография, фонокардиография, вазокардиография, изучение скорости пульсовой волны, баллистокардиография [21]. Основные работы, посвященные изучению клиники и диагностики сердечной патологии у больных сифилисом, приходится на период 1960-1973 гг. В этот период в практической деятельности кардиологов не использовался ультразвуковой метод, а имеющиеся в арсенале методики были недостаточно информативны. Тем не менее, и в настоящее время, с современными методами визуальной диагностики, специфические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы остаются плохо изученными. Широко применяемые в современной кардиологии эхокардиография,

доплерэхокардиография позволяют визуализировать изменения структуры сердца и аорты. Однако исследований, посвященных именно специфическим изменениям при сифилисе, крайне мало [5; 10; 106]. Также редкими являются исследования специфических изменений миокарда с использованием современных функциональных методов (электрокардиография, реокардиография) [7;9;10;42;117]. При электрокардиографическом исследовании, уже начиная с первичного серопозитивного периода, у 21,3% больных регистрируются признаки перегрузки левого предсердия и увеличение электрической систолы, при вторичном и раннем скрытом сифилисе у 15,6% увеличение электрической систолы, признаки перегрузки левого желудочка у 58,2% больных, у 100% - нарушение проводимости [23; 29]. При исследовании скорости пульсовой волны, начиная с первичного серопозитивного периода, у лиц молодого возраста регистрируется увеличение скорости в 91,8% случаев вовлечения корня аорты и 80% - аортального кольца. Эти изменения, как правило, носят функциональный характер и разрешаются после проведения специфической терапии. Однако, по мнению ряда авторов [86], может иметь место выживание бледных трепонем в местах, труднодоступных для антибиотиков, каким является восходящий отдел аорты. Это в дальнейшем может приводить к формированию поздних форм кардиоваскулярного сифилиса со стойким нарушением функции органа и инвалидностью. Известно, что при позднем кардиоваскулярном сифилисе с развившимися осложнениями полного излечения добиться не удастся, и критерием успешности лечения является приостановление прогрессирования течения заболевания. Для оценки динамики хронического воспалительного процесса в органе очень важны периодичность и объем клинических исследований. Особенно это важно для пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства.

В настоящее время для диагностики специфических изменений сердца используются следующие методы диагностики:

- рентгенография (прямая и левая боковая проекции);

- рентгеноконтрастная аортография, позволяющая выявить регургитацию крови из аорты в левый желудочек;
- эхокардиография, доплер – ЭхоКГ;
- магнитно-резонансная и контрастная компьютерная томография (КТ);
- контрастная рентгеновская и КТ-коронарография (для диагностики стеноза устьев коронарных артерий) [47].

Авторами, проводившими исследования показателей динамических изменений сердечно-сосудистой системы, в частности, увеличения или уменьшения внутреннего и наружного диаметра аорты в процессе специфической терапии, увеличения толщины стенки аорты в надклапанном пространстве, изменений электрокардиограммы в виде деформации ритма, изменения зубца Т (гипоксия субэпикардальных отделов задней стенки левого желудочка, замедление атриовентрикулярной проводимости) и данных биохимических показателей повреждения сосудистого эндотелия в процессе лечения различных форм сифилиса, выявлено, что наружный диаметр восходящего отдела и толщина стенки аорты после специфической терапии у больных, а также биохимические показатели не достигают показателей здоровых пациентов. При этом в исследуемой группе были больные как ранними, так и поздними формами сифилиса в равных соотношениях. Был сделан вывод, что пациентам с указанными выше изменениями необходимо в дальнейшем обязательно наблюдаться кардиологом ежегодно, даже после окончания клинико-серологического контроля по сифилису [91; 106; 154].

Магарышкина О.В. (1988) при обследовании пациентов, перенесших в прошлом сифилис и прошедших клинико-серологический контроль, выявила, что у 23,6% из них в дальнейшем развились заболевания сердечно-сосудистой системы неспецифической этиологии, и у 50-60% больных летальный исход наступил в результате заболеваний сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз аорты, стенокардия, гипертоническая болезнь), несмотря на то, что возраст погибших приходился на 40-50 лет [73].

Такие факторы, как рост миграции населения (не только в странах бывшего СССР, но и в ЕС и США), увеличение количества людей, употребляющих психоактивные вещества и применяющих рискованные сексуальные практики, приводят к росту заболеваемости ВИЧ-инфекцией. На этом фоне создаются предпосылки для развития манифестного третичного сифилиса, гуммозных поражений головного и спинного мозга, сифилитических аневризм аорты [155; 175; 183]. Кроме иммуносупрессии, возникающей на фоне ВИЧ-инфекции, развитию манифестных форм способствует алкоголизм, увлечение нетрадиционными методами лечения и недоступность адекватной медицинской помощи. Главной причиной развития поздних форм является отсутствие или недостаточность лечения на ранних этапах заболевания [46]. Среди больных третичным сифилисом только 1,6% получали ранее полноценное противосифилитическое лечение [28]. Учитывая, что после эпидемии заразных форм сифилиса в России прошло 15-20 лет, следует ожидать появления больных, заразившихся в период эпидемии, не лечившихся или лечившихся неадекватно, и имеющих в настоящее время проявления третичного сифилиса. В литературе последних десятилетий мы встречаем описания подобных случаев [14; 28; 46; 48; 73; 202]. Гуммозный сифилис может поражать молодых 30-летних мужчин и женщин, социально адаптированных, физически крепких, без сочетанного инфицирования ВИЧ [122; 132]. В литературе есть указания, что срок для развития гуммозного сифилиса может быть от 1 до 46 лет после инфицирования [156]. Поэтому так актуальны в настоящее время скрининговые программы для выявления новых случаев заражения и длительное клинико-серологическое наблюдение, способное подтвердить успешность терапии ранних форм сифилиса.

1.6 Лабораторная диагностика, проводимая в рамках клинико-серологического контроля

Согласно современным «Федеральным клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов по ведению больных сифилисом»

2015г., установлены следующие требования к результатам лечения (серологические критерии эффективности терапии сифилиса):

1. Негативация неспецифических серологических реакций – РМП (РПР, VDRL) – или снижение титра антител в 4 и более раз (на 2 разведения сыворотки) в течение 12 месяцев после окончания специфической терапии по поводу ранних форм сифилиса;

2. Негативация РИБТ (обычно не ранее, чем через 2-3 года после окончания лечения);

Негативация РИФ, ИФА, РПГА наблюдается исключительно редко. Сохранение положительных РИФ, ИФА и РПГА при отрицательных НТТ у человека, перенесшего сифилис, не рассматривается как неудача терапии [2; 12; 110; 113; 173].

Как известно, в процессе формирования иммунного ответа на внедрение в организм бледной трепонемы активированные возбудителем Т-хелперы запускают дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, и те в свою очередь образуют антитела против более 20 антигенов трепонем. Наиболее важными при этом являются антитела к протеиновым и липопротеиновым антигенам оболочки возбудителя. Протеиновые антигены вызывают образование трепонемоспецифических иммуноглобулинов класса М и G. В ответ на липопротеиновые антигены образуются антитела к кардиолипину (реагины), не являющиеся трепонемоспецифическими, так как липопротеиновые антигены содержатся в структуре клеток человека. Именно их и выявляют все современные НТТ на сифилис. В составе комплексного липидного АГ содержится кардиолипин, лецитин и холестерол. В основе всех нетрепонемных тестов лежит использование кардиолипинового антигена. Кардиолипин - это фосфолипид, который присутствует в структуре клеточных мембран. В реакциях с кардиолипиновым антигеном выявляются антитела к фосфолипидам всего организма. В процессе жизнедеятельности *T. pallidum* выделяет метаболиты, которые приводят к разрушению инфицированных ею тканей, в результате повреждения клеток митохондрии высвобождают мембранные фосфолипиды, и в

ответ на это образуются специфические антитела - реакины. Помимо этого, сама бледная трепонема имеет специфическое антигенное строение. Липидные антигены составляют 30% сухой массы клетки трепонемы [26; 96; 153]. Строение липидных антигенов трепонемы и веществ липидной природы, появляющихся в результате разрушения ею клеток тканей, очень похожи. При инфицировании бледной трепонемой реакины определяются на 5-6 неделе от момента заражения и сохраняются в течение 1-1.5 лет. По мере увеличения длительности заболевания их титр снижается, и при поздних формах сифилиса кардиолипиновые антитела могут исчезать и без проведения специфической терапии. Некоторые исследователи связывают это с нахождением трепонем в виде цист, L-форм, с уменьшением количества циркулирующих трепонем в организме. При этом, если при первичном и вторичном сифилисе после полноценной терапии негитивация кардиолипиновых тестов наступает в течение 1,5-2 лет, у больных с ранним скрытым сифилисом эти сроки могут неопределенно удлиняться, а при поздних формах сифилиса нетрепонемные тесты остаются положительными десятки лет или пожизненно, а также могут негитивироваться самостоятельно и без лечения. На момент установления диагноза поздней формы сифилиса они могут быть отрицательными, поэтому в плане клинико-серологического наблюдения за такими пациентами могут возникать трудности [44; 62; 80; 86; 187; 188]. При поздних формах сифилиса небольшое количество бледных трепонем в тканях постепенно теряет свои антигенные свойства, и происходит постепенная активизация клеточного иммунитета. При этом снижается гуморальный иммунитет, уменьшается количество специфических антител. Это сопровождается уменьшением позитивности серологических тестов, в первую очередь нетрепонемных. По данным современных исследований, ведущую роль в постановке диагноза позднего скрытого сифилиса играют сейчас специфические трепонемные реакции (ИФА, РПГА, РИФ), а МРП и РПР у 30-90% пациентов отрицательны [41;70].

Липидные серологические реакции включают:

- микрореакции на стекле с липидными антигенами – экспресс-метод диагностики (микрореакции преципитации – МПП, VDRL, RPR);
- реакцию связывания комплемента (РСК) с липидными антигенами – реакция Вассермана (в приказе МЗ РФ №87 от 26.03.2001 после 2006 года была заменена на микрофлокуляционные тесты, в настоящее время почти не применяется);
- осадочные реакции (реакция преципитации Кана, цитохолевая реакция Закса-Витебского и др.) (отсутствуют в приказе МЗ РФ №87 от 26.03.2001, в настоящее время не применяются);

Из многих серологических реакций в СССР долгие годы использовались три реакции: реакция связывания комплемента (РСК) с липидным (Вассермановским) антигеном и две осадочные – реакция Кана и реакция Закса-Витебского (цитохолевая) [57]. Они назывались комплексом серологических реакций (КСР), и их комплексное использование способствовало получению более надежных ответов при исследовании крови на сифилис. Невысокая специфичность этих реакций подтолкнула к включению в комплекс РСК с трепонемным и кардиолипидным антигеном. По мере развития диагностических возможностей, после открытия трепонемоспецифических реакций: РИФ с модификациями, ИФА к IgG и IgM, РПГА, РИБТ, осадочные реакции и РСК прекратили свое существование.

В настоящее время чаще всего во всем мире используется тест RPR, при постановке которого (как и TRUST) образуются визуально различимые хлопья преципитата и, в отличие от микрофлокуляционных тестов VDRL и USR, не требуется использования микроскопа для считывания результата. В российских рекомендациях предложена реакция микропреципитации (МПП) с плазмой и инактивированной сывороткой (аналог VDRL) [44; 108].

Микрореакция преципитации (МПП) имеет различные обозначения: VDRL-реакция (преципитации со стандартизованным антигеном, содержащим кардиолипин, холестерин и лецитин, разработанным в Venereal Disease Research Laboratory) с инактивированной сывороткой крови и с ликвором; RPR (rapid plasma reagin – быстрый плазмареагиновый тест или быстрый тест на реакины

плазмы) - реакция с непрогретой сывороткой или плазмой крови – самый стандартизованный нетрепонемный тест как по стандартности постановки на карточках, так и по стандартизации антигена на основе антигена VDRL с добавлением мелкодисперсных частиц угля для лучшей визуализации преципитата; USR (unheated serum reagin) – реакция с активной непрогретой сывороткой крови – аналог RPR- теста, но только для сыворотки [57]. Метод основан на образовании преципитата при добавлении к плазме или сыворотке больного сифилисом эмульсии кардиолипинового антигена. Контролем служат заведомо отрицательные и положительные сыворотки. Существует возможность количественной постановки метода, основанной на разведении сыворотки больного. При этом учитывается титр – последнее разведение, где обнаруживается преципитат. Данный метод широко используется как скрининговый ввиду низкой себестоимости, а также, поскольку после лечения первыми негативируются неспецифические серологические тесты, применяется в качестве критерия эффективности лечения ранних форм сифилиса.

Трепонемные реакции в зависимости от стадии заболевания имеют чувствительность от 84 до 100% и специфичность от 96 до 100% [44; 102; 108; 125; 129; 135; 136]. Согласно современным рекомендациям, трепонемные тесты используют для подтверждения диагноза при положительных неспецифических (нетрепонемных) тестах и для проведения скрининга в таких группах населения, как пациенты кардиологических, офтальмологических, неврологических, психиатрических стационаров, беременные, доноры, ВИЧ-инфицированные [165; 197]. Наиболее широко во всем мире сегодня распространена РПГА и ее модификации [132]. Несмотря на то, что это не автоматизированный метод, и есть возможность некоторой субъективности при чтении результатов, тем не менее, это самый чувствительный, недорогой, простой технически метод, который может использоваться повсеместно. Суть этой реакции в соединении эритроцитов, на которых адсорбированы антигены бледной трепонемы (патогенный штамм Никольса), с сывороткой крови больного, содержащей специфические антитела - агглютинины. В результате происходит склеивание и выпадение в осадок

эритроцитов – гемагглютинация. Существует возможность постановки этой реакции в количественном варианте. Реакция оценивается в виде плюсов, при максимальном количестве плюсов возможно определение титра – наибольшее разведение сыворотки больного, дающее положительный результат. Этот метод в количественной постановке, при отрицательных результатах нетрепонемных реакций, можно также использовать после лечения сифилиса для оценки эффективности терапии. Чувствительность метода 99,4%. Реакция может использоваться при массовом скрининг-тестировании. Отличается высокой чувствительностью при поздних и скрытых формах сифилиса [44; 57; 113].

Иммуноферментный анализ (ИФА, ELISA) основан на определении специфических антител класса IgM и IgG и их суммарного варианта в сыворотке больного. Используется рекомбинантный антиген, нанесенный на твердофазный носитель (лунки планшета), при добавлении конъюгата, меченного пероксидазой; в случае положительного результата происходит ферментная реакция, окрашивающая среду, результат окрашивания регистрирует спектрофотометр. Метод позволяет осуществлять количественный вариант постановки, с подсчетом коэффициента позитивности. ИФА очень полезен для массового скрининга, поскольку позволяет произвести автоматизированную постановку реакций и учет большого количества проб (одновременно 96-192 пробы) [123; 124]. За счет возможности обнаружения IgM этот метод информативен для выявления ранних форм сифилиса, раннего врожденного сифилиса. Используется также при исследовании ликвора, что очень важно для диагностики нейросифилиса. ИФА может использоваться в процессе клинико-серологического наблюдения за больными и для оценки результатов лечения по изменению значений коэффициентов позитивности. Чувствительность этого метода 98-100%, специфичность 96-99,9%. Как вариант ИФА, в настоящее время используется иммуноблот, который позволяет выявлять специфические IgM и IgG к четырем антигенам бледной трепонемы с различной молекулярной массой [147; 162; 163]. В России и за рубежом этот тест применяется при несовпадении результатов нетрепонемного и трепонемного тестов [191; 192]. Тест имеет высокую

себестоимость и трудоемкость в постановке. Реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ) и реакция иммунофлуоресценции (РИФ), в модификациях РИФ-абс и РИФ-200, показаны при дифференциальной диагностике скрытых форм сифилиса и ложноположительных реакций. Они включены как дополнительные исследования в «Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом», при наличии лаборатории и с частотой 1 раз в год. Широта применения этих реакций, особенно РИБТ, в последние годы существенно снизилась из-за их высокой стоимости и трудоёмкости. Постановка этих реакций в настоящее время производится только в крупных специализированных лабораториях, в основном в научных целях. Таким образом, для проведения клинико-серологического контроля после лечения больных сифилисом чаще всего используются РПР (РМП), ИФА и РПГА, количественные варианты которых позволяют косвенно оценивать динамику состояния больного.

ГЛАВА 2. АНАЛИЗ КАЧЕСТВА КЛИНИКО-СЕРОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СИФИЛИСОМ

В последние годы, на фоне снижения общей заболеваемости сифилисом в Российской Федерации, отмечается изменение её структуры в сторону увеличения доли скрытых и поздних форм [54], среди которых все более заметным становится рост нейро- и висцерального сифилиса с клиническими проявлениями. Аналогичная тенденция прослеживается и в регионах, в частности, в Московской области. Так, в 1999 году в Московской области случаи скрытого позднего и неуточнённого сифилиса были единичными, а в 2015 году доля этих форм составила уже 71,4%. С каждым годом увеличивается число больных поздними манифестными формами заболевания: так, в 2015г. зарегистрирован впервые 81 случай позднего нейросифилиса (в 2002г. – 0), позднего кардиоваскулярного – 131 (в 2002 таковых не было). Изменение структуры заболеваемости сифилисом в Московской области отражено на рисунке 1.

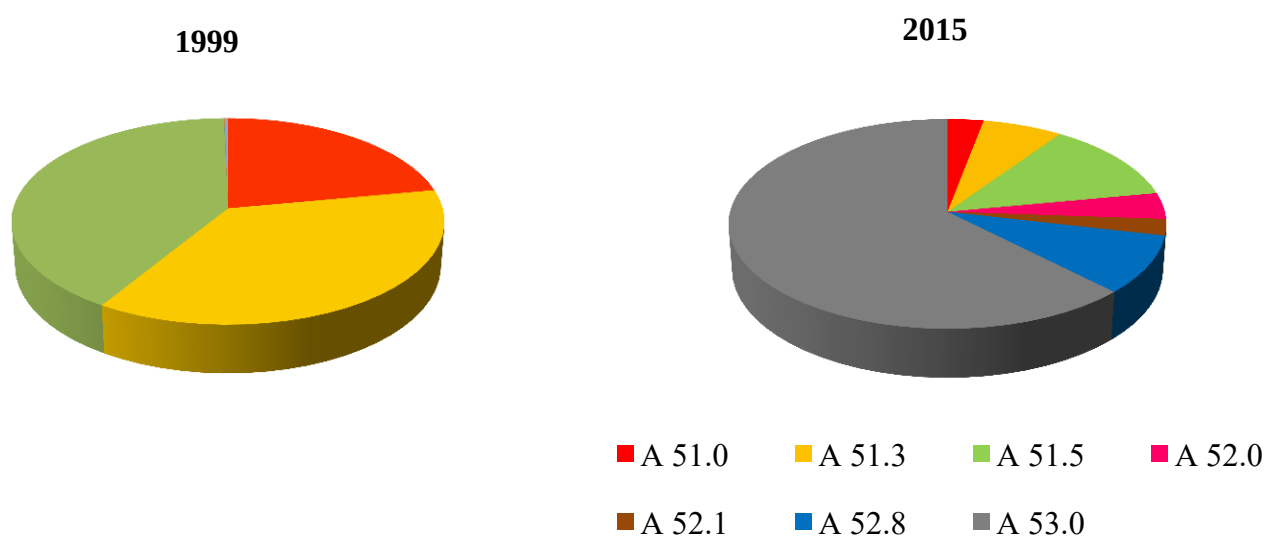


Рисунок 1. Изменение структуры заболеваемости сифилисом в Московской области (1999 - 2015 г.г.).

По литературным данным, значительная часть больных поздним нейросифилисом (от 24% до 32,4%) в прошлом получали лечение по поводу сифилиса [31,119]. Сходные наблюдения имеются и в отношении больных поздним кардиоваскулярным сифилисом: в 37,2% случаев в анамнезе подобных больных отмечено лечение по поводу различных форм сифилиса [43]. При появлении неврологических или кардиологических расстройств пациенты наблюдаются у терапевтов, неврологов и кардиологов, которые не связывают перенесенную в прошлом сифилитическую инфекцию с симптомами нынешнего соматического заболевания. Названные специалисты, а зачастую и дерматовенерологи, расценивают серопозитивность у этих больных как скрытый сифилис, существующий параллельно с кардиологической/неврологической патологией неспецифического характера. Это делает актуальным вопрос о качестве клинико-серологического контроля после проведенного лечения, критериях излеченности и критериях снятия пациентов с учета, особенно в случаях скрытого позднего сифилиса.

Порядок клинико-серологического контроля и снятия с учёта регламентирован Федеральными рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Согласно этому документу в редакции 2015 года, после окончания лечения больные ранними формами сифилиса, имевшие до лечения положительные результаты нетрепонемных тестов (НТТ), состоят на клинико-серологическом контроле до полной негативации НТТ и затем еще 6-12 месяцев, в течение которых необходимо дважды обследовать пациентов. Длительность клинико-серологического контроля индивидуализирована в зависимости от результатов лечения. Для больных поздними формами сифилиса, у которых НТТ после лечения нередко остаются положительными, предусмотрен обязательный 3-летний срок клинико-серологического контроля. Решение о снятии с учета или продлении контроля принимается врачом индивидуально. В процессе контрольного наблюдения НТТ исследуют 1 раз в 6 месяцев в течение второго и третьего года, трепонемные тесты (РИФ, РПГА, ИФА) - 1 раз в год. По окончании

клинико-серологического наблюдения проводится полное серологическое: МРП, РПГА, ИФА, (РИБТ, РИФ) и - по показаниям - клиническое обследование пациентов специалистами (терапевтом, невропатологом, окулистом, отоларингологом). В качестве критериев излеченности предлагается учитывать: полноценность проведенного лечения и его соответствие действующей инструкции; данные клинического обследования (осмотр кожных покровов и слизистых, при показаниях состояние внутренних органов и нервной системы); результаты лабораторного (серологического, при показаниях – ликворологического) исследования.

Хорошо известно, что у больных сифилисом патологические изменения в ликворе могут выявляться уже в первичном периоде заболевания. По мере увеличения продолжительности болезни доля больных с патологией в ликворе нарастает: в первичном серопозитивном периоде она составляет от 8 до 31%, во вторичном рецидивном - 70%, скрытом раннем - до 57% [68]. При этом диагностируется преимущественно асимптомный нейросифилис. Рекомендация проводить пункцию только при наличии неврологической симптоматики упускает возможность выявления этой патологии. Для сравнения: согласно инструкции 1976 года, пациенты обязательно пунктировались перед началом лечения, уже при диагнозе вторичного свежего сифилиса, и повторно - после окончания периода наблюдения при всех формах, начиная с первичного серопозитивного, что позволяло проконтролировать эффективность лечения. Надо заметить, что в указанные периоды (1976 и 1988г.г.), помимо пенициллина, в лечении использовались препараты висмута, что повышало эффективность терапии, особенно при поздних формах. Курсы лечения проводились исключительно в стационарных условиях, где не нарушалась кратность введения и курсовая дозировка препаратов. Обязательны были также осмотры окулиста, терапевта, отоларинголога, невролога, что позволяло выявить висцеральные формы заболевания, специфические поражения нервной системы, органов зрения и слуха. Ниже приводятся основные положения документов, регламентирующих процесс клинико-серологического контроля больных сифилисом после лечения –

в хронологическом порядке, что позволяет заметить определённые тенденции их эволюции (таблица 1).

Таблица 1 Изменение условий наблюдения за пациентами согласно инструкциям и методическим рекомендациям, утвержденным МЗ СССР, МЗ РФ и РОДВК

	1976	1988	1999	2015
Сроки наблюдения	Начиная с первичного серопозитивного – 5 лет	Первичный серопозитивный и вторичный свежий – 3 года. Вторичный рецидивный и ранний скрытый – 5 лет. Серорезистентность – 10 лет.	Лица с «+» НТТ до негативации этого теста, затем еще 6 месяцев. Поздние формы – 3 года.	Лица с «+» НТТ до негативации этого теста, затем еще 6-12 месяцев. Поздние формы – 3 года.
Осмотр специалистов (невролог, отоларинголог, окулист, терапевт)	Обязателен для всех пациентов	Обязателен для всех пациентов	По показаниям	По показаниям
Ликворологическое обследование при снятии с учета.	Обязательно при всех формах сифилиса, начиная с первичного серопозитивного	Обязательно: - при нейросифилисе - при наличии неврологической симптоматики -при серорезистентности	По показаниям	По показаниям
Критерии излеченности	-Лечение соответственно инструкции -Данные клинического и рентгенологического обследования -Результаты серологических тестов и исследования ликвора	-Лечение соответственно инструкции -Данные клинического и рентгенологического обследования -Данные серологического и по показаниям ликворологического обследования	-Лечение соответств. инструкции - Данные клинического и рентгенологического обследования -Данные серологического и по показаниям ликворологического обследования	-Негативация НТТ или снижение титра в 4 раза за 12 месяцев при ранних формах сифилиса. -Негативация РИБТ (обычно не ранее, чем через 2—3 года после окончания лечения).

М.В.Милич в своей книге «Эволюция сифилиса» (1987) пишет: «абсолютных критериев излечения больного сифилисом, к сожалению, пока не существует. Даже весьма длительное наблюдение (свыше 10 лет) не является абсолютно

надежным критерием излеченности, точно так же, как и отсутствие клинико-лабораторных данных о сифилисе не всегда может гарантировать выздоровление (микробиологическую стерилизацию)». При лечении пациентов автор предлагает ориентироваться на сроки негативации НТТ. На стадии первичного серопозитивного сифилиса полная негативация КСР (РМП, как современного аналога КСР) должна происходить не позже 5-5,5 месяцев от начала лечения. Это предлагается считать хорошим прогностическим признаком. При вторичном свежем сифилисе негативация реакции Вассермана с липидным антигеном (РМП) должна происходить к 7-8 месяцу от начала лечения. Отсутствие негативации НТТ через 12 месяцев служит основанием для дополнительного лечения. При вторичном рецидивном или скрытом раннем сифилисе (от 5-6 месяцев до 2 лет с момента заражения) важна тенденция к негативации НТТ в течение 10-11 месяцев после проведенного лечения. У больных же с поздними формами сифилиса (поздний висцеральный, поздний нейросифилис, поздний врожденный или поздний скрытый) – основным показателем эффективности терапии является регресс или стабилизация процесса, т.е. отсутствие прогрессивности симптоматики. НТТ могут сохраняться положительными пожизненно.

В качестве положительной тенденции в рекомендациях по проведению клинико-серологического контроля можно считать появление в Методических рекомендациях РОДВК от 2015 года и в «Национальном руководстве по дерматовенерологии» под ред. проф. Ю.С. Бутова и соавт. от 2013 года указаний, в которых, после проведения курса дополнительного лечения, пациенты с сохраняющимися положительными результатами НТТ могут быть сняты с учета при соблюдении следующих условий: 1) полноценное специфическое лечение; 2) КСК не менее 3 лет; 3) благоприятные результаты исследования СМЖ перед снятием с учета; 4) отсутствие специфической клинической патологии по консультациям специалистов (невропатолога, офтальмолога, отоларинголога, терапевта/педиатра); 5) отсутствие подозрений на кардиоваскулярный сифилис при УЗИ сердца и аорты [24,113].

Часто у практикующих врачей возникает вопрос: как наблюдать пациентов, которым впервые ставится диагноз при отрицательном результате НТТ (поздний скрытый и скрытый неуточненный сифилис)? Что будет являться критерием успешного лечения? Точных указаний в настоящее время в литературе не представлено.

За период с 1997 по 2015 годы были проанализированы данные о 1100 пациентах, получавших лечение по поводу сифилиса в кожно-венерологических учреждениях Московской области. Изучены архивные амбулаторные карты пациентов, снятых с учета в КВД Московской области, начиная с 1997 года по 2007 годы (270 больных) и эпикризы для снятия с учета 830 больных сифилисом за период 2013-2015гг.

Данные о распределении больных по первоначальным диагнозам и времени снятия с учёта представлены в таблице 2.

Таблица 2 Распределение пациентов по диагнозам и годам снятия с учета

Диагноз	1997-2002	2006-2007	2013	2014	2015
А 50.0	-	-	-	1	1
А 51.0	32	6	22	17	15
А 51.3	48	37	51	47	55
А 51.5	65	80	158	152	130
А 52.0	-	-	1	-	2
А 52.1,2	-	-		4	5
А 52.8	-	-	10	16	14
А 53.0	-	-	37	39	53
Всего пациентов	145	125	279	276	275

В **1997-2002** гг. были сняты с учёта 145 больных ранними формами сифилиса: первичным - 32 (что составило 22 % от общего числа больных), вторичным - 48 (33%), скрытым ранним - 65 (45%). Сведения о распределении по диагнозам в группе снятых с учета в 1997-2002 годах отражены на рисунке №2.

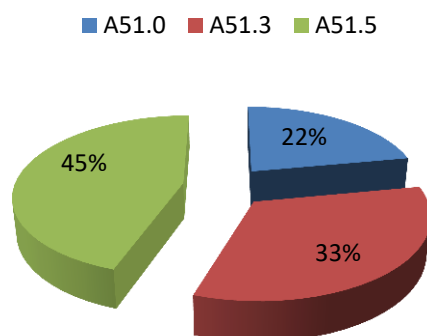


Рисунок 2 Распределение по диагнозам в группе снятых с учёта в 1997-2002 годах

Диагнозы были установлены в 1994-99 гг., т.е. в период пика заболеваемости сифилисом в Московской области. На момент установления диагноза все серологические тесты у пациентов были резко положительными (МРП, РСК с кардиолипиновым и трепонемным антигенами), у многих найдена бледная трепонема с эрозивных высыпаний. Лечение получали препаратами водорастворимого пенициллина - 41 пациент и дюранными препаратами пенициллина (бициллин-3,-5, бензатинбензилпенициллин) - 104 пациента. Из дюранных препаратов преимущественно использовался бензатинбензилпенициллин.

Из этой группы больных сняты с учета по окончании наблюдения - 100 человек, умерло - 5, сняты как неразысканные - 23 (15,8%), переведены в другие ЛПУ -17 (таблица 3).

Таблица 3 Причины снятия с учета в группе наблюдения до 1997-2002 г.г.

Причины снятия с учета	Число больных
Окончание наблюдения	100
Неразысканные	23
Умерли	5
Переведены в др. ЛПУ	17

Клинико-серологический контроль пациенты проходили регулярно, при пропуске - вызывались по телефону или письмом. При снятии с учета обязательно проводилось обследование специалистами (флюорография, осмотр терапевта, оториноларинголога, окулиста, невролога), о чем свидетельствуют соответствующие справки в амбулаторных картах. Ликворологическое обследование не было назначено ни одному из пациентов.

Положительный результат микрореакции преципитации при снятии с учета имели 22 человека (22%).

Дополнительное лечение получили 8 пациентов. Использовался преимущественно препарат доксициклин. Профилактическое лечение по беременности, которое можно засчитать как дополнительное, получали прокаин-пенициллином, эритромицином и бициллином-5.

В отношении неразысканных проводилась работа по поиску через ОВД, адресный стол и патронажную службу. И только по истечении нескольких лет пациенты, которых не удалось привлечь к обследованию, снимались с учёта как «неразысканные».

В **2006-2007** гг. были сняты с учета 125 больных, которым в 2003-2004 гг. установлены следующие диагнозы: первичный сифилис – 6 (5%), вторичный – 37 (29%), ранний скрытый – 80 (64%), нейросифилис поздний с симптомами -1 (1%), кардиоваскулярный сифилис -1 (1 %) (рисунок 3). Необходимо заметить, что в структуре заболеваемости отсутствуют пациенты со скрытым поздним сифилисом, что далеко не всегда соответствует действительности, на практике существует проблема ошибочной постановки диагноза раннего скрытого сифилиса вместо позднего.

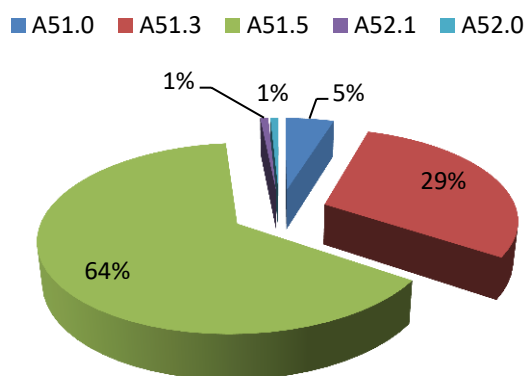


Рисунок 3 Распределение по диагнозам в группе снятых с учёта в 2006-2007 годах

Диагностика проводилась уже на фоне снижения заболеваемости и изменения её структуры в сторону появления поздних форм.

Для основного лечения по-прежнему предпочтение отдавалось дюрантным препаратам пенициллина. Данные о препаратах, использованных при первоначальном лечении приведены в таблице 4.

Таблица 4 - Препараты, использованные для основного лечения в группе снятых с учета в 2006-2007 годах

Препараты	Число больных
Пенициллин	31
Бензатинбензилпенициллин	62
Бициллин-5	6
Прокаин-пенициллин	7
Цефтриаксон	3
Эритромицин	2
Не получили лечения	14

Не получили лечения преимущественно пациенты, не являющиеся гражданами РФ, либо выявленные при обследовании перед оформлением в УФСИН, сведения о лечении и наблюдении которых отсутствуют.

Сняты с учета по окончании наблюдения - 59 человек (47,2%), 8 – как переведенные в другие ЛПУ, 58 - как разысканные (46,4%) (таблица 5).

Таблица 5 Причины снятия с учета в группе наблюдения до 2006-2007 г.г.

Причины снятия с учета	Число больных
Окончание наблюдения	59
Невыявленные	58
Переведены в др. ЛПУ	8

Положительные НТТ из 59 человек имели 17 (28,8 %). При этом перед снятием с учета ни обследование специалистами, ни ликворологическое исследование не проводилось. Сведения о лечении представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Препараты, использованные для дополнительного лечения в группе снятых с учета в 2006-2007 годах

Препараты	Число больных
Пенициллин	6
Бензатинбензилпенициллин	1
Прокаин-пенициллин	5
Цефтриаксон	7
Доксициклин	5

Утратило свою значимость и привлечение пациентов для КСК через органы внутренних дел (изменилось законодательство с утратой статьи 115 УК).

В **2013** году сняты с учета 279 больных. Это пациенты, которым в 2001-2010 гг. были поставлены диагнозы: первичный сифилис - 22 (8%), вторичный – 51 (18%), ранний скрытый – 158 (57%), поздний скрытый – 10 (4%), скрытый неуточненный -37 (13%), кардиоваскулярный -1 (0,35) (рисунок 4).

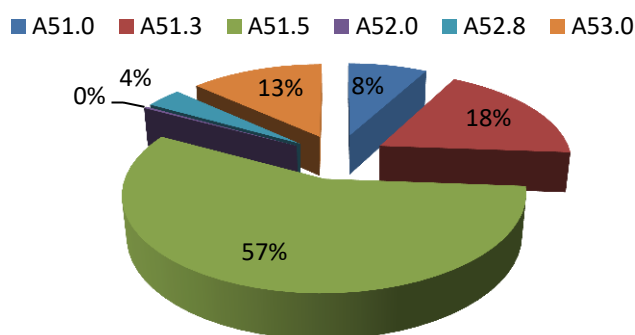


Рисунок 4 Распределение по диагнозам в группе снятых с учёта в 2013 году

Из группы 279 больных – 205 (73,4%) имели скрытые формы сифилиса. Сведения о первоначальном лечении представлены в таблице 7.

Таблица 7 Препараты, использованные для основного лечения в группе снятых с учета в 2013 году

Препараты	Число больных
Пенициллин	102
Бензатинбензилпенициллин	60
Бициллин-5	17
Прокаин-пенициллин	12
Цефтриаксон	39
Не получили лечения	49

Среди 49 пациентов часть уклонились от лечения, часть пролечены не адекватно (либо прервали лечение, либо получили лечение по схемам, не соответствующим диагнозу по продолжительности).

Сняты с учета из этой группы: по окончании сроков наблюдения – 185 человек, умерли – 8 (одна женщина сразу после установления диагноза

кардиоваскулярного сифилиса), переведены под наблюдение других учреждений - 12 пациентов, 74 - сняты с учета как неразысканные (26,7%) (таблица 8).

Таблица 8 Причины снятия с учета в группе наблюдения до 2013 года

Причины снятия с учета	Число больных
Окончание наблюдения	185
Неразысканные	74
Переведены в др. ЛПУ	12
Умерли	8

Осмотры специалистов проводились по показаниям (т.е. единичным пациентам). Ликвор исследован у 3 человек (1,07 %). Обращает на себя внимание продолжительность КСК – в некоторых случаях до 12 лет, при этом не проводилось ни ликворологических исследований, ни других видов обследования, пациенты снимались с учета автоматически по прошествии нескольких лет, даже без предшествующего серологического обследования. Необходимо также учитывать, что из данной группы 74% диагнозов изначально приходилось на скрытые формы заболевания, при этом не предпринимались попытки к обследованию пациентов для выявления специфических поражений внутренних органов и нервной системы.

Следует обратить внимание, что из 185 пациентов, снятых с учёта по окончании сроков наблюдения 49 имели положительные НТТ. Дополнительное лечение проведено только 26 больным, при этом негитивации нетрепонемных серореакций не произошло. Данные о препаратах, использованных для дополнительного лечения, представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Препараты, использованные для дополнительного лечения в группе снятых с учета в 2013 году

Препараты	Число больных
-----------	---------------

Пенициллин	2
Цефтриаксон	21
Доксициклин	1
Бициллин-5	2

В **2014** году сняты с учета 276 пациентов, которым в 2001-2011 годах установлены диагнозы: первичный сифилис – 17 (6%), вторичный - 47 (17%), ранний скрытый – 152 (55%), поздний скрытый -16 (6%), скрытый неуточненный – 39 (14%), врожденный – 1 (0,35%), нейросифилис - 4 (2%) (рисунок 5).

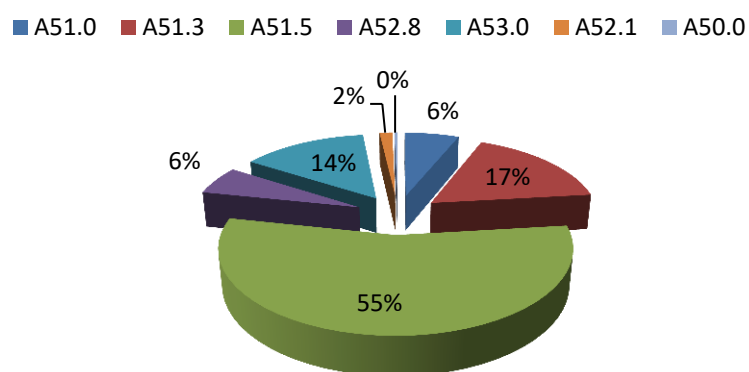


Рисунок 5 Распределение по диагнозам в группе снятых с учёта в 2014 году

Отмечается увеличение доли поздних и скрытых форм, которые составили 75% от всей заболеваемости в этой группе. Самым распространенным препаратом для основного лечения в этой группе был цефтриаксон 101 пациент из 276 (таблице 10).

Таблица 10 - Препараты, использованные для основного лечения в группе снятых с учета в 2014 году

Препараты	Число больных
Пенициллин	44
Бензатинбензилпенициллин	29

Бициллин-5	71
Прокаин-пенициллин	3
Доксициклин	5
Цефтриаксон	101
Не получили лечения	23

Среди не получивших лечения - преимущественно лица, уклонившиеся или прервавшие лечение. Дополнительное лечение проводилось в основном беременным (в качестве профилактического). Для дополнительного лечения также использовался преимущественно цефтриаксон (таблица 11).

Таблица 11 - Препараты, использованные для дополнительного лечения в группе снятых с учета в 2014 году

Препараты	Число больных
Пенициллин	4
Бензатинбензилпенициллин	5
Бициллин-5	2
Доксициклин	3
Прокаин-пенициллин	2
Азитромицин	1
Цефтриаксон	51

Сняты с учета по окончании сроков наблюдения 162 пациента, 2- умерли, 2 – переведены в другие учреждения, 91 – не разысканы (33%). Сведения отражены в таблице 12.

Таблица 12 - Причины снятия с учета в группе наблюдения до 2014 году

Причины снятия с учета	Число больных
Окончание наблюдения	162

Неразысканные	109
Переведены в др. ЛПУ	3
Умерли	2

Обследование специалистами проводилось по показаниям (в единичных случаях), ликворологическое исследование выполнено у 12 пациентов (4,3 %).

В 2015 году сняты с учета 275 пациентов, которым в 2001-2012 годах установлены диагнозы: первичный сифилис – 15 (5,4%), вторичный – 55 (20%), ранний скрытый – 130 (47,2%), поздний скрытый -14 (5%), скрытый неуточненный – 54(19,2%), врожденный – 1 (0,35%), нейросифилис – 4 (1,8%), поздний кардиоваскулярный сифилис – 2 (0,72%) (рисунок 6).

■ A51.0 ■ A51.3 ■ A51.5 ■ A52.8 ■ A53.0 ■ A50.0 ■ A52.1 ■ A52.0

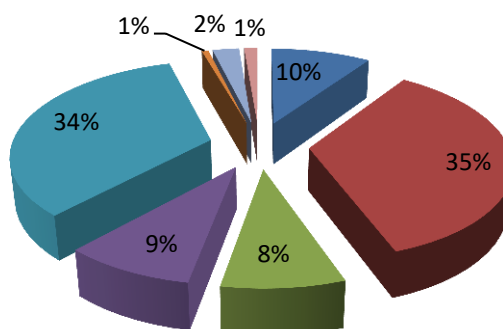


Рисунок 6 Распределение по диагнозам в группе снятых с учёта в 2015 году

Как и в предыдущем случае, доля поздних и скрытых форм, составляет почти 75% (74,2%) от всей заболеваемости в этой группе.

Среди препаратов, применявшихся для основного лечения, первое место занимает бензатинбензилпенициллин, который по рекомендациям не должен был использоваться при скрытых и поздних формах сифилиса (таблица 13).

Таблица 13 Препараты, использованные для основного лечения в группе снятых с учета в 2015 году

Препараты	Число больных
Пенициллин	47
Бензатинбензилпенициллин	83
Бициллин-5	4
Прокаин-пенициллин	4
Доксициклин	2
Оксациллин	1
Азитромицин	1
Цефтриаксон	35
Не получили лечения	98

Из 98 пациентов: 17 - уклонились от лечения, остальные 81 получили либо лечение, не соответствующее диагнозу (например, при диагнозе «сифилис неуточненный, как ранний или поздний» (А 53.0) проведено лечение бензатинбензилпенициллином по 2,4 млн ЕД №3, или цефтриаксоном №20, или при диагнозе «сифилис скрытый ранний» (А 51.5) - цефтриаксоном 1,0 №14 или №15), либо прервали лечение и далее прекратили наблюдение.

Обращает на себя внимание тот факт, что наблюдение некоторых пациентов проводилось в течение 10-14 лет после неадекватно проведенного лечения, к моменту снятия с учета НТТ не негативировались, дополнительное лечение и дообследование не предпринималось. Например, пациент Л. 1992 г. рожд. (история болезни №235) с диагнозом «скрытый ранний сифилис», установленным в 2008 году (на момент установления диагноза ему было 16 лет), получил лечение: бензатинбензилпенициллин 2,4 млн ЕД №3. В 2015 году снят с учета как окончивший наблюдение, с положительными НТТ. За 7 лет никаких попыток дообследовать и выяснить причину сохранения позитивности серореакций не проводилось. Препараты, применяемые для дополнительного лечения, представлены в таблице 14.

Таблица 14 Препараты, использованные для дополнительного лечения в группе снятых с учета в 2015 году

Препараты	Число больных
Пенициллин	8
Бензатинпенициллин	2
Прокаин-пенициллин	1
Цефтриаксон	35

Назначение дополнительного лечения, по-прежнему, совпадает с проведением профилактического лечения по беременности. Например, пациентка Ю.1978 г.р. (история болезни №45) с диагнозом: А 51.5 от 2009 года, в 2009 году получает лечение пенициллином 80 млн ЕД, далее через год профилактическое лечение по беременности цефтриаксоном №10, и повторно по беременности в 2012 году цефтриаксоном №10. В 2015 году при положительных НТТ пациентка снята с учета, как окончившая наблюдение. В части случаев дополнительное лечение носит формальный характер, видимо, для выдачи медицинской документации об эпидемиологической безопасности (перед госпитализацией и устройством на работу). Например, пациенту Б. 1982 г.р. (история болезни № 215) с диагнозом А 51.5 от 2007 года, проводится основное лечение бензатинбензилпенициллином 2,4 млн Ед №3, через год опять бензатинбензилпенициллином 2,4 млн Ед №3, далее в 2015 году пациент снят с учета как окончивший наблюдение с положительными НТТ. Среди снятых с учета в 2015 году – 148 пациентов, как окончившие наблюдение, 86 – разысканные, 24- переведены в другие ЛПУ, умерло-17 (таблица 15).

Таблица 15 Причины снятия с учета в группе наблюдения до 2015 года

Причины снятия с учета	Число больных
Окончание наблюдения	148

Неразысканные	86
Переведены в др. ЛПУ	24
Умерли	17

Обращает на себя внимание поздняя диагностика - один пациент с поздним кардиоваскулярным сифилисом умер на фоне специфического лечения, другой - едва окончив его, из-за проявлений декомпенсированной сердечной недостаточности. По умершим пациентам в медицинской документации отражена причина смерти только в 3 случаях: в двух - это проявления позднего кардиоваскулярного сифилиса, в одном - туберкулез.

В отношении переведенных на учет в другие ЛПУ, в картах отсутствует документация в виде ответного талона о взятии на учет из другой организации, т.е. перевод осуществляется формально, по договоренности с пациентом, «на словах». По сути, это позволяет отнести таких пациентов к группе «неразысканных».

Сводные данные о снятии с учёта пациентов пяти рассматриваемых групп представлены в таблице 16.

Таблица 16 Причины снятия с учета в динамике по годам

Причины снятия с учета	1997-2002 гг.	2006-2007 гг.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
По окончании наблюдения	100 чел (68%)	59 чел (47,8%)	185 чел (66,3%)	162 чел (58,6%)	148 чел (53,5%)
Неразысканные	23 чел (15,8%)	58 чел (46,4%)	74 чел (26,7%)	109 чел (33%)	86 (31,2%)
Переведенные в другие ЛПУ	17	8	12	3	24
Умерли	5	-	8	2	17

В группе пациентов, снятых по окончании сроков наблюдения, основное и дополнительное лечение не привело к негативации нетрепонемных тестов у 22-53% больных (таблица 18). Некоторым пациентам дополнительное лечение проводилось, несмотря на отсутствие эффекта, одним и тем же препаратом

(цефтриаксон в течение 15-20 дней) ежегодно до трех раз подряд. При этом никаких обследований для выявления возможных симптомов поздних форм сифилиса не предпринималось. Обращает на себя внимание, что при такой большой доле больных с сохраняющимися положительными НТТ, число пациентов, обследованных ликворологически, было очень малым (таблица 17).

Таблица 17 Ликворологическое обследование в исследуемых группах

(число обследованных пациентов за период диспансерного наблюдения):

1997-2002	2006-2007	2013	2014	2015
не проводилось	не проводилось	3 (1,07%)	12 (4,3%)	4 (1,45%)

Из 148 человек снятых с учета по окончании наблюдения в 2015 году:

- 59 с «+» НТТ (39,8%);

- 31 из них проведено дополнительное лечение;

- произведено 4 (!!!) спинномозговые пункции.

За рассматриваемые 15 лет изменилось содержание понятия «неразысканный»: если в 1997 году действительно проводился розыск пациентов через ОВД, адресный стол и патронажную службу, и об этом имеются справки в амбулаторных картах, то к 2014 году - неразысканными считали пациентов, не являющихся на серологический контроль после 1 – 2 вызовов в форме письма. Доля неразысканных пациентов оставалась постоянно высокой (от 15,8% до 46,4%), а если сравнить точку начала анализа с конечной – можно отметить определённую тенденцию к возрастанию этого показателя (таблице 18).

Таблица 18 Доля больных, снятых с учёта по окончании сроков наблюдения с «+» НТТ (абс., %)

	Всего	«+» НТТ	% (от числа оконч.наблюдение)
1997-2002 годы	100	22	22%

2006-2007 годы	59	17	28,8%
2013 год	185	49	26,4%
2014 год	162	87	53%
2015 год	148	59	39,8%

Те пациенты, которые были сняты с учёта по окончании сроков наблюдения, также далеко не всегда перед этим проходили серологическое обследование. Снятие с учёта проводилось просто по истечении стандартной длительности наблюдения. Из общего числа пациентов, снятых с учёта в 2013-2015 годах (830 человек) имели положительные нетрепонемные тесты в период контроля и при снятии с учёта не проходили серологического обследования - 376 человек (45,3 %).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИФИЛИСОМ В АНАМНЕЗЕ

Последняя эпидемия сифилиса, при которой заболеваемость достигла 277,3 человек на 100 тыс. населения, послужила почвой для роста регистрации поздних манифестных форм, в том числе нейро- и кардиоваскулярного сифилиса. Это произошло за прошедшие 15-17 лет на фоне снижения общей заболеваемости сифилисом, как по России в целом, так и в Москве и Московской области. Предыдущая эпидемия сифилиса, пришедшаяся на годы ВОВ, также дала увеличение регистрации поздних манифестных форм в конце 50-60х гг. Это позволило накопить достаточный опыт лечения и наблюдения за такими пациентами. В методических рекомендациях тех лет предполагался пяти- и десятилетний период наблюдения за пациентами с поздними формами сифилиса и серорезистентностью. После окончания пяти лет клинико – серологического контроля пациентам обязательно проводилось ликворологическое и рентгенологическое (рентгенография органов грудной клетки) исследования. Это позволяло выявить начальные проявления позднего асимптомного нейросифилиса и сифилитического аортита, и провести лечение, не дожидаясь развития необратимых осложнений. Пациенты с серорезистентностью подлежали наблюдению в течение десяти лет, в течение которых также проводились диагностические мероприятия для исключения поздних форм сифилиса.

Как известно, сифилитическая инфекция наиболее часто из всех внутренних органов поражает аорту и выходящие из нее коронарные артерии сердца. Одновременно с аортой и коронарными артериями нередко оказываются пораженными и мозговые сосуды. Продолжительность от периода заражения до появления первых клинических симптомов аортита, по литературным данным, различна. Прокопчук А.Я. (1927) – у 40% больных через 10-20 лет, по Ярошевой А.А.(1952) и Давыдовскому И.В.(1956) - у 60% больных через 10-15 лет (цит. по докт. дисс. Фришмана М.П., 1966) [112]. По данным проф. А.М. Дамира (1956),

около 10% больных сифилисом страдает сифилитическим поражением сердечно-сосудистой системы [20]. Это относится к тем больным, которые получили либо неадекватное лечение, либо совсем не лечились. По данным М.В.Милича (1972), лишь у 17,2% больных висцеральным сифилисом и 29,7% больных нейросифилисом этот диагноз поставлен прижизненно, а у 82,8 и 70,3% соответственно он был поставлен на аутопсии [81]. В наши дни большинству больных с нейро- и кардиоваскулярным сифилисом в прошлом (7 – 10 – 15 – 20 и более лет назад) проводилось лечение по поводу ранних форм. Со слов самих пациентов или по сохранившейся медицинской документации, могло иметь место как неполноценное, так и полноценное (в соответствии со стандартами) лечение. Определенная часть больных после лечения проходили клинико-серологический контроль и были сняты с учёта в уверенности, что можно забыть о перенесённом заболевании. Часть пациентов не посещали сероконтроль совсем или посещали не более полугода, по причине переезда, отсутствия необходимых рекомендаций со стороны медицинских работников или по собственному усмотрению. В случае позднего скрытого сифилиса ни до лечения, ни в процессе клинико-серологического наблюдения зачастую вообще не предпринималось никаких попыток к оценке состояния сосудов сердца и нервной системы. Всё вышесказанное позволяет предполагать, что методика клинико-серологического контроля после лечения больных сифилисом, принятая в настоящее время, не может выявить начальные проявления нейро- и кардиоваскулярного, а также других поздних форм висцерального сифилиса для своевременного проведения специфического лечения.

Проведен анализ результатов обследования 146 пациентов, находящихся под наблюдением в Московском областном клиническом кожно-венерологическом диспансере по поводу сохраняющихся резко положительных нетрепонемных и/или трепонемных серологических реакций, получивших лечение по поводу сифилиса в прошлом (от 1 года до 38 лет после проведения первичного лечения). Выборка производилась по порядку проводимых ликворологических исследований, отраженных в журнале регистрации результатов.

Проведено серологическое исследование крови, исследование ликвора (используемые тест-системы описаны в Приложении 1).

Состояние сердечно-сосудистой системы оценивались по данным, полученным на базе отделений ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.В. Владимирского и районных ЦРБ/ЦГБ (Эхо-КГ, ЭКГ, коронарография, показатели липидного обмена, консультации кардиологов, кардиохирургов).

Диагноз «нейросифилис» устанавливался при наличии положительного теста VDRL в ликворе и/или повышенном значении белка/цитоза в сочетании с положительными трепонемными реакциями (РПГА, ИФА IgG, РИФц). Диагноз кардиоваскулярного сифилиса устанавливался по совокупности данных ЭКГ, Эхо-КГ, коронарографии: при обнаружении расширения корня или восходящего отдела аорты, уплотнения стенок аорты, уплотнения створок аортального клапана, деформаций створок аортального клапана, аортальной регургитации различной степени, снижения ФВ ниже 55% по Тейхгольцу, наличия очаговых зон гипокинеза миокарда у пациентов, в том числе без предшествующего ИМ, изменения проводимости миокарда, сужения коронарных артерий в области устьев, нарушения сердечного ритма. При отсутствии достоверных объективных данных для установления диагноза нейросифилиса (НС) или кардиоваскулярного сифилиса (КВС), но при наличии жалоб кардиологического или неврологического характера и резко положительных серологических реакциях крови назначалось дополнительное лечение по схеме НС (раннего или позднего) или позднего КВС, с дальнейшим клинико-серологическим наблюдением.

Результаты исследования.

По времени установления первичного диагноза пациенты были условно разделены на 3 группы:

I группа – диагноз «сифилис» поставлен в 2010-2015гг. (50 больных), часть больных еще находятся на диспансерном учете;

II группа – диагноз «сифилис» поставлен в 2000-2009 гг. (45 больных), подавляющее большинство сняты с диспансерного учета;

III группа – диагноз «сифилис» поставлен с 1990-1999 гг. (50 больных).

Одна пациентка, получавшая лечение по поводу сифилиса в 1979 году, не вошла в эти группы. У неё спустя 37 лет развились поздние изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (ниже её история болезни приведена в качестве клинического примера). Распределение пациентов по группам представлено в таблице 1.

Таблица 1 Распределение пациентов по группам

Группы	I	II	III
Число пациентов	50	45	50
Давность сифилиса в анамнезе	от 2 до 7 лет	от 8 до 17 лет	от 18 до 27 лет

Среди указанных групп были определены первоначальные диагнозы, обращает на себя внимание, что по мере удаления во времени количество пациентов с неизвестным первоначальным диагнозом возрастает, что свидетельствует о недостаточной продолжительности хранения медицинской документации. Данные представлены на рисунке 1.

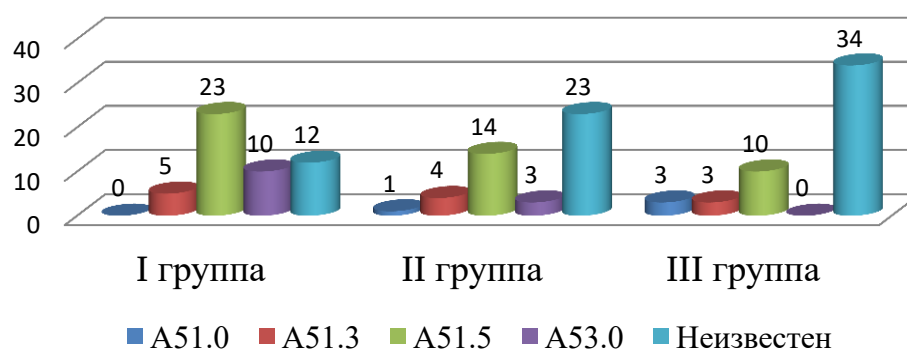


Рисунок 1 Распределение пациентов в исследуемых группах по диагнозам

Из 50 обследованных **I группы** три пациента имеют «-» НТТ и 47 имеют «+» НТТ. Первоначальный диагноз – сифилис скрытый ранний (А 51.5) был поставлен 23 пациентам, сифилис вторичный кожи и слизистых оболочек (А

51.3) – пяти, сифилис неуточненный как ранний или поздний (А 53.0) – 10 пациентам. Диагноз неизвестен у 12 больных (наблюдались в других регионах и не имеют выписок о проведенном лечении). Несмотря на то, что у 66% пациентов диагностированы скрытые формы, ни у одного больного из этой группы не было проведено исследование ликвора до назначения основного лечения. Консультации офтальмолога, невролога, терапевта также не проводились. Из 50 пациентов 37 находятся на диспансерном клинко-серологическом наблюдении в районных диспансерах Московской области. Распределение пациентов первой группы по первоначальным диагнозам представлено в таблице 2.

Таблица 2 Распределение пациентов по первоначальным диагнозам в I группе

Диагноз	A51.0	A 51.3	A 51.5	A 53.0	Неизвестен
Число больных		5	23	10	12

Основное лечение было проведено: бициллином-5 – 12 пациентам, цефтриаксоном – 25, бензилпенициллина натриевой солью в стационаре – 10 пациентам, бензатинбензилпенициллином – 2. Схема лечения достоверно не известна у одного пациента. Дополнительное лечение, в связи с отсутствием негитивации нетрепонемных тестов через год наблюдения, получили только 16 больных (доксциклином – 2, бензилпенициллина натриевой солью в стационаре – 3, цефтриаксоном – 11), хотя у большинства пациентов после лечения сохранялись положительные НТТ. Как указано выше, при настоящем обследовании таковыми оказались результаты НТТ у 47 из 50 больных этой группы.

После проведенного дообследования в МОККВД поставлены следующие диагнозы: нейросифилис - в 11 случаях (22%) (в 10 – поздний асимптомный НС, в одном - поздний НС с симптомами); поздний кардиоваскулярный сифилис – у 5 больных (10%). У одного пациента диагностировано сочетание позднего нейросифилиса и позднего кардиоваскулярного сифилиса.

В случае отсутствия достаточно веских аргументов для установления диагноза «нейросифилис» и/или «кардиоваскулярный сифилис», но при определенных подозрениях на возможность развития этой патологии проводилось лечение по схеме позднего нейросифилиса или по схеме позднего кардиоваскулярного сифилиса. В нашей группе дополнительное лечение по схеме позднего кардиоваскулярного сифилиса было назначено 4 пациентам (8%), одному - лечение по схеме позднего нейросифилиса, 22 – дополнительное лечение по схеме позднего скрытого сифилиса, и 8 больным продолжение КСК (без лечения). Результаты обследования пациентов I группы представлены в таблице 3.

Таблица 3 Результаты обследования пациентов I группы

НС	КВС	Лечение по схеме НС	Лечение по схеме КВС	Дополнительное лечение по схеме А52.8	Продолжить КСК
11 (22%)*	5 (10%)*	1	4	22	8

*пациент с сочетанным поражением нервной и сердечно-сосудистой системы включен в оба столбца с диагнозами.

Пациенты после первоначального лечения посещали сероконтроль в КВД по месту жительства нерегулярно, поводом для обследования зачастую служили случайные обстоятельства; необходимость трудоустройства или госпитализации по поводу сопутствующих заболеваний. У большинства больных (21 пациент) дообследование в МОККВД произошло через 2 года после основного лечения, у 15 – через 3 года, у 13 – через 4 года после основного лечения и более.

У пяти больных первоначальный диагноз «сифилис скрытый ранний» в последующем был подвергнут сомнению, так как при дообследовании выявлены поздние формы нейросифилиса или кардиоваскулярного сифилиса.

Клинические примеры:

Пациент 3. 1974 г.р. Диагноз: сифилис скрытый неуточненный как ранний или поздний от 2011 года. Получил лечение бензилпенициллина натриевой солью в

стационаре в полном объеме (2 курса – 28 и 14 дней). Сероконтроль посещал нерегулярно. На КСК в 2014 году: РМП 4+, 1:16; РПГА 4+, 1:10240; ИФА (IgM) отр., ИФА (IgM+IgG) резко положит. КП=15,5, ИФА(IgG) резко положит. КП=16,2; РИФ 200 4+, РИФ abs 4+.

Ликвор от 23.06.14 VDRL 4+, 1:4; РПГА 4+, 1:20480; ИФА(IgG) резко положит. КП=14,9; РИФц 4+; цитоз 22/3; белок 0,299 г/л; р. Панди 2+.

Эхо-КГ от 30.06.14 аорта и створки аортальных клапанов не изменены, нарушений сократимости миокарда не выявлено.

Диагноз: Нейросифилис асимптомный поздний.

Проведено лечение: Бензилпенициллина натриевая соль по 12 млн ЕД в/в капельно 2 р/д 20 дней 2 курса.

В 2015 году контрольное исследование ликвора: VDRL отр, РПГА 4+, 1:1280; ИФА(IgG) резко положит., РИФц 4+ ; цитоз 28/3; белок 0,286 г/л; р. Панди отр. Учитывая сохраняющийся цитоз и резкую позитивность ТТ, рекомендовано проведение дополнительного курса лечения.

Пациент В. 1975 г.р. Диагноз: сифилис скрытый ранний от 2013 года. Выявлен был при обследовании перед амбулаторным хирургическим лечением (имплантация зуба). Получал лечение амбулаторно бицилином -5 в полном объеме. Жена при обследовании была здорова.

В 2014 году направлен для дообследования по поводу сохраняющихся резко положительных НТТ в МОККВД. При обследовании: РМП 4+, 1:4; РПГА 4+, 1:1280; РИФ 200 2+, РИФ abs 3+; ИФА (IgM) отр., ИФА(IgM+IgG) резко положит., КП=15,5, ИФА(IgG) положит., КП=8,2 от 18.02.14 г. Ликвор от 12.03.14г.: белок 0,085; цитоз 8/3; VDRL отр.; РПГА 2+, 1:40; ИФА(IgG) отр.; РИФц 2+. По результатам – данных за нейросифилис нет. При Эхо-КГ от 22.02.14г. выявлено уплотнение корня, восходящего отдела, дуги и брюшного отдела аорты, АК 3-створчатый, створки уплотнены. Проведено лечение ex juvantibus по схеме А52.0 (поздний кардиоваскулярный сифилис) растворами йода 2%, 3%, 5% по 1 неделе каждой концентрации, по 1 ст. ложке 3 раза в день, далее доксициклин 14 дней по 100 мг 2 раза в сутки, затем бензилпенициллина

натриевая соль по 400 тыс ЕД 8 раз в сутки 28 и 14 дней с 14-дневным перерывом. Через 7 месяцев после лечения 23.05.15г. при контроле Эхо-КГ отмечается разрешение уплотнения стенок всех отделов аорты (УЗ исследование сделано в одном центре, на одном аппарате и одним и тем же специалистом!!!) и сохранение незначительного уплотнения створок аортального клапана. Пациенту поставлен диагноз: поздний кардиоваскулярный сифилис ретроспективно. При беседе пациент указал, что «только сейчас понял, что был болен, были неприятные ощущения в области сердца, слабость. После лечения они полностью исчезли». Отметил, что стал более спокойным. В 2016 году: РМП 4+, 1:4; РПГА 4+, 1:1280; ИФА(IgM) отр.; ИФА (IgM+IgG) резко положит., КП=14,1; ИФА (IgG) положит. КП=8,3 от 18.02.14г. Продолжен КСК и Эхо-КГ-контроль.

Пациент Д. 1975 г.р. Диагноз: сифилис скрытый ранний от 2012 года. Выявлен при обследовании в стационаре во время лечения по поводу хронического панкреатита. Получил специфическое лечение в стационаре бензилпенициллина натриевой солью в течение 20 дней. В январе 2013 года в КВД г. Дмитрова: РМП сомнит.; ИФА(IgM) отр., ИФА(IgM+IgG) положит., ИФА(IgG) положит. До 2014 года сероконтроль не посещал. В сентябре 2014 года при обращении в МОККВД предъявлял жалобы на чувство онемения кожи нижних конечностей, нарушение памяти, снижение скорости мышления, работоспособности. При обследовании: РМП 4+, 1:16; РПГА 4+, 1:81920; РИФ 200 4+, РИФ abs 4+; ИФА(IgM) отр., ИФА(IgM+IgG) резко положит., КП=13,6, ИФА(IgG) положит., КП=15,7 от 18.09.14г. Ликвор от 20.11.14г.: белок 0,321 г/л; цитоз 15/3; VDRL отр; РПГА 4+, 1:2560; ИФА (IgG) положит., КП= 15,6; РИФц 4+. Установлен диагноз: нейросифилис с симптомами. Рекомендована консультация невролога и лечение по месту жительства. Получил бензилпенициллина натриевую соль по 10 млн. ЕД 2 раза в сутки 20 дней и через 14 дней перерыва еще 20 дней. При сероконтроле после лечения: РМП 4+, 1:4; РПГА 4+, 1:40960; ИФА (IgM) отр., ИФА(IgM+IgG) резко положит., КП= 12,7, ИФА (IgG) положит., КП=15,2 от 30.04.15г. Ликвор от 15.01.16 (не являлся на ликворологическое исследование в

течение 8 месяцев!!!) белок 0,276 г/л; цитоз 10/3; VDRL отриц.; РПГА 4+1:320; ИФА (IgG) положит., КП= 14,6; РИФц 4+. Заключение невролога: энцефалопатия смешанного генеза. Пациент продолжал предъявлять жалобы на снижение памяти. Учитывая это обстоятельство, несмотря на хорошую динамику снижения титров серологических тестов, пациенту рекомендовано дополнительное лечение бензилпенициллина натриевой солью в стационаре в/венно по 10 млн ЕД 2 курса по 20 дней. На приеме в мае 2017 года (через год после дополнительного лечения) жалоб не предъявляет, отмечает улучшение памяти, исчезновение чувства «заторможенности». Управляет автомобилем, работает каменщиком. При обследовании: РМП 4+,1:8; РПГА 4+; ИФА (IgM) отриц., ИФА (IgM+IgG) резко положит., КП= 12,8, ИФА(IgG) положит., КП=14,7 от 25.05.17г. Рекомендован сероконтроль через 6 месяцев.

В структуре **II группы** из 45 больных: 38 пациентов с «+» НТТ, 7 с «-» НТТ. Первоначальный диагноз сифилис первичный у 1 пациента, сифилис вторичный кожи и слизистых – у 4, сифилис скрытый ранний установлен у 14, сифилис скрытый неуточненный как ранний или поздний – у 3. Первоначальный диагноз неизвестен – у 23 пациентов. По диагнозам в исследуемой II группе пациенты распределились следующим образом – таблица 4.

Таблица 4 Распределение пациентов по первоначальным диагнозам во II группе

Диагноз	A51.0	A 51.3	A 51.5	A 53.0	Неизвестен
Число больных	1	4	14	3	23

Основное лечение пациенты получали от 7 до 17 лет назад. Это лечение проводилось: цефтриаксоном у 6 больных, бензатинбензилпенициллином у 17, бензилпенициллина натриевой солью – у 9, доксициклином – у 1, бициллином-5 – у 4, у 8 пациентов схема основного лечения неизвестна.

Ни одному пациенту не проводилось исследование ликвора и консультации специалистов перед назначением основного лечения. Дополнительное лечение проводилось через год после основного: цефтриаксоном 10 пациентам, бензилпенициллина натриевой солью – 2 пациентам.

После обследования в МОККВД: нейросифилис выявлен у 14 пациентов (поздний асимптомный нейросифилис -10, поздний НС с симптомами – 4), что составляет 31 % случаев. Поздний кардиоваскулярный сифилис диагностирован у 6 пациентов, что составляет 13,3 % среди всех больных II группы. Назначено дополнительное лечение по схеме нейросифилиса – 3 пациентам. Также трем пациентам рекомендовано провести дополнительное лечение по схеме позднего кардиоваскулярного сифилиса. У двух пациентов выявлено сочетание позднего НС и КВС. Получили дополнительное лечение по схеме позднего скрытого сифилиса и продолжают КСК - 11 больных. Продолжить сероконтроль без проведения дополнительного лечения рекомендовано 10 пациентам. Результаты обследования пациентов II группы представлены в таблице 5.

Таблица 5 Результаты обследования пациентов II группы

НС	КВС	Лечение по схеме НС	Лечение по схеме КВС	Лечение по схеме А52.8	Продолжить сероконтроль
14 (31%)*	6 (13,3%)*	3	3	11	10

*два пациента с сочетанным поражением нервной и сердечно-сосудистой систем.

Клинические примеры:

***Пациент Г.** 1957 г.р. Получал лечение по поводу сифилиса в 2000 году бензатинбензилпенициллином в коммерческом центре (обращался по поводу язвенных высыпаний), далее не наблюдался. В 2014 году перенес инфаркт миокарда, и в кардиологическом отделении выявлены резко положительные серологические реакции. Пациент о перенесенном ранее сифилисе не упоминал, в*

связи с чем поставлен диагноз: Сифилис скрытый неуточненный как ранний или поздний и проведено лечение цефтриаксоном 30,0.

При КСК в 2015 году – РМП 4+, 1:64; РПГА 4+, 1: 81920; ИФА(IgM) отр., ИФА(IgM+ IgG) резко положит., ИФА(IgG) резко положит. На Эхо-КТ от 2015 года – утолщение и уплотнение стенок корня аорты и аортального клапана. В миокарде левого желудочка зоны акинезии. На коронарографии: стеноз устьев коронарных артерий.

В ликворе от 2015 г – VDRL отр.; РИФц 4+; РПГА 4+; ИФА(IgG) резко положит.; белок 0,831 г/л; цитоз 13/3, лимф 8,мон-3.

Диагноз: Поздний кардиоваскулярный сифилис (сифилитический аортит, осложненный коронариитом). Поздний нейросифилис асимптомный. Направлен на лечение.

Пациент М. 1977 г.р., в 2003 году лечился в КВД по поводу первичного сифилиса бензатинбензилпенициллином, наблюдался на сероконтроле, был снят с учета через год. Далее не обследовался. В 2011 году появились головные боли, жжение в стопах, боли в дистальных отделах стоп. Обращался к неврологам, состояние было расценено как проявление остеохондроза поясничного отдела позвоночника. Назначалась симптоматическая терапия. В 2013 году пациент повторно обращался к неврологам, но уже по поводу нарушения координации движений, недержания мочи и кала, нарушений в психической деятельности: замедление речи, изменение почерка, ошибки в речи и письме (пропускал, менял местами буквы, части слов, слова). В неврологическом стационаре пациенту в октябре 2013г. в рамках обследования проведена МРТ: в белом веществе лобных, височных долей с двух сторон, перивентрикулярно, субэпендимально, субкортикально, в базальных структурах, мозолистом теле, стволе мозга, средних ножках мозжечка, продолговатом мозге выявлены множественные очаги демиелинизации. Субарахноидальное пространство расширено по конвексимальной поверхности в лобных и теменных долях. После введения контраста усиления сигнала от очагов не выявлено. Неврологический статус: Сознание ясное. Менингеальных знаков нет. Критика снижена. Зрачки d=s.

Реакция на свет ослаблена. Язык по средней линии. Сухожильные рефлексy $d=s$, с ног – abs , брюшные – abs . Координационные пробы выполняет с легкой интенцией с 2х сторон. В позе Ромберга неустойчив, неустойчивость усиливается с закрытыми глазами. Походка шаткая. Тазовые расстройства в виде недержания. Чувствительных расстройств нет. В крови РПР 4+, 1:256; РПГА 4+, 1:20480; в ликворе: белок 0,33 г/л; цитоз 16, лимфоцитов 82%; РПГА с ликвором 4+, 1:80 (исследование проводилось в ЦРБ г. Балашихи). Проводился дифференциальный диагноз между демиелинизирующим заболеванием ЦНС и энцефаломиелитом специфической этиологии. При совместной консультации невролога и дерматовенеролога в октябре 2013 года на основании клинической картины, данных анамнеза, серологического и ликворологического обследования был установлен диагноз: поздний нейросифилис; энцефаломенингомиелит. В неврологическом стационаре получил 1 курс цефтриаксона по 1,0 х 2 раза в день 10 дней, метипред 1000 мг внутривенно капельно №5, берлитион, витамины В1 и В6, кортексин, аспаркам, пикамилон, нейрокс, ранитидин, липоевую кислоту, цитофлавин. После двухнедельного перерыва 2-й курс специфической терапии – бензилпенициллина натриевую соль по 10 млн ЕД 2 раза в день внутривенно капельно 14 дней. При обращении в 2015 году пациент нетрудоспособен (по специальности автомаяр), живет с матерью, инвалидность не оформлял, вышеуказанные жалобы сохраняются, отмечает быструю утомляемость («просыпается утром и уже устал»), усиление шаткости походки, чувства слабости в нижних конечностях, усилились тазовые нарушения. При осмотре обращает на себя внимание бледность кожных покровов, заторможенность, мимика неактивна, замедленная «растянутая» речь. При обследовании 01.04.2015г.: РМП 4+, 1:8; РПГА 4+, 1:10240; ИФА(IgM) слабо положит., КП=1,2, ИФА (IgM+ IgG) резко положит., КП=15,0, ИФА (IgG) резко положит., КП=15,8. В ликворе от 23.04.2015г. VDRL, РИФц, ИФА, РПГА – отрицательные, цитоз 7/3, лимфоцитов - 6, моноцитов - 1; реакция Панди отрицательная; белок 0,327 г/л. Учитывая нарастание неврологической симптоматики и неадекватное лечение (укороченный курс

антибиотикотерапии) в 2013 году, проведено дополнительное лечение бензилпенициллина натриевой солью по 10 млн. ЕД 2 раза в сутки внутривенно капельно, двумя курсами по 20 дней, с перерывом 2 недели.

Комментарий: У мужчины 37 лет развилось специфическое поражение ЦНС с выраженными нарушениями трудоспособности и социальной адаптации через 8 лет после лечения по поводу первичного сифилиса дюрантным препаратом пенициллина.

Пациент Н. 1964 г.р. в 2007 году при медицинском осмотре выявлены положительные серологические реакции на сифилис, проводилось амбулаторное лечение, название препарата и схему пациент не помнит. Сероконтроль не посещал. В 2012 году по поводу сохраняющихся резко положительных реакций получил дополнительное лечение предположительно бициллином-5 (амбулаторно три инъекции в/м через день). В анамнезе отмечает перенесенную гонорею в 1990 году, лечился самостоятельно в/м антибиотиком. В 2015 году перенес инфаркт миокарда, без предшествующей стенокардии. При обследовании в кардиологическом отделении на Эхо-КГ от 28.08.15: уплотнение стенок аорты, дилатация корня аорты (41 мм при норме – до 39 мм), створок аортального клапана. При обследовании в МОККВД в сентябре 2015 года: РМП 4+, 1:16; РПГА 4+, 1:5120; ИФА (IgM) отрицат., ИФА (IgM + IgG) резко положит., КП=14,1, ИФА(IgG) резко положит., КП=15,6. Установлен диагноз: поздний кардиоваскулярный сифилис (специфический аортит, расширение восходящей аорты, вальвулит). Проведено лечение по месту жительства. На приеме через 1,5 года после лечения жалоб на боли в сердце не предъявляет, кардиологические препараты не принимает, работает автомехаником, физические нагрузки переносит хорошо. При обследовании: РМП 4+, 1:8; РПГА 4+, 1:5120; ИФА (IgM) отр., ИФА (IgM + IgG) резко положит., КП=14,1, ИФА(IgG) резко положит., КП=15,6 от 04.04.17г. Отмечается снижение титра РМП в 2 раза. Рекомендовано ликворологическое исследование.

В III группе из 50 обследованных первоначальный диагноз «сифилис первичный» был поставлен 3 больным, «сифилис вторичный кожи и слизистых

оболочек» - также трём пациентам, сифилис скрытый ранний – 10. У 34 больных первоначальный диагноз (стадия сифилиса) достоверно не известен. Распределение пациентов по диагнозам в III группе представлено в таблице 6.

При обследовании у 42 пациентов положительные и резко положительные НТТ, у 8 - отрицательные.

Таблица 6 Распределение пациентов по первоначальным диагнозам в III группе

Диагноз	A51.0	A 51.3	A 51.5	A 53.0	Неизвестен
Число пациентов	3	3	10	-	34

Основное лечение было проведено – бензатинбензилпенициллином 18 больным, бензилпенициллина натриевой солью -11, доксициклином- 1, прокаин-пенициллином – 1, бициллином-5 – 1, схема неизвестна у 18 пациентов. Дополнительное лечение проводилось 10 пациентам (бензатин-бензилпенициллином -1, бензилпенициллина натриевой солью - 6, бициллином-5 одному больному, цефтриаксоном - двум).

От первоначального лечения до обследования в МОККВД прошло от 17 до 27 лет. Ни одному из пациентов перед основным лечением не проводилось исследования ликвора и консультаций специалистов. После проведения диагностического комплекса выявлен поздний нейросифилис у 10 пациентов (у 8 больных - асимптомный, у 2 поздний НС с симптомами), что составляет 20% случаев. Поздний кардиоваскулярный сифилис обнаружен у 10 пациентов (20%), причем у троих - при отрицательных НТТ. У одного пациента диагностировано сочетание позднего асимптомного нейросифилиса и позднего кардиоваскулярного сифилиса. Провести лечение по схеме позднего кардиоваскулярного сифилиса рекомендовано 3 больным. Дополнительное лечение по схеме позднего скрытого сифилиса - 11. Продолжить клинико-серологический контроль и Эхо-контроль – 9 пациентам. Результаты обследования больных представлены в таблице 7.

Таблица 7 Результаты обследования пациентов в III группе

НС	КВС	Лечение по схеме НС	Лечение по схеме КВС	Лечение по схеме А 52.8	Продолжить КСК
10 (20%)*	10 (20%)*	-	3	19	9

*один пациент с сочетанным поражением нервной и сердечно-сосудистой систем.

Особый интерес представляют 4 клинических случая развития нейросифилиса и/или кардиоваскулярного сифилиса после лечения в прошлом по поводу первичного сифилиса спустя 8, 10, 12, и 25 лет после него (описание трех пациентов приведены в качестве клинических примеров после изложения результатов обследования II и III групп). Первичный сифилис обычно воспринимается, и пациентами и дерматовенерологами, как наиболее благоприятно протекающая и наиболее эффективно излечиваемая форма сифилиса. Однако известно, что бледная трепонема проникает в структуры нервной системы уже в первичном периоде сифилиса – на этом этапе до 15 % больных имеют патологические изменения в ликворе. Поэтому, несмотря на то, что все пациенты получили адекватное первоначальное лечение (согласно действующим инструкциям), вероятно на фоне лечения произошло формирование форм выживания бледной трепонемы. И эти формы спустя годы дали развитие тяжелых поздних форм поражения нервной и сердечно-сосудистой систем. Все четверо мужчин наблюдались на клинико-серологическом контроле регламентированный инструкциями период, что, однако не уберегло их от последующих осложнений. Все пациенты ВИЧ негативны. У мужчин обследованы постоянные половые партнерши для исключения реинфекции.

Клинические примеры:

Пациент К., 1975 г.р., считает себя больным с 19 октября 2007г., когда, в возрасте 32 лет, на фоне психо-эмоционального стресса возникла боль за

грудиной жгучего характера и обильное потоотделение. Был госпитализирован по скорой помощи с диагнозом ОКС (острый коронарный синдром). Проводился системный тромболизис и ангиопластика со стентированием передней нисходящей артерии. Выписан с диагнозом: ИБС на фоне артериальной гипертензии и ожирения 3 ст., острый передний распространённый инфаркт миокарда левого желудочка. В связи с рецидивированием ангинозных болей госпитализирован в Институт клинической кардиологии в феврале 2010г., обнаружен стеноз ПКА и рестеноз ранее установленного стента. Проведено стентирование рестеноза, стентирование ПКА и ангиопластика ДА. В феврале 2011г. снова госпитализировался в тот же Институт для контрольного обследования. В июле-августе 2014г. проводилось контрольное обследование и коррекция терапии в стационаре НИИ профилактической медицины. В дополнение к ранее отмеченной патологии выявлены эхографические признаки стенозирования брахиоцефальных артерий, стеноз бифуркации обеих общих сонных артерий. В сентябре 2015г. обратился к дерматологу по поводу аллергического дерматита. При скрининге выявлены положительные серологические тесты. Выяснилось, что в 1997г. лечился по поводу первичного сифилиса в одном из КВД г. Москвы. Получил 6-7 внутримышечных инъекций, название препарата не помнит. Состоял на контроле 2 года, потом был снят с учёта. Серологические реакции, со слов, негативировались. Больше кровь на сифилис не сдавал до 2015г. При серологическом обследовании от 18.09.2015г.: РМП отриц.; РПГА положит.; ИФА(IgG) положит., КП=7,1; ИБ положительный. На Эхо-КГ от 28.07.2014г. отмечается уплотнение корня и стенок аорты и створок аортального клапана, умеренное увеличение полости левого предсердия, дилатация левого желудочка, незначительная гипертрофия миокарда левого желудочка. Учитывая молодой возраст пациента, анамнез (первичный сифилис в 1997г.), клинические данные и результаты Эхо-КГ, поставлен диагноз позднего кардиоваскулярного сифилиса, с преимущественным поражением коронарных артерий и крупных сосудов. Пациент получил специфическую терапию в соответствии с диагнозом и находится под контролем кардиолога.

Комментарий. У молодого пациента, на фоне артериальной гипертензии и ожирения, через 10 лет после лечения по поводу первичного сифилиса развилась тяжёлая сердечная патология (инфаркт миокарда), потребовавшая оперативного вмешательства (ангиопластика со стентированием).

Пациент К., 1976 г.р., поступил в неврологическое отделение Научного центра неврологии РАМН 26.05.2011 с жалобами на двустороннее снижение зрения, больше справа, периодическую боль в глазных яблоках при их движении, преходящую слабость в ногах и неустойчивость походки. Болен с сентября 2010 года, когда постепенно стало снижаться зрение на правый глаз, затем на левый глаз, в октябре – ноябре 2010 г. стал возможен лишь счет пальцев перед лицом. Обследован и лечился в НИИ нейрохирургии им. Бурденко. При обследовании - МРТ головного мозга от 21.01.11: очаговых изменений головного мозга нет. УЗИ: кальцификаты в области дисков зрительных нервов – друзы. Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП): снижение проводимости правого зрительного нерва, по левому зрительному нерву – норма. Проводилось лечение сосудистыми и ноотропными препаратами. Состояние не улучшилось. Далее для обследования и лечения поступил в 3 неврологическое отделение Научного центра неврологии РАМН. При поступлении общее состояние удовлетворительное. В сознании, в месте, времени и собственной личности ориентирован. Менингеальных симптомов нет. Глазные щели, зрачки D=S. Движения глазных яблок в полном объеме. Горизонтальный нистагм. Конвергенция ослаблена, вялая фотореакция справа. Чувствительных расстройств нет. Глотание и фонация не нарушены. Глоточный рефлекс сохранен. Язык по средней линии. Сухожильные рефлексы повышены с рук, коленные, ахилловы снижены, брюшные живые. Тонус не изменен. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Консультация нейроофтальмолога: частичная атрофия зрительных нервов, связанная с хроническим нарушением кровоснабжения зрительных нервов и сетчатки на фоне специфического васкулита.

ЗВП: нарушение зрительной афферентации с признаками демиелинизирующе-аксонального поражения с обеих сторон: умеренно выраженное при стимуляции

левого глаза (в большей степени при исследовании макулярного зрения), грубое на перекрестном уровне справа. По данным ЗВП, на вспышку имеется частичная сохранность афферентации по правому зрительному нерву. Эхо-КГ от 04.04.2011 – размеры полостей сердца в норме. Толщина миокарда левого желудочка в норме. Диастолическая функция не нарушена. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Трикуспидальная регургитация 1,5 степени. Митральная регургитация 1 степени. Размеры аорты в норме. Ликворологическое исследование от 31.05.2011: цитоз 39/3, лимфоцитов 28, нейтрофилов 11, белок 0,592 г/л, реакции Панди и Нонне-Апельта отрицательные, РИФц 4+, РИБТ 58%. Тест иммунохемилуминесценции (ИХЛ) резко положительный. При исследовании крови: РМП отрицательная от 04.04.11. В анамнезе: в 1998 году пациент лечился по поводу первичного сифилиса бензатинбензилпенициллином по 2,4 млн ЕД, на курс 3 таких инъекции. Жена также получала лечение. Через год пациент получал дополнительное лечение доксициклином и клафораном. В 2005 году у пары родился здоровый ребенок. На основании данных анамнеза, результатов обследования и клинической картины 20.05.2011г. установлен диагноз: поздний нейросифилис, специфический арахноидит оптико-хиазмальной области; атрофия зрительных нервов. Рекомендовано специфическое лечение по схеме: бензилпенициллина натриевая соль в повышающейся дозировке от 50 до 400 тыс. ЕД 8 раз в сутки (каждая доза по 3 дня до достижения 400 тыс. ЕД, далее в этой дозе до 28 дней на курс, через 14 дней 2-й курс терапии по 400 тыс. ЕД 8 раз в день - 14 дней. В первые 3 дня для профилактики реакции обострения преднизолон утром 1 раз в день - 90-60-30 мг соответственно. Помимо специфической терапии: берлитион, актовегин, цитофлавин внутривенно капельно, мильгамма, мексидол внутримышечно, нейромидин, кардиаск. Для продолжения пенициллинотерапии пациент был переведен в дерматовенерологический стационар. При госпитализации РМП 4+, 1:4; РПГА 4+; РИФ 200 4+, abs 4+; РИБТ 61%. Консультации специалистов: терапевт – патологии не обнаружено, ЛОР – хроническая правосторонняя нейросенсорная тугоухость, окулист - частичная

атрофия зрительного нерва ОУ. Проведено лечение: бензилпенициллина натриевая соль 400 тыс. ЕД 8 раз в день 5 дней, далее по 1 млн. ЕД 4 раза в день 11 дней (общая длительность курса 28 дней). В ликворе после 1 курса: цитоз $2,0 \times 10^6$, белок 0,539 г/л, РМП 3+, РИФ 4+, РИБТ (-). Рекомендован дополнительный курс цефтриаксона 2,0 - 1 раз в сутки 20 дней. В связи с продолжающимся ухудшением зрения направлен на внутривенную терапию пенициллином в неврологическую клинику. Пациенту было отказано в госпитализации в две неврологические клиники в связи с его серопозитивностью. Для проведения 2-го курса терапии он был госпитализирован в неврологическое отделение МОНКИ 29.02.2012 (спустя полгода после 1 курса). Получил бензилпенициллин натриевую соль по 10 млн. ЕД внутривенно капельно 2 раза в день 14 дней. При исследовании ликвора 05.03.12: цитоз 8/3; белок 0,354 г/л; VDRL 3+, 1:2; РПГА 4+, 1:2560; ИФА (IgG) полож., КП=15,7; РИФц 4+. После проведенного лечения ухудшение зрения прогрессировало.

Комментарий: пациент 35 лет в течение 9 месяцев обследовался у офтальмологов, которые ставили диагноз атрофии зрительных нервов, но ни разу за это время не назначили серологического обследования на сифилис, хотя известно, что одной из причин этой патологии является как раз сифилис. Этиологический диагноз был поставлен с большим запозданием. Видимо, с этим связана неэффективность лечения. При своевременной диагностике можно было добиться если не восстановления зрения, то хотя бы приостановки прогрессирования процесса. С этим связана также медленная и неполная санация ликвора. Стоит обратить внимание и на непомерно долгий интервал между первым и вторым курсами лечения по поводу атрофии зрительных нервов (8 месяцев!), что также сказалось на эффективности терапии. Причина такого промедления – отказы в госпитализации в неврологические стационары из-за серопозитивности пациента. У молодого человека произошла необратимая утрата зрения на фоне формирования позднего базального нейросифилиса, с потерей профессиональной квалификации водителя, тяжёлыми психологическими последствиями в виде глубокой депрессии с суицидальными

намерениями - после первичного сифилиса в отдалённом анамнезе, леченного бензатин бензилпенициллином.

Пациент Я. 1969 г.р., инженер. Лечился по поводу раннего сифилиса с кожными проявлениями в 1997 году амбулаторно, в дальнейшем не наблюдался. В 2014г. внезапно стал отмечать ухудшение памяти, стал вести себя неадекватно: не узнавал родных и сослуживцев, не мог найти на улице нужный адрес, не узнавал окружающую обстановку, нарушился сон. Госпитализирован в неврологическое отделение с диагнозом: лейкоэнцефалит с когнитивными нарушениями. При «вассерманизации» от 26.06.14 г.: МР+; ИФА (IgM+IgG) положит.; РПГА 4+, 1:5120. При ликворологическом исследовании от 03.07.14 г.: белок 6 г/л, цитоз - 38, реакция Панди положительная, нейтроф-8, лимфоц-24 кл/мкл.; РМП 4+, 1:4; РПГА 4+, 1:1280; ИФА (IgM+IgG) положит. При МРТ головного мозга от 22.06.14г. высказано предположение о наличии гumm в стадии распада в лобных долях. Ввиду ухудшающейся психической симптоматики (пациент был неопрятен, речь была бессвязной, не по существу, требовал звонков президенту, патриарху, на замечания не реагировал) был переведен в психиатрическое отделение. Поставлен диагноз: поздний нейросифилис. Гуммы лобных долей головного мозга. Деменция. Проведено лечение: бензилпенициллина натриевая соль 12 млн. ЕД 2 раза в день, в/в кап. 20 дней - 2 курса, нейрометаболическая терапия: рибоксин, глюкоза, пирацетам, мексидол, акатинола мемантин, церебрекс, витамины группы В. При контрольных МРТ головного мозга через год на месте пораженных участков сформировались зоны кистозных изменений. При контроле ликвора отмечена его санация. Пациент наблюдается в ПНД по месту жительства с диагнозом: Деменция. После лечения была оформлена 3 группа инвалидности, взят на клинико-серологический контроль.

Комментарий: поздний нейросифилис с тяжелыми психическими расстройствами развился через 17 лет у больного, который не проходил клинико-серологического контроля после лечения раннего сифилиса.

Необходимо также упомянуть о пациентке 1942 г.р., не включенной в перечисленные группы исследования. Это женщина получила лечение в 1979г. по

поводу сифилиса в стационаре ГKB №14 им. Короленко (что позволяет предполагать адекватность лечения и применение растворимого пенициллина как препарата выбора). В 2015 году (спустя 36 лет) выявлены резко положительные серологические реакции, на Эхо-КГ найдены изменения, характерные для позднего кардиоваскулярного сифилиса. О ней подробнее:

Пациентка Т. 1942 г.р., находилась на лечении в апреле 2015г. в неврологическом отделении подмосковной ЦГБ с диагнозом: неспецифическая энцефалопатия. В стационаре были выявлены резко положительные реакции крови на сифилис. Предъявляла жалобы на слабость, головокружение, частые головные боли, одышку при небольшой физической нагрузке. В анамнезе: лечилась по поводу сифилиса в 1979 году в стационаре ГKB №14 г. Москвы, далее наблюдалась на серологическом контроле по месту жительства, была снята с учета. В течение жизни неоднократно была обследована на сифилис при прохождении медицинских осмотров (работала педагогом в школе), в 2007 году производилась экстирпация матки по поводу миомы, в последующем холецистэктомия. Результаты обследования в неврологическом отделении: РМП 4+, 1:4; РПГА 4+; ИФА (IgM+IgG) резко положит., КП=10,6 от 22.04.15. Учитывая неврологические жалобы и резко положительные результаты исследования крови, пациентке произведена СМП. В ликворе: белок 0,366 г/л, цитоз 4/3, лимф - 3, мон-1, ИФА, РИФ, РПГА, ВДРЛ отр. от 07.05.15, т.е. данных за нейросифилис не выявлено. При Эхо-КГ в мае 2015 года обнаружено расширение восходящей аорты до 4,2 см, извитость контура аорты, кальциноз створок аортального клапана, расширение полости левого желудочка. На основании этих данных поставлен диагноз: поздний кардиоваскулярный сифилис (сифилитический аортит, расширение восходящей аорты). Проведено специфическое лечение согласно утвержденным схемам. Пациентка наблюдается дерматовенерологом совместно с кардиологом по месту жительства.

Обобщённые результаты обследования пациентов с леченым сифилисом в анамнезе представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Результаты обследования пациентов по группам

	I	II	III	Всего
НС	10 (20%)	14 (28,5%)	10 (20%)	34 (23%)
КВС	5 (10%)	6 (13,3%)	10 (20%)	21 (14%)
Продолжили наблюдение	8	8	8	24
Лечение по схеме НС	1	3	-	4
Лечение по схеме КВС	4	3	3	10
Лечение по схеме А 52.8	22	11	19	52

Из таблицы видно, что во II группе с давностью инфицирования от 8 до 17 лет преобладают пациенты с нейросифилисом. При давности от 18 до 27 лет доли пациентов с поздним нейросифилисом и поздним кардиоваскулярным сифилисом становятся равными. Обращает на себя внимание также несоответствие первоначально установленного диагноза «сифилис скрытый ранний», с результатами обследования, при котором у пациентов выявлялись поздние манифестные формы сифилиса. Так, в I группе, больные, у которых выявлены поздние формы, по всей видимости, не были качественно обследованы перед первоначальным лечением, и эти поздние формы были пропущены при постановке диагноза. Всего 24 пациентам из 146 было рекомендовано продолжить клинко-серологический контроль без назначения дополнительного лечения.

Сведения о том, какие препараты использовались для первоначального лечения у пациентов с выявленными манифестными формами сифилиса, представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Препараты первоначального лечения у пациентов с выявленными при обследовании поздними формами сифилиса

Диагноз	НС	КВС
Всего больных	34	22
Бензилпенициллина натриевая соль	9	5
Бициллин-5	5	2
Бензатинпенициллин	10	5
Доксициклин	-	1
Цефтриаксон	5	4
Неизвестен	5	5

Из таблицы 9 видно, что в лечении при первоначальном установлении диагноза сифилиса был использован весь спектр современных противосифилитических средств, со значительным преобладанием препарата выбора – пенициллина. Среди препаратов пенициллина превалировали дюрантные, но нередко (в 14 случаях из 36) использовался растворимый пенициллин – натриевая соль. Препараты резерва применялись редко – всего в 10 случаях (в 9 из них – цефтриаксон). Это позволяет сделать вывод о том, что развитие поздних форм сифилиса у леченых больных не зависит от препарата, назначаемого при лечении.

3.1 Статистический анализ полученных данных

Таблица 1. Исходные данные для анализа

Год установления диагноза (ДЗ)	Всего обследовано больных с установлен- ным диагнозом, чел	Повторные исследования 2015 год - количество больных с развитыми поздними формами заболевания, чел.			Выявлен а одна из поздних форм заболева ния (да/нет)	Выявлена одна из поздних форм заболевани я, в % от всех больных с диагнозом	Срок выявления поздней формы заболевания
		НС	КВС	Всего			
1990	2	2	0	2	да	100	25
1991	1	0	0	0	нет	0	0
1992	4	2	2	4	да	100	23
1993	2	0	1	1	да	50	22
1994	3	1	1	2	да	66,7	21
1995	6	1	0	1	да	16,7	20
1996	5	0	0	0	нет	0	0
1997	10	3	5	8	да	80	18
1998	15	1	1	2	да	13,3	17
1999	4	0	0	0	нет	0	0
2000	7	2	1	3	да	42,9	15
2001	2	0	1	1	да	50	14
2002	4	0	0	0	нет	0	0
2003	4	3	0	3	да	75	12
2004	4	0	0	0	нет	0	0
2005	4	2	1	3	да	75	10
2006	7	3	2	5	да	71,4	9
2007	4	1	1	2	да	50	8
2008	2	0	0	0	нет	0	0
2009	6	3	0	3	да	50	6
2010	8	3	1	4	да	50	5
2011	5	0	0	0	нет	0	0
2012	12	4	1	5	да	41,7	3
2013	20	2	3	5	да	25	2
2014	3	0	0	0	нет	0	0
2015	2	1	0	1	да	50	0
Всего больных, чел.	146	34	21	55	-	37,7	8,8

Результаты графического анализа данных (рисунки 1 – 3).



Рисунок 1. Динамика больных с установленным диагнозом

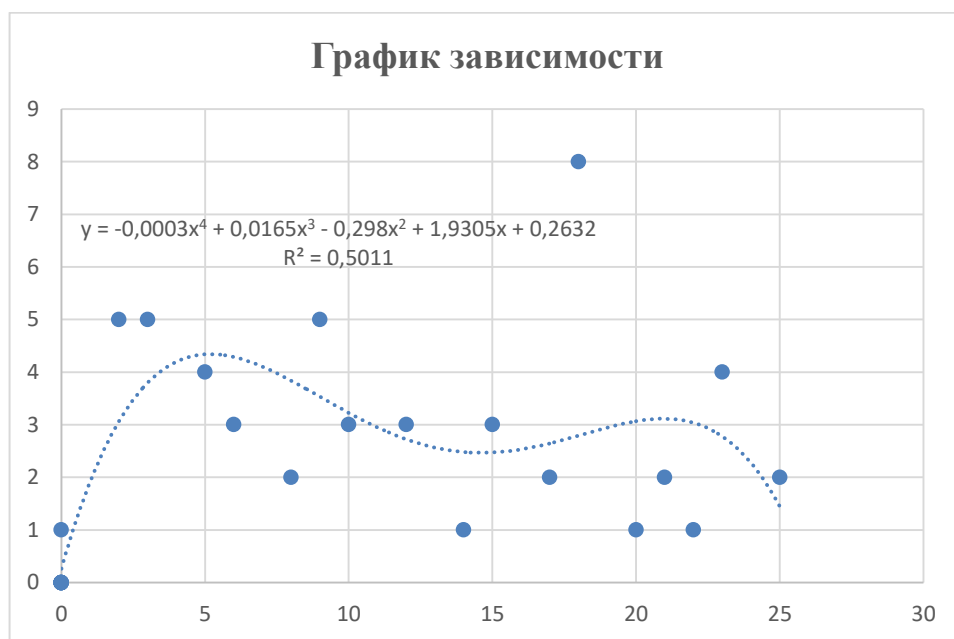


Рисунок 2. Динамика зависимости «Срок выявления диагноза – Количество больных»



Рисунок 3. Срок выявления поздних форм заболевания

Проведем анализ на возможность применения Критерия Стьюдента по этапам.

1. Статистическая гипотеза: измерения в год установления диагноза и 2015 год равны в период наблюдения за больными от 11 лет, то есть диагноз может сохраниться и проявиться поздняя форма развития заболевания.
2. Определим тип данных – данные количественные, разбиты на два периода T1 и T2 (две независимые выборки (независимые это значит, что в этих группах разные люди, группы являются несвязанными, независимыми)), представлены в таблице №2.

Таблица 2. Данные для подтверждения статистической гипотезы

Год установления диагноза	X 1 - Всего обследовано больных с установленным диагнозом, чел	Повторные исследования 2015 год - количество больных с развитыми поздними формами заболевания, чел.		
		НС	КВС	X2 - всего

2015	2	1		1	T2 = 12 лет
2014	3			0	
2013	20	2	3	5	
2012	12	4	1	5	
2011	5			0	
2010	8	3	1	4	
2009	6	3		3	
2008	2			0	
2007	4	1	1	2	
2006	7	3	2	5	
2005	4	2	1	3	
2004	4			0	T1 = 12 лет
2003	4	3		3	
2002	4			0	
2001	2		1	1	
2000	7	2	1	3	
1999	4			0	
1998	15	1	1	2	
1997	10	3	5	8	
1996	5			0	
1995	6	1		1	
1994	3	1	1	2	
1993	2		1	1	
1992	3	2	2	4	
1991	1			0	
1990	2	2		2	
Всего больных, чел.	145	34	21	55	

3. Выбираем корректный критерий – t-критерий Стьюдента.

Мы анализируем результаты достаточно важных экспериментов и считаем, что вероятность ошибки статистического заключения не должна превышать 1%.

Условия применения критерия - данные распределялись по закону нормального распределения.

Для этого рассчитаем параметры:

3.1. Асимметрия распределения набора данных в диапазоне (таблица 3).

As (n = 25; As=1,061)		
1,57557	1,88045	T1
1,46029	-0,0015	T2

3.2. Эксцесс множества данных (относительная остроконечность или сглаженность распределения по сравнению с нормальным распределением) (таблица 4).

Ех (n = 25; Ех=0,890)		
-0,35	4,25969	T1
2,55756	-1,5878	T2

Анализ показал, что нормальным считаться распределение X1 и X2 не может. Таким образом, расчет критерия Стьюдента в выборке будет не корректным (т.к. отсутствует нормальное распределение выборок).

Рассчитаем U-критерий Манна-Уитни, так как этот критерий не требует наличия нормального распределения сравниваемых совокупностей.

Проранжируем данные (таблица 5).

Год установления диагноза	X - Всего обследовано больных с установленным диагнозом, чел	Повторные исследования 2015 год - количество больных с развитыми поздними формами заболевания, чел.		
		НС	КВС	У - всего
2015	2	1		1
2014	3			0
2013	20	2	3	5
2012	12	4	1	5
2011	5			0
2010	8	3	1	4
2009	6	3		3
2008	2			0
2007	4	1	1	2
2006	7	3	2	5
2005	4	2	1	3
2004	4			0
2003	4	3		3
2002	4			0
2001	2		1	1
2000	7	2	1	3
1999	4			0
1998	15	1	1	2
1997	10	3	5	8
1996	5			0
1995	6	1		1
1994	3	1	1	2
1993	2		1	1
1992	3	2	2	4
1991	1			0
1990	2	2		2
Всего больных, чел.	145	34	21	55

T2 = 12 лет

T1 = 12 лет

Выборка разбита на два периода (Т1 и Т2).

Проведем анализ выборки Т2.

При ранжировании объединяем две выборки в одну. Ранги присваиваются в порядке возрастания значения измеряемой величины, т.е. наименьшему рангу соответствует наименьший балл (таблицах 6 и 7).

Таблица 6. Результаты ранжирования данных

	Расположение факторов по оценке	Номера мест в упорядоченном ряду	Новые ранги
Т2 = 11 лет	0	1	2,5
	0	2	2,5
	0	3	2,5
	0	4	2,5
	2	5	5,5
	2	6	5,5
	3	7	8
	3	8	8
	3	9	8
	4	10	12,5
	4	11	12,5
	4	12	12,5
	4	13	12,5
	4	14	12,5
	4	15	12,5
	5	16	17
	5	17	17
	5	18	17
	6	19	19
	7	20	20
	8	21	21
	12	22	22

Таблицах 7. Результаты ранжирования Х и У

Х	Ранг Х	У	Ранг У
2	5,5	0	2,5
4	12,5	0	2,5
4	12,5	0	2,5
4	12,5	0	2,5
4	12,5	2	5,5
4	12,5	3	8
5	17	3	8

6	19	3	8
7	20	4	12,5
8	21	5	17
12	22	5	17
Сумма	167	Сумма	86

Этих данных достаточно, чтобы воспользоваться формулой расчёта эмпирического значения критерия: $U = n1 \cdot n2 + n_x \cdot (n_x + 1) / 2 - T_x$, где $n1$ – объем выборки №1; $n2$ – объем выборки №2; T_x – большая из двух ранговых сумм; n_x – объем максимальной выборки: $n_x = \max(n1, n2)$.

Результаты расчета значения критерия представлены в таблице 8

Таблица 8. Результаты расчета U-критерий Манна-Уитни ($U_{эмп}$)

$U_{эмп} =$	$n1$	11
20	$n2$	11
	n_x	11
	T_x	167

Проведем анализ по таблице и интерпретацию.

Найдем критическую точку $U_{кр}$: по таблице находим $U_{кр}(0.05) = 30$.

Так как $U_{кр} > U_{эмп}$ — принимаем альтернативную гипотезу; различия в уровнях выборок можно считать существенными.

Зона совпадения между рядами велика. Поэтому чем меньше $U_{эмп}$, тем более вероятно, что различия достоверны.

Полученное значение U меньше табличного, это говорит о том, что признается статистическая значимость различий между уровнями признака в рассматриваемых выборках (**принимается гипотеза**). Достоверность различий тем выше, чем меньше значение U .

Статистическая гипотеза: измерения в год установления диагноза и 2015 год равны в период наблюдения за больными от 11 лет, то есть диагноз может сохраниться и проявиться поздняя форма развития заболевания, когда T от 11 лет.

Проведем анализ второй выборки ($T1=11$ лет). При ранжировании объединяем две выборки в одну. Ранги присваиваются в порядке возрастания значения измеряемой величины, т.е. наименьшему рангу соответствует наименьший балл (таблица 9 – 10).

Таблица 9. Результаты ранжирования данных

Расположение факторов по оценке	Номера мест в упорядоченном ряду	Новые ранги
0	1	2
0	2	2
0	3	2
1	4	5,5
1	5	5,5
1	6	5,5
1	7	5,5
2	8	10,5
2	9	10,5
2	10	10,5
2	11	10,5
2	12	10,5
2	13	10,5
3	14	15
3	15	15
3	16	15
4	17	17,5
4	18	17,5
5	19	19
6	20	20
7	21	21
8	22	22
10	23	23
15	24	24

Таблица 10. Результаты ранжирования X и Y

X	Ранг X	Y	Ранг Y
1	5,5	0	2
2	10,5	0	2
2	10,5	0	2
2	10,5	1	5,5
3	15	1	5,5
3	15	1	5,5
4	17,5	2	10,5
5	19	2	10,5
6	20	2	10,5
7	21	3	15
10	23	4	17,5

15	24	8	22
Сумма	191,5	Сумма	108,5

Этих данных достаточно, чтобы воспользоваться формулой расчёта эмпирического значения критерия: $U = n_1 \cdot n_2 + n_x \cdot (n_x + 1) / 2 - T_x$, где n_1 – объем выборки №1; n_2 – объем выборки №2; T_x – большая из двух ранговых сумм; n_x – объем максимальной выборки: $n_x = \max(n_1, n_2)$.

Результаты расчета значения критерия представлены в таблице 11.

Таблица 11. Результаты расчета U-критерий Манна-Уитни ($U_{эмп}$)

$U_{эмп} =$	n_1	12
30,5	n_2	12
	n_x	12
	T_x	191,5

Проведем анализ по таблице и интерпретацию. Найдем критическую точку $U_{кр}$. По таблице находим $U_{кр}(0.05) = 37$.

Так как $U_{кр} > U_{эмп}$ — принимаем альтернативную гипотезу; различия в уровнях выборок можно считать существенными. Зона совпадения между рядами велика. Поэтому чем меньше $U_{эмп}$, тем более вероятно, что различия достоверны.

Полученное значение U меньше табличного, это говорит о том, что признается статистическая значимость различий между уровнями признака в рассматриваемых выборках (принимается гипотеза). Достоверность различий тем выше, чем меньше значение U .

Результаты анализа двух выборок позволяют сделать вывод по статистической гипотезе: измерения в год установления диагноза и 2015 год равны в период наблюдения за больными от 11 лет, то есть диагноз может сохраниться и проявиться поздняя форма развития заболевания, когда T от 11 лет.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С СИФИЛИТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ

За период с 2005 по 2015 г.г. уровень заболеваемости сифилисом снизился в три раза (с 68,6 до 23,5 случаев на 100 000 населения), а уровень поздних форм возрос вдвое (с 1,9 до 3,9 случаев на 100000 населения) [54;55]. Среди поздних форм значимое место принадлежит нейросифилису [94;115]. С 2002 по 2008 год доля больных ранним и поздним нейросифилисом по отношению ко всем формам сифилиса выросла с 0,1 до 0,6% и с 0,1 до 0,3% соответственно [40]. Наряду с увеличением числа случаев специфического поражения головного и спинного мозга, растет число случаев патологии органа зрения. К сожалению, используемая в настоящее время классификация сифилитической инфекции по МКБ-10 не позволяет выделять сифилитическое поражение глаз в отдельный диагноз, в связи с чем происходит недоучет этой патологии. Существуют также ситуации, когда у больных с воспалительными заболеваниями глаз и леченым сифилисом в анамнезе положительные серологические реакции крови воспринимаются офтальмологами, а зачастую и дерматовенерологами, как анамнестические, и, следовательно, неверно устанавливается диагноз и проводится лечение этой категории пациентов. Поэтому в настоящее время нет четкого представления о количестве больных с сифилитическим поражением органа зрения в РФ. . Аналогичным образом выглядит ситуация и с сифилитическим поражением органа слуха.

В зарубежных источниках приводятся несколько иные данные: поражение органа зрения имеют до 7,9% больных вторичным сифилисом, а среди пациентов с нейросифилисом поражением структур глаза сопровождается до 51% случаев [186].

Сифилитический увеит соответствует вторичной стадии сифилитической инфекции и бывает подчас единственным проявлением заболевания [157; 182]. По данным литературы, в настоящее время, когда ежегодно возрастает количество

ВИЧ-инфицированных пациентов, сочетание с сифилитической инфекцией увеличивает частоту воспалительных поражений глаз [128; 134; 170]. По некоторым данным, офтальмосифилис ассоциирован с ВИЧ-инфекцией в 80% случаев [191].

В период генерализации сифилитической инфекции происходит вовлечение тканей мезенхимального происхождения: сосудов, мозговых оболочек и структур глаза [145; 146].

Развитию вторичной атрофии зрительных нервов при нейросифилисе часто предшествует длительно текущее воспаление диска зрительного нерва, что имеет неблагоприятный прогноз при отсутствии ранней диагностики и лечения.

Атрофия зрительных нервов, без предшествующих воспалительных изменений структур глаза, развивается при поздних паренхиматозных формах нейросифилиса, таких как спинная сухотка и прогрессивный паралич, характерным признаком которых является симптом Аргайла-Робертсона.

Диагноз сифилитического поражения органа зрения устанавливается на основании стандартных методов (клинических, серологических) и клинко-инструментальных традиционных и специальных офтальмологических методов исследования, таких как визометрия, периметрия, офтальмоскопия, биомикроскопия, тонометрия, оптическая когерентная томография (ОКТ), регистрация паттерна электроретинограммы (ЭРГ), электрофизиологические исследования (ЭФИ). ОКТ значительно превышает разрешающую способность таких методов, как УЗИ, МРТ и КТ, и позволяет визуализировать структуру тканей глаза (сетчатку, роговицу, радужку, хрусталик, иридокорнеальную зону) [127; 197; 200; 205].

Для лечения специфической патологии глаз применяются схемы, аналогичные схемам лечения нейросифилиса. В «Федеральных рекомендациях по диагностике и лечению больных сифилисом» 2015 года для лечения раннего нейросифилиса рекомендуется до 24 млн. ЕД внутривенно вводимого водорастворимого пенициллина в день в течение 20 дней на курс, позднего – 2 таких курса. Хотя отдельных указаний о методике лечения сифилитического поражения органа

зрения в Федеральных рекомендациях нет, но на практике лечение офтальмосифилиса проводится по той же схеме [113]. В зарубежных стандартах (European Guideline и CDC США) 2015 года упоминается специфическое поражение органа зрения и органа слуха, для лечения которых рекомендуется та же схема внутривенной пенициллинотерапии, что и для нейросифилиса. Исследование спинномозговой жидкости должно быть выполнено во всех случаях поражения глаз при сифилисе, даже если клинический неврологический осмотр не выявил каких-либо отклонений [152; 210]. Лечение серопозитивного по сифилису пациента с поражением глаз и органа слуха должно быть начато сразу, независимо от получения результатов исследования ликвора. После лечения пациента с поражением органа зрения важно понимать какие именно диагностические методы и какая кратность необходима, чтобы убедиться в разрешении воспалительного специфического процесса. Что будет являться критерием для снятия с учета таких пациентов? Роль дерматовенеролога в данном случае, будет связана с оценкой данных контрольных серологических реакций, в частности негативации НТТ, уменьшения титров ТТ, которые необходимо проводить не реже 1 раза в 3 месяца и данных контрольного ликворологического исследования, которое необходимо провести через 6 месяцев после специфической терапии. Клинически процесс разрешения в структурах глаза необходимо оценивать офтальмологу с использованием офтальмологического оборудования. В случае свежих форм специфических изменений органа зрения наблюдение у офтальмолога необходимо не менее 2 лет, при хроническом процессе – более длительно, возможно пожизненно, поскольку после проведения специфической терапии в дальнейшем будет требоваться плановая терапия симптоматическими средствами. При сифилитическом поражении органа слуха для оценки динамики разрешения воспалительного процесса необходимо учитывать данные осмотра оториноларинголога с обязательным проведением контрольной аудиограммы. Не будет лишним проведение МРТ височных костей для выявления поражения структур среднего и внутреннего уха.

В МОККВД был проведён анализ амбулаторных карт пациентов с диагнозом «сифилис», посетивших амбулаторный приём в 2015-2016г.г. Отобраны карты больных, имевших патологию органа зрения. Изучены выписки из стационарных историй болезни офтальмологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.В. Владимирского, куда эти пациенты госпитализировались для обследования, диагностики и где получали лечение по поводу поражения глаз. Проведено заключительное обследование этих больных в I квартале 2017 г. в офтальмологическом отделении. Всего за указанный период отобраны 12 карт больных сифилисом с поражением органа зрения (в 2015 г. - 3, в 2016 г. - 9). Мужчин - 6, женщин 6. **Из 12 больных ранее лечились по поводу сифилиса 6 пациентов (за 21, 16, 14, 9, 8 и 3 года до появления заболевания глаз).** Средний возраст составил 39,8 лет (от 28 до 51 года). Ликворологическое исследование проведено 5 больным (1 пациент от проведения СМП категорически отказался). Диагноз нейросифилиса подтверждён у 2 пациентов. У 3 больных выявлено изолированное поражение структур глаза при отсутствии патологии в ликворе. Пациенту, который отказался от проведения СМП рекомендовано проведение лечения по схеме позднего нейросифилиса. У всех пациентов ВИЧ-статус отрицателен. Положительные и резко положительные результаты нетрепонемных тестов выявлены у 4 пациентов, отрицательные – у 2. Трепонемные тесты положительны у всех обследованных.

Диагностирована следующая офтальмологическая патология: хронический сифилитический хориоретинит – у 2 пациентов, тромбоз вен сетчатки - 1, частичная дистрофия сетчатки у 1, неврит зрительных нервов у 2 (в т.ч. один ретробульбарный неврит), атрофия зрительных нервов у 1 (частичная), начальная катаракта, как следствие перенесенного хориоретинита – у 1. У двоих из перечисленных пациентов отмечается сочетание хориоретинита с частичной атрофией сетчатки и хориоретинит с начальной катарактой. Все пациенты с леченным сифилисом в анамнезе имели офтальмологические проявления характерные для хронических дистрофических изменений структур глаза.

Каждый из пациентов заслуживает детального рассмотрения, поэтому ниже приведены данные из их историй болезни.

1) Пациент Ш. 1976 г.р. Жалобы на снижение зрения, головную боль.

В 2013 году лечился амбулаторно в КВД Железнодорожного по поводу скрытого сифилиса, был выявлен при медицинском осмотре, схему лечения не помнит. Сероконтроль не посещал. Несколько лет отмечает ухудшение зрения, при осмотре у окулиста выявлен несвежий тромбоз вен сетчатки обоих глаз. Последние 5 лет беспокоит гипертоническая болезнь, по поводу которой систематически не лечится. Беспокоит головная боль и синкопальные состояния. При обследовании в кардиологическом отделении Железнодорожного:

ДЗ: ГБ III ст. 3 ст, риск ССО IV.

Осложнения: Гипертоническое сердце. Транзиторная ишемическая атака от 10.06.16г. Гипертоническая энцефалопатия. Сопут. состояние после тромбоза вен сетчатки.

MPT от 26.05.16 Супра- и интратенториальные сливные лейкодистрофические изменения (дифференцировать проявления осмотической демиелинизации и токсической энцефалопатии).

Осмотр окулиста: диск зрительного нерва – границы смазаны, нечеткие, артерии сужены, извиты. Вены полнокровны, извиты, единичные геморрагии, дистрофические бляшки.

Закл.: состояние после несвежего тромбоза вен сетчатки обоих глаз.

Эхо-КГ от 17.06.16.: корень аорты 34 мм, стенки уплотнены, створки клапана уплотнены. Нарушение сегментарной и незначительное снижение глобальной сократимости миокарда левого желудочка. Небольшой гипокинез базальных и средних отделов МЖП, передней стенки. Недостаточность митрального клапана с регургитацией 1-2 ст., Трикуспидального клапана 1-2 ст. Уплотнение и сепарация листков перикарда. Незначительное количество жидкости в полости перикарда.

Неврологический статус от 01.07.2016г. в МОНИКИ перед СМП: Сознание ясное. менингеальных и общемозговых симптомов нет. ЧМН: Глазные щели D=S.

Движения глазных яблок в полном объеме. Фотореакции живые, D=S. Зрачки округлые, D=S. Акт конвергенции в норме. Нистагма нет. Лицо симметричное. Язык по срединной линии. Объем активный и пассивных движений полный. Сила мышц рук D=S=5 баллов, ног D=S=5 баллов. Мышечный тонус физиологический. Сухожильные рефлексy: с рук D=S, низкие; коленные D=S, низкие; ахилловы D=S, низкие. Поверхностные рефлексy сохранены. Патологические рефлексy не выполняет удовлетворительно. Походка не изменена. Чувствительных нарушений нет. Внимание, мышление и память не нарушены.

В МОККВД: РМП 4+, 1:16; РПГА 4+, 1:10240; ИФА(IgM) отр, ИФА (IgM+IgG) резко положит., ИФА (IgG) резко положит. от 28.06.16г.

Ликвор от 01.07.16. VDRL отр; РПГА 4+,1:320; ИФА(IgG) резко положит.,КП=10,7; РИФц 4+; белок 0,548 г/л; цитоз 5/3; р.Панди 2+.

ДЗ: Поздний кардиоваскулярный сифилис (специфический аортит, вальвулит). Поздний нейросифилис (тромбоз вен сетчатки). Назначено специфическое лечение по месту жительства.

Комментарий: у пациента 40 лет через 3 года после проведения специфического лечения по поводу скрытого сифилиса выявлены изменения, характерные для позднего специфического поражения сердца, нервной системы и сетчатки глаз, что вероятнее всего было пропущено при назначении первоначального лечения. Соответственно проведенное лечение в 2013 году является неадекватным, что способствовало прогрессированию воспалительного процесса и привело к необратимым изменениям со стороны органа зрения.

2) **Пациент Д. 1968г.р.** Жалобы: на снижение остроты зрения.

В 2007 году при госпитализации в офтальмологическое отделение (с ДЗ: Увеит) впервые выявлены положительные серореакции. Получал лечение в КВД г. Пушкино в стационаре бензилпенициллина натриевой солью внутримышечно. Далее через несколько месяцев дополнительный курс лечения амбулаторно ежедневно 20 дней в/м. (название препарата не помнит) в связи с отсутствием негативации нетрепонемных тестов. При наблюдении на сероконтроле в

последующие годы негитивации серореакций не наступило. Женат с 1993 года, жена при обследовании в 2007 году оказалась здорова.

При обследовании в МОККВД от 22.11.16: РМП 3+, 1:2; ИФА(IgM) отр., ИФА(IgM+IgG) резко положит., КП=11,9, ИФА(IgG) резко положит., КП= 13,1; РПГА 4+, 1:5120. Учитывая анамнез с указанием на перенесенный увеит в 2007 году проведено ликворологическое исследование.

Ликвор №342 от 29.11.16 VDRL отр, РИФц 3+, ИФА(IgG) резко-положит., КП=14,4; РПГА 4+, 1:320; белок 0,502 г/л; цитоз 5/3; р.Панди 2+.

Эхо-КГ: стенки аорты уплотнены, створки аортального клапана уплотнены, открытие створок удовлетворительное. Сократительная способность миокарда хорошая.

Окулист от 24.11.16 ОУ: спокойны, роговица блестит, п/к средняя, зрачок 3 мм, хрусталик прозрачный, пигмент на передней камере хрусталика, рефлекс розовый. Глазное дно ОИ: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, сетчатка не изменена. ДЗ: перенесенный в 2007 году увеит правого глаза. Начальная катаракта обоих глаз.

ДЗ: Поздний нейросифилис (начальная катаракта обоих глаз, как следствие перенесенного увеита) от 07.12.16г. Назначена консультация невролога и специфическая терапия в КВД по месту жительства.

Комментарий: У пациента 50 лет в 2007 году при лечении увеита сифилитической этиологии не были диагностированы изменения в нервной системе, которые сохранялись в течение 9-10 лет, что привело к дистрофическим изменениям в структурах органа зрения. Обращают на себя внимание также изменения в стенке аорты и створках аортального клапана, что требует дальнейшего наблюдения после проведенного специфического лечения.

3) **Пациент А. 1965 г.р.** Жалобы: на снижение зрения обоих глаз.

В 2000 году, в инфекционном отделении при лечении ангины выявлены положительные серологические реакции на сифилис. Получил специфическое лечение амбулаторно. Схему лечения не помнит. Далее в последующие годы было

проведено 3-4 курса дополнительного лечения (название препаратов не помнит) по поводу сохраняющейся позитивности НТТ. С 2008 года лечится у офтальмологов по поводу атрофии сетчатки обоих глаз.

При обследовании в МОККВД: РМП 3+, 1:2; РПГА 4+, 1:2560; ИФА(IgM) отр., ИФА(IgM+IgG) резко положит., ИФА(IgG) резко-положит. от 29.11.16.

Ликвор №348 от 06.12.16. VDRL отр., РПГА 3+, 1:80; ИФА(IgG) резко положит., КП=14,5; РИФц 3+; белок 0,097 г/л; цитоз 8/3, Р.Панди отр. – убедительных данных за нейросифилис нет.

Окулист от 09.06.15. ДЗ: Ангиопатия сетчатки обоих глаз. Эпителиопатия с кистозным макулярным отеком правого глаза. ОКТ –OD –парафовеолярно неравномерный кистозный отек, до 350 мкн, истончение нейросенсорной сетчатки, разрушение пигментного эпителия. OS – профиль фовеа сглажен. Окулист 14.12.2016. OD=0,08; OS=0,7. Хориоретинит неясной этиологии. Атрофия сетчатки правого глаза. Учитывая сохраняющиеся воспалительные изменения со стороны сетчатки обоих глаз, рекомендовано провести лечение по схеме позднего нейросифилиса в КВД по месту жительства.

Комментарий: У пациента 51 года после лечения сифилиса в течение 15-16 лет происходили дистрофические изменения в сетчатке глаз при высокопозитивных нетрепонемных и трепонемных серологических реакциях крови и отсутствии данных за нейросифилис. Что было проигнорировано при клинико-серологическом контроле.

4) **Пациент Г. 1986 г.р.** Жалобы на резкое снижение зрения на оба глаза.

Снижение зрения обоих глаз началось с 2013 года. Наблюдался у офтальмолога амбулаторно. В сентябре 2016 года произошло резкое снижение зрения левого глаза. Получал лечение у офтальмолога поликлиники г.Электросталь, без эффекта. На 3-и сутки госпитализирован в офтальмологическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.В. Владимирского с диагнозом: Ретробульбарный неврит левого глаза. Частичная атрофия зрительного нерва правого глаза.

В анамнезе лечился по поводу сифилиса в 2002 году (в возрасте 16 лет) в г. Комсомольск-на-Амуре, выявлен при самостоятельном обращении. Схему лечения не помнит. Хронические заболевания, травмы, операции отрицает.

Осмотр офтальмолога: Vis OD=0,6 н/к.

OD: Спокоен; отделяемого нет; роговица блестит, прозрачная; ПК средней глубины, влага прозрачная; радужка не изменена, пигментная кайма сохранена; зрачок 4 мм, реакция зрачка на свет живая; хрусталик прозрачен; стекловидное тело прозрачно; рефлекс с глазного дна розовый. Глазное дно: ДЗН монотонный, границы четкие, экскавация физиологическая. ВГД 16 мм.рт.ст.

Vis OS=0,01 н/к

OS: спокоен; отделяемого нет; склера не изменена; роговица блестит, прозрачная; ПК средней глубины; влага прозрачная; радужка не изменена; пигментная кайма сохранена; зрачок 4 мм; реакция зрачка на свет живая; хрусталик прозрачен; стекловидное тело прозрачно; рефлекс с глазного дна розовый. Глазное дно: ДЗН монотонный, границы четкие, экскавация физиологическая, сетчатка отечна. Сосуды: вены расширены, извиты.

Проведено лечение: местно: вигамокс, эмоксипин, диклофенак, дексаметазон; в/м: витамины B1 и B2, цефазолин 1,0 – 2 р/д; в/в дексазон 2,0; н/б: в оба глаза дексазон + цефазолин+ мезатон + атропин, дипроспан 1,0 №1.

При выписке: Vis OD =0,9 н/к

OD: спокоен; отделяемого нет; роговица блестит, прозрачная; ПК средней глубины; влага прозрачная; радужка не изменена; пигментная кайма сохранена; зрачок 4 мм; реакция зрачка на свет живая; хрусталик прозрачен; рефлекс с глазного дна розовый. Глазное дно: ДЗН деколорирован, границы четкие, экскавация физиологическая, сетчатка не изменена. Сосуды не изменены. ВГД 16 мм.рт.ст.

Vis OS=0,3 н/к

OS: Спокоен; отделяемого нет; роговица блестит, прозрачная; ПК средней глубины; влага прозрачная; радужка не изменена; пигментная кайма сохранена; зрачок 4 мм; реакция зрачка на свет живая; хрусталик прозрачен; рефлекс с

глазного дна розовый. Глазное дне: ДЗН бледно-розовый, начальная деколорация, отека нет, границы четкие, экскавация физиологическая, сетчатка не изменена. Сосуды не изменены. ВГД 16 мм.рт.ст.

При обследовании в МОККВД от 13.09.16. РМП отр., РПГА 4+, 1:1280, ИФА (IgM) отр., ИФА(IgM+IgG) резко положит. КП=9,6; ИФА(IgG) резко положит., КП=9,4.

Пациенту было показано ликворологическое исследование, от проведения которого он категорически отказался. Тем не менее рекомендовано провести лечение по схеме позднего нейросифилиса: бензилпенициллина натриевой солью 12 млн ЕД в/в кап 20 дней (2 курса).

Комментарий: у пациента в возрасте 30 лет отмечается выраженное ухудшение зрения из-за ретробульбарного неврита и атрофии сетчатки на фоне положительных трепонемных тестов крови, после перенесенного сифилиса, леченного 14 лет назад. В данном случае при первом упоминании на снижение зрения пациент подлежал диагностическому ликворологическому обследованию и антибактериальному лечению внутривенно вводимыми препаратами. В данном случае на хороший эффект от лечения надеяться не приходится.

5) **Пациентка К. 1976 г.р.** Жалобы на снижение зрения внезапно в апреле 2016 года.

По месту жительства проводилась терапия у окулиста без эффекта, госпитализировалась для обследования и лечения в офтальмологическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.В. Владимирского дважды в мае и в сентябре 2016 года с диагнозом: Неврит зрительных нервов. Проводилась сосудистая терапия с временным эффектом. По поводу положительных серореакций во время второй госпитализации направлена в МОККВД для обследования, где выяснено, что в 1995 году пациентка лечилась по поводу скрытого сифилиса, который был выявлен при медосмотре. Лечение в условиях стационара в г.Калуга. Наблюдалась на сероконтроле 3 года, снята по негативации серореакций.

В 2005 туберкулез легких, получила курс противотуберкулезных препаратов с хорошим эффектом, снята с учета у фтизиатра. В 2015 году миомэктомия, при обследовании перед операцией серореакции отрицательные. У пациентки 2 детей (21 и 13 лет), замужем вторым браком 10 лет. При обследовании в МОККВД от 12.09.16 №6311: РМП отр.; РПГА 3+, 1:320; ИФА IgM отр., ИФА(IgM+IgG) резко положит., КП= 10,7; ИФА (IgG) положит., КП=4,9; РИФ 200 отр., РИФ abs 3+.

Ликвор №284 от 13.10.16 VDRL, РИФ, ИФА, РПГА отр., белок 0,065 г/л; цитоз 10/3; реакция Панди отр.- данных за нейросифилис нет.

В офтальмологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.В. Владимирского объективный статус в мае 2016 года: веки не изменены. Подвижность глазных яблок в полном объеме. Положение глаз – ортофория. Репозиция не затруднена. Прямая и содружественная реакция вялая.

Vis OD: неуверенная светопроекция.

OD: Спокоен, отделяемого нет. Склера не изменена. Роговица блестит прозрачна. ПК средней глубины. Влага прозрачна. Радужка не изменена. Пигментная кайма сохранена. Зрачок круглый 3 мм, реакция зрачка на свет вялая. Хрусталик прозрачен. Стекловидное тело прозрачно. Рефлекс с глазного дна розовый. Глазное дно: ДЗН деколорирован, внешние границы ступеваны, на диске несколько штрихообразных кровоизлияний. Артерии сужены, вены не изменены. ВГД Т норма.

Vis OS: неуверенная светопроекция.

OS: Спокоен, отделяемого нет. Склера не изменена. Роговица блестит прозрачна. ПК средней глубины. Влага прозрачна. Радужка не изменена. Пигментная кайма сохранена. Зрачок круглый 3 мм, реакция зрачка на свет вялая. Хрусталик прозрачен. Стекловидное тело прозрачно. Рефлекс с глазного дна розовый. Глазное дно: ДЗН деколорирован, внешние границы ступеваны, на диске несколько штрихообразных кровоизлияний. Артерии сужены, вены не изменены. ВГД Т норма.

Обследование: ИФА HBS, HCV, ВИЧ отр от 10.05.2016.

ОКТ от 06.05.16 OD: дефекты наружных слоев сетчатки. Увеличение диффузно-кистозного отека сетчатки в верхнем, нижнем, носовом квадрантах.

OS: архитектура слоев сетчатки не изменена. Увеличение диффузно-кистозного отека сетчатки в верхнем, нижнем, и носовом квадрантах.

ЗВП: проведение нецелесообразно, так как зрение резко снижено, больная не увидит сигналов ЗВП.

MPT от 06.05.16 На сериях полученных изображений головного мозга в субкортикальном и перивентрикулярном белом веществе лобно-теменных областей головного мозга определяются одиночные очаги гиперинтенсивного МР сигнала на T2-ВИ и ИП Flair, изоинтенсивного на T1-ВИ до 4 мм.

На изображениях орбит – дополнительных образований в ретробульбарной клетчатке не выявлено. Толщина интраорбитальных мышц орбит не увеличена. Ретробульбарная клетчатка неизмененного сигнала на T2 stir изображениях. Зрительные нервы симметричны, диаметр их не увеличен, отмечается симметричное невыраженное усиление МР-сигнала от их структуры обоих зрительных нервов (несколько больше слева) без достоверной визуализации очагов патологического МР-сигнала в их структуре и хиазме. Хиазма равномерной толщины, с четкими, ровными контурами, однородной структуры. После в/в введения контрастного препарата очагов патологического его накопления в головном мозге, в том числе в структуре зрительных нервов достоверно не определяется. Дислокации срединных структур нет. Желудочки мозга обычной формы, положения, размеров, боковые симметричны. Базальные цистерны дифференцируются обычными. Наружное субарахноидальное пространство вдоль полушарий головного мозга равномерной ширины. Гипофиз не увеличен. Кранио-вертебральный переход сформирован правильно. Околоносовые пазухи воздушны.

Заключение: МР-картина не противоречит клиническому диагнозу – неврит зрительного нерва с обеих сторон. Визуализация симметричного повышения МР-сигнала от структуры зрительных нервов (несколько больше слева) без

нарушения целостности ГЭБ. Одиночные очаги в белом веществе лобно-теменных областей сосудистого генеза.

Лечение в мае 2016: местно: вигамокс, диклофенак, дексаметазон, эмоксипин. П/б: дексаметазон, милдронат, дипроспан №3; в/м: В1, В6, актовегин, глюконат кальция; в/в: дексаметазон по схеме, мексидол, трентал, эуфиллин, метронидазол. Электрофорез с кортексином.

После лечения при повторной госпитализации в офтальмологическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.В. Владимирского в сентябре 2016 года: VIS OD: 0,1 с sph(-1,5 Д)=0,7-0,8

OD: Спокоен, отделяемого нет. Склера не изменена. Роговица блестит прозрачна. ПК средней глубины. Влага прозрачна. Радужка не изменена. Пигментная кайма сохранена. Зрачок круглый 3 мм, реакция зрачка на свет вялая. Хрусталик прозрачен. Стекловидное тело прозрачно. Рефлекс с глазного дна розовый. Глазное дно: ДЗН монотонный, внешние границы четкие. В макулярной области рефлекс отсутствует. Артерии сужены, вены не изменены. ВГД Т норма.

VIS OS: 0,1 с sph(-1,5 Д)=0,2-0,3

OS: Спокоен, отделяемого нет. Склера не изменена. Роговица блестит прозрачна. ПК средней глубины. Влага прозрачна. Радужка не изменена. Пигментная кайма сохранена. Зрачок круглый, 3 мм, реакция зрачка на свет вялая. Хрусталик прозрачен. Стекловидное тело прозрачно. Рефлекс с глазного дна розовый. Глазное дно: ДЗН монотонный, внешние границы четкие, в макулярной области рефлекс отсутствует. Артерии сужены, вены не изменены. ВГД Т норма.

Невролог от 12.10.16 сознание ясное, менингеальных и общемозговых симптомов нет. ЧМН: глазные щели d=s, движения глазных яблок в полном объеме, фотореакции живые. D=S. Акт конвергенции в норме. Нистагма нет. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Объем пассивных движений полный. Сила рук D=S=5 баллов, ног D=S=5 баллов. Мышечный тонус физиологический. Сухожильные рефлексы: с рук D=S, низкие; коленные D=S, низкие; ахилловы D=S,

низкие. Поверхностные рефлексy сохранены. Патологические рефлексy не выявлены. В позе Ромберга устойчива. Пальце-носовую и пяточно-коленную пробы выполняет удовлетворительно. Походка не изменена. Чувствительных нарушений нет. Внимание, мышление и память не нарушены. Поскольку у пациентки наблюдалась незначительная положительная динамика на проводимую сосудистую терапию, было рекомендовано несмотря на отсутствие данных за нейросифилис в ликворе и невысокие показатели серологических тестов, провести лечение в/в капельно бензилпенициллина натриевой солью по 24 млн ЕД в сутки 2 курса по 20 дней по схеме позднего нейросифилиса.

При контрольном осмотре после 1 курса специфической терапии в январе 2017 года: Vis OD=1,0; Vis OS=1,0. OU-спокойны. Передние отрезки не изменены. Радужки структурны. Зрачки D=S, круглые, фотореакция живая. Хрусталики прозрачны. Рефлексy розовые. На глазном дне: OD-ДЗН монотонный, границы четкие. В макуле и на видимой периферии без особенностей. Сосуды не изменены. OS- ДЗН монотонный, границы четкие. В макуле и на видимой периферии без особенностей. Сосуды не изменены.

По данным периметрии: сужение полей зрения обоих глаз.

Рекомендовано закончить специфическое лечение и продолжить сероконтроль и наблюдение у офтальмолога.

Комментарий: у женщины 40 лет на фоне слабо-положительных трепонемных тестов, которые можно считать анамнестическими после лечения сифилиса 21 год назад, развилось выраженное снижение зрения на фоне атрофии зрительных нервов, которые почти полностью восстановились на проведенном пробном специфическом лечении. Что требует дальнейшего наблюдения за данной пациенткой и размышления о специфичности данного процесса.

6) **Пациентка К. 1988 г.р.** Жалобы на снижение зрения в сумерках, нарушение периферического зрения, которые появились в конце 2015 года.

В 2008 году во время 1 беременности был выявлен скрытый сифилис, по поводу которого получила в стационаре курс бензилпенициллина натриевой соли в течение 20 дней. Родился здоровый ребенок. Продолжала КСК и в 2012 году

сохранялись резко положительные серореакции (РМП 4+, 1:4; РПГА 4+, 1:5120). В 2012 году проведено ликворологическое исследование: VDRL, РИФц, ИФА (IgG), РПГА отрицательные; цитоз 10/3; белок 0,167 г/л. Несмотря на отсутствие данных за нейросифилис проведено дополнительное лечение цефтриаксоном 1,0 №20. В 2014 году во время 2 беременности РМП 4+, 1:4; РПГА 4+, 1:10240, по поводу чего проведено профилактическое лечение цефтриаксоном 1,0 20 дней, родился здоровый ребенок. В 2015 году во время 3 беременности РМП 4+, 1:8; РПГА 4+, 1:5120, получила лечение в стационаре бензилпенициллина натриевой солью по 1 млн ЕД 2 курса 28 и 14 дней. В конце 2015 года появились вышеуказанные жалобы, в 2016 году осмотрена офтальмологом МОНИКИ. Объективно: Vis OD=1,0. Vis OS=1,0. OU- спокойны. Передние отрезки не изменены. Радужки структурны. Зрачки D=S, круглые, фотореакция живая. Хрусталики прозрачны. Рефлексы розовые.

На глазном дне: OD-ДЗН бледноват с виска, границы четкие. В макуле и по периферии без особенностей. Сосуды не изменены. OS-ДЗН бледноват с виска, границы четкие. В макуле и на видимой периферии без особенностей. Сосуды не изменены.

По данным периметрии: сужение полей зрения обоих глаз.

По данным ЭФИ - частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз.

Клинический диагноз: Частичная атрофия зрительных нервов нисходящего генеза.

В июне 2016 года в МОККВД (3 беременность 35 недель): РМП 3+, 1:2; РПГА 4+ 1:5120; ИФА(IgM) слабо-положит., ИФА(IgM+ IgG) резко положит. КП=13,2; ИФА (IgG) резко положит. КП= 11,7. Рекомендовано после родоразрешения дополнительное лечение по схеме позднего нейросифилиса.

Комментарий: У молодой пациентки 28 лет, которая получила за 9 лет после выявленного скрытого сифилиса 4 курса терапии бензилпенициллина натриевой солью и цефтриаксоном, при отсутствии данных за нейросифилис, развились дистрофические изменения зрительных нервов, приведшие к стойкому ухудшению зрительных функций.

ГЛАВА 5. СРАВНЕНИЕ КЛИНИКО-СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ДВУХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ НЕЙРОСИФИЛИСОМ.

В ГЛАВЕ 3 нами была выявлена группа пациентов с нейросифилисом, получавших лечение по поводу различных форм сифилиса с разной давностью первоначального лечения. При наблюдении за этими пациентами, возник вопрос о наличии различий в серологических показателях сыворотки крови и ликвора по сравнению с пациентами с впервые установленным диагнозом нейросифилиса, и различий в динамике серологических показателей крови и ликвора после лечения нейросифилиса у пациентов этих групп. Интересен был также вопрос о возможности наличия нейросифилиса у пациентов с отрицательным нетрепонемным тестом в сыворотке крови, что актуально при определении показаний для проведения спинномозговой пункции при впервые установленном диагнозе сифилиса, а также при наблюдении за пациентами после лечения ранних и поздних скрытых форм сифилиса. В статье «Neurosyphilis is Unlikely in Patients with Late Latent Syphilis and a Negative Blood VDRL Test» S.Wöhr, Al.Geusau от 2007 года, авторы утверждают об отсутствии необходимости в ликворологическом исследовании при отрицательном тесте VDRL в сыворотке крови, основываясь на обследовании 43 пациентов с нейросифилисом.

Поэтому в продолжение изучения этой темы была определена цель исследования:

- выявить клинические и лабораторные различия при диагностике нейросифилиса в двух группах пациентов: с впервые выявленным нейросифилисом, и нейросифилисом у лиц с ранее леченной сифилитической инфекцией.
- сравнить результаты лечения у пациентов этих двух групп.

Изучены амбулаторные карты пациентов с диагнозом: нейросифилис, установленным в 2014-2017 гг., среди них:

-I группа - 47 пациентов с впервые установленным нейросифилисом;

-II группа - 30 пациентов с нейросифилисом, которые получали лечение по поводу сифилиса в анамнезе. Исходные диагнозы в этой группе были поставлены: с 1990 по 1999 гг. 9 больным, с 2000 по 2010 -10 пациентам, и с 2010 по 2015 - 11 больным. У одного пациента был диагноз А 51.0, у двоих - А 51.3, у 6 больных - А 51.5, к 4 - А 53.0, у 17 первоначальный диагноз точно неизвестен.

Основное лечение проводилось 5 пациентам – бициллином – 3 и -5, 4 – цефтриаксоном, 5 - бензатинбензилпенициллином, 7 - бензилпенициллина натриевой солью. У 9 больных схема основного лечения неизвестна. Дополнительное лечение проводилось двум больным цефтриаксоном по 1,0 №20. Данные о клинических диагнозах в указанных группах представлены в таблице 1.

Таблица 1 Клиническая характеристика исследуемых групп

	I	II
Всего	47	30
АНС ранний	9	-
АНС поздний	16	21
АНС неуточн.	14	3
СНС (МВС) поздний	8	6

При изучении показателей серологических реакций сыворотки крови и показателей ликвора выявились некоторые различия, которые представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 Характеристика серореакций сыворотки крови

	I группа (min.-max.)	II группа (min.-max.)
--	----------------------	-----------------------

НТТ (РПР)	3+ 1:2 4+ 1:1024	1+ 4+1:256
РПГА	4+1:640 4+ 1:327680	4+1:1280 4+1:81920

Таблица 3 Характеристика показателей ликвора

	I группа	II группа
VDRL+	24 (51%)	11 (30%)
белок	0,46 - 1,2 г/л	0,45 - 0,83 г/л
цитоз	16/3 - 636/3	16/3 - 315/3
РПГА	1+ 1:20 - 4+1:40960	2+1:80 - 4+1:20480

Обращает на себя внимание, что у всех больных обеих групп НТТ в крови был положительным. Это может быть использовано при определении показаний к проведению ликворологического обследования: при отрицательном результате НТТ в крови развитие нейросифилиса у пациента маловероятно. Это совпадает с некоторыми литературными данными [211], хотя и не может считаться окончательно установленным. Для формирования чёткого мнения по этому вопросу целесообразно накопление большего по объёму материала.

Всем пациентам проведено лечение согласно Федеральным клиническим рекомендациям РОДВК 2015года в кожно-венерологических диспансерах Московской области водорастворимым пенициллином по 10-12 млн. ЕД в/в кап 2 раза в сутки 1 или 2 курса (в зависимости от диагноза) по 20 дней. Через 6-8 месяцев 10 больным (4 – из I группы и 6 – из II) проведено контрольное

обследование крови и ликвора. Результаты контрольного исследования ликвора в сравнении с исходными показателями представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 Сравнительная характеристика показателей в I группе

диагностика							контроль					
№ а/к	РПР РПГА	Ци- тоз	белок	VDRL	РПГА (титр)	Дз дата	Дата конт- роля	РПР РПГА	цитоз	белок	VDRL	РПГА (титр)
12 62 68	1:128 1:655 360	471/3	0,651	1:4	1:20480	A52.1 от 08.02. 2016	07.12. 2016	1:16 1:163 840	16/3	0,405	1:2	1:40960
13 66 90	1:256 1:20 480	139/3	0,308	отр	3+1:80	A52.2 от 21.10. 2016	29.03. 2016	1:16 1:5120	17/3	0,307	отр	1+ 1:20
11 56 77	1:32 1:20 480	29/3	0,423	2+	1:640	A51.4 от 23.04. 2015	27.02. 2016	1:8 1:2560	7/3	0,417	отр	2+ 1:40
13 01 07	1:64 1:163 840	464/3	1,205	3+1:2	1:20480	A 52.1 От 27.04. 2016	13.02. 2016	1:64 1:8196 0	38/3	0,536	отр	1:5120

Таблица 5 Сравнительная характеристика показателей во II группе

диагностика								контроль					
№ а/к	Lues от...	РПР РПГА	цитоз	Белок	VDR L	РПГ А (титр)	Дз дата	Дата контроля	РПР РПГА	Ци - тоз	белок	VDR L	РПГА (титр)
91 456	A51. 5 от 2013	1:16 1:2048 0	11/3	0,56 7	отр	1:640	A 52.3 от 04.06.16	03.08.201 7	1:8 1:4096 0	4/3	0,643	отр	1:640
106375	A51. 5 От 2012	1:16 1:8196 0	15/3	0,32 1	отр	1:256 0	A52.2 от 03.03. 2015	10.03.201 7	1:4 1:4096 0	10/ 3	0,276	отр	1:320
73136	A 51.5 от 2010	1:4 1:1024 0	21/3	0,14 7	отр	1:256 0	A52.2 от 24.04.201 5	2016	1:4 1:1024 0	24/ 3	0,434	отр	1: 1280
38869	A 53.0 от 2009	4+ 1:1280	26/3	0,76 9	отр	1:160	A 52.2. от 2014	13.03.201 5	1:4 1:2560	17/ 3	1,005	отр	1:160
104771	Lues от 2009	1:16 1:2560	16/3	0,55 5	отр	1:640	A52.1 от 2014	16.01.201 5	1:8 1:2560	6/3	0,262	отр	1: 2560
98772	Lues от 2003	3+ 1:1024 0	6/3	0,10 2	3+1:2	1:640	A 52.2 от 2014	15.05.201 5	1+ 4+	2/3	0,211	отр	1:160

Сравнение результатов лечения по группам:

I группа (n=4): частичный регресс клинических проявлений – 2 (n=2)

серореакции – снижение позитивности – 4

ликвор: санация – 3, частичная санация – 1

II группа (n=6): частичный регресс клинических проявлений – 2 (n=2)

серореакции – сниж. позит. – 4, без динамики – 2

ликвор: санация – 3, частичная санация – 1, без динамики – 2.

Итог: эффективность лечения в отношении клинических проявлений в обеих группах не отличалась, лабораторные показатели (серологические тесты в крови и

показатели в ликворе) характеризовали эффективность лечения в I группе больных как более высокую. Сведения об эффективности терапии представлены в таблице 6.

Таблица 6 Оценка эффективности терапии

№ а/к	диагноз	клиника	серореакции	ликвор
126268	Поздний МВС. Табопаралич	Частичн.регресс	Снижение позит.	Частичн.санация
136690	Асимпт. НС неут. давн.		Снижение позит.	Санация
151677	Ранний асимп. НС		Снижение позит.	Санация
130107	МВС	Частичн.регресс	Снижение позит.	Санация
98772	Асимпт. НС поздний.		Снижение позит.	Санация
104771	Поздний НС. Полинейропатия	Частичн.регресс	Снижение позит.	Санация
91456	Асимпт. НС неут. давн.		Без динамики	Без динамики
106375	МВС. Энцефалопатия.	Частичн.регресс	Снижение позит.	Санация
73136	Асимпт. НС позд.		Снижение позит.	Частичн.санация
38869	Асимпт. НС позд.		Без динамики	Без динамики

Таким образом, среди пациентов с диагнозом НС, ранее не лечившихся по поводу сифилиса, практически каждый пятый имел раннюю форму нейросифилиса, в то время как у всех ранее лечившихся диагностированы поздние формы НС. Это может объясняться более широким использованием в последние годы диагностической СМП. Пациенты с леченым сифилисом в анамнезе имели в период диагностики НС менее высокие титры серореакций в крови в сравнении с впервые диагностированными. Патология в ликворе у этих больных также была менее выражена. Контрольные серологические и ликворологические показатели

после лечения указывают на более низкую эффективность лечения НС у лиц с леченым сифилисом в анамнезе. Данные настоящего исследования указывают на необходимость особенно чёткого соблюдения сроков контрольного серологического и ликворологического обследования больных НС, получавших ранее лечение по поводу сифилиса, а также ставят вопрос о более интенсивном лечении НС в этой группе. При обследовании больного с подозрением на НС следует обращать внимание на результат НТТ в крови, поскольку этот диагноз при отрицательном результате менее вероятен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне угасания последней эпидемии сифилиса 90-х годов изменилась структура заболеваемости в сторону преобладания скрытых, неуточненных и поздних форм. Эта группа больных является резервуаром формирования поздних поражений нервной системы и внутренних органов. Среди пациентов с поздними формами сифилиса значительная часть получала лечение по поводу ранних форм в прошлом. Причиной этого явления может быть множество факторов, одним из которых являются недостатки клинико-серологического наблюдения после первоначального лечения. При анализе эволюции документов, регламентирующих подходы к диагностике, лечению и наблюдению за пациентами после него, обращает на себя внимание, что методики, по сути, не менялись за последние 20 лет и не соответствуют современным реалиям. Укорочение сроков наблюдения, рекомендательный характер обследований фактически привел к полному отказу от ликворологического обследования – не только при снятии с учета, но и при первичной диагностике. Обследование для выявления сердечно-сосудистой патологии, внутренних органов, органов чувств регламентирующими документами вообще не предусмотрено. При оценке реального режима клинико-серологического контроля, проводимого в практических дерматовенерологических учреждениях Московской области по существующим стандартам за период с 1997 год по 2015 год, были проанализированы данные о 1100 пациентах, получавших лечение по поводу сифилиса. Изучены архивные амбулаторные карты пациентов, снятых с учета с 1997 по 2007 годы (270 больных), и эпикризы для снятия с учета 830 больных сифилисом за период с 2013 по 2015 год. Пациенты были распределены на 5 групп согласно году снятия с учета: I - 1997-2002 гг. - 145 больных, II - 2006-2007 гг. - 125 больных, III - 2013 г. - 279, IV – 2014 г. - 276, V – 2015г. - 275 пациентов. Проведен анализ по формам заболевания; процентному соотношению скрытых и манифестных форм; схемам основного и дополнительного лечения; по соответствию схем с принятыми в этот период методиками; срокам проведения

дополнительного лечения; причинам снятия с учета; процентному соотношению пациентов с сохранением позитивности нетрепонемных тестов, снятых по окончании наблюдения и при последнем сероконтроле у неразысканных; практике проведения ликворологического исследования до лечения и в процессе наблюдения. При анализе структуры заболеваемости в группах выяснено, что количество пациентов, имеющих скрытые формы сифилиса, по группам возрастает от 45% до 75%. Поздние манифестные проявления (поздний нейросифилис и поздний кардиоваскулярный сифилис) стали регистрироваться в последних трех группах (2013-2014-2015гг.). В качестве препарата для основного лечения предпочтение в первых двух группах отдавалось дюрантным препаратам пенициллина, в трех последних – цефтриаксону. Для дополнительного лечения зачастую выбирались те же препараты. Дополнительное лечение проводилось в сроки, не установленные рекомендациями. Перед дополнительным лечением не проведено ни одного ликворологического исследования и других исследований для выяснения причины позитивности нетрепонемных реакций. Общее количество ликворологических исследований перед началом основного лечения за изучаемый период было крайне мало и составило максимально в 2014 году 4% (12 пациентов). Всего из 1100 больных прошли такое обследование за весь исследуемый период только 19 человек (1,7%). При снятии с учета не проведено ни одного ликворологического исследования, несмотря на то, что количество позитивных по нетрепонемным тестам пациентов, снятых с учета по окончании сроков наблюдения, колебалось от 22 до 53%, а среди неразысканных при последнем сероконтроле имели положительный нетрепонемный тест 45,3% больных. Пациенты, имеющие положительный нетрепонемный тест при снятии с учета и неразысканные пациенты, о состоянии серологических тестов которых неизвестно, сформировали группу больных, потенциально опасных в отношении развития поздних форм сифилиса. Доля таких больных среди всех лечившихся возрастала из года в год - от 37,8% до 86%. Полученные данные показали, что современные методики клинико-серологического контроля не соответствует заявленным целям и требуют пересмотра.

Далее был проведен анализ данных обследования 146 пациентов, получивших лечение по поводу сифилиса в прошлом (от 1 года до 37 лет назад), находящихся под наблюдением в ГБУЗ МО МОККВД по поводу сохраняющихся положительных результатов нетрепонемных (91,4%) и резко положительных трепонемных серологических реакций.

По времени установления первичного диагноза пациенты были условно разделены на 3 группы: I группа – диагноз «сифилис» поставлен в 2010-2015 гг. (50 больных), часть больных еще находятся на диспансерном учете; II группа – диагноз «сифилис» поставлен в 2000-2009 гг. (45 больных), подавляющее большинство сняты с диспансерного учета; III группа – диагноз «сифилис» поставлен с 1990-1999 гг. (50 больных). Всем пациентам проведено следующее обследование: 1) серологическое исследование крови (РМП с титром, ИФА сумм, IgM, IgG; РПГА с титром; РИФ 200, РИФ авс); 2) ликворологическое исследование (белок, цитоз, реакция Панди, VDRL, ИФА IgG, РПГА с титром, РИФц); 3) биохимические показатели крови (липидный профиль, аминотрансферазы, общий билирубин); 4) ЭКГ, ЭХО-КГ, коронарография, консультации кардиологов и неврологов на базе МОНИКИ и районных ЦРБ/ЦГБ. Среди указанных групп были определены первоначальные диагнозы, однако по мере удаления во времени количество пациентов с неизвестным первоначальным диагнозом возрастало, что свидетельствует о недостаточной продолжительности хранения медицинской документации.

После обследования пациентов диагноз «нейросифилис» устанавливался при наличии положительного теста VDRL в ликворе и/или повышенном значении белка/цитоза в сочетании с положительными трепонемными реакциями (РПГА, ИФА IgG, РИФц). Диагноз кардиоваскулярного сифилиса устанавливался по совокупности данных ЭКГ, Эхо-КГ, коронарографии: при обнаружении расширения корня или восходящего отдела аорты, уплотнения стенок аорты, уплотнения створок аортального клапана, деформаций створок аортального клапана, аортальной регургитации различной степени, снижения ФВ ниже 55% по Тейхгольцу, наличия очаговых зон гипокинеза миокарда у пациентов без

предшествующего ИМ, изменения проводимости миокарда, сужения коронарных артерий в области устьев, нарушения сердечного ритма. При отсутствии достоверных объективных данных для установления диагноза нейросифилиса (НС) или кардиоваскулярного сифилиса (КВС), но при наличии жалоб кардиологического или неврологического характера и резко положительных серологических реакциях крови назначалось дополнительное лечение по схеме НС (раннего или позднего) или позднего КВС, с дальнейшим клинико-серологическим наблюдением.

Из 50 обследованных I группы три пациента имеют «-» НТТ и 47 имеют «+» НТТ. Несмотря на то, что у 66% пациентов диагностированы скрытые формы, ни у одного больного из этой группы не было проведено исследование ликвора до назначения основного лечения. Консультации офтальмолога, невролога, терапевта также не проводились. Из 50 пациентов 37 находятся на диспансерном клинико-серологическом наблюдении в районных диспансерах Московской области. Основное лечение было проведено: бициллином-5 – 12 пациентам, цефтриаксоном – 25, бензилпенициллина натриевой солью в стационаре – 10 пациентам, бензатинбензилпенициллином – 2. Схема лечения достоверно не известна у одного пациента. Дополнительное лечение, в связи с отсутствием негитации нетрепонемных тестов через год наблюдения, получили только 16 больных (доксициклином – 2, бензилпенициллина натриевой солью в стационаре – 3, цефтриаксоном – 11), хотя у большинства пациентов после лечения сохранялись положительные НТТ.

После проведенного дообследования в МОККВД поставлены следующие диагнозы: нейросифилис – в 11 случаях (22%) (в 10 – поздний асимптомный НС, в одном – поздний НС с симптомами); поздний кардиоваскулярный сифилис – у 5 больных (10%). У одного пациента диагностировано сочетание позднего нейросифилиса и позднего кардиоваскулярного сифилиса. Дополнительное лечение по схеме позднего кардиоваскулярного сифилиса было назначено 4 пациентам (8%), одному – лечение по схеме позднего нейросифилиса, 22 –

дополнительное лечение по схеме позднего скрытого сифилиса, и продолжение КСК (без лечения) – 8 больным.

В структуре II группы из 45 больных: 38 пациентов с «+» НТТ, 7 с «-» НТТ. Основное лечение пациенты получали от 7 до 17 лет назад. Это лечение проводилось: цефтриаксоном у 6 больных, бензатинбензилпенициллином у 17, бензилпенициллина натриевой солью – у 9, доксициклином – у 1, бициллином-5 – у 4, у 8 пациентов схема основного лечения неизвестна.

Ни одному пациенту не проводилось исследование ликвора и консультации специалистов перед назначением основного лечения. Дополнительное лечение проводилось через год после основного: цефтриаксоном 10 пациентам, бензилпенициллина натриевой солью – 2 пациентам.

После обследования в МОККВД: нейросифилис выявлен у 14 пациентов (поздний асимптомный нейросифилис -10, поздний НС с симптомами – 4), что составляет 31 % случаев. Поздний кардиоваскулярный сифилис диагностирован у 6 пациентов, что составляет 13,3 % среди всех больных II группы. Назначено дополнительное лечение по схеме нейросифилиса – 3 пациентам. Также трем пациентам рекомендовано провести дополнительное лечение по схеме позднего кардиоваскулярного сифилиса. У двух пациентов сочетание позднего НС и КВС. Получили дополнительное лечение по схеме позднего скрытого сифилиса и продолжают КСК - 11 больных. Продолжить сероконтроль без проведения дополнительного лечения рекомендовано 10 пациентам.

В III группе из 50 обследованных первоначальный диагноз «сифилис первичный» был поставлен 3 больным, «сифилис вторичный кожи и слизистых оболочек» - также трём пациентам, сифилис скрытый ранний – 10. У 34 больных первоначальный диагноз (стадия сифилиса) достоверно не известен. Положительные и резко положительные НТТ при обследовании выявлены у 42 пациентов, у 8 - отрицательные. Основное лечение было проведено – бензатинбензилпенициллином 18 больным, бензилпенициллина натриевой солью -11, доксициклином- 1, прокаин-пенициллином – 1, бициллином-5 – 1, схема неизвестна у 18 пациентов. Дополнительное лечение проводилось 10 пациентам

(бензатин-бензилпенициллином -1, бензипенициллина натриевой солью - 6, бициллином-5 одному больному, цефтриаксоном - двум).

От первоначального лечения до обследования в МОККВД прошло от 17 до 27 лет. Ни одному из пациентов перед основным лечением не проводилось исследования ликвора и консультаций специалистов. После проведения диагностического комплекса выявлен поздний нейросифилис у 10 пациентов (у 8 больных - асимптомный, у 2 поздний НС с симптомами), что составляет 20% случаев. Поздний кардиоваскулярный сифилис выявлен у 10 пациентов (20%), причем у трех с отрицательными НТТ. У одного пациента диагностировано сочетание позднего асимптомного нейросифилиса и позднего кардиоваскулярного сифилиса. Провести лечение по схеме позднего кардиоваскулярного сифилиса рекомендовано 3 больным. Дополнительное лечение по схеме позднего скрытого сифилиса - 11. Продолжить клинико-серологический контроль и Эхо-контроль – 9 пациентам.

Во II группе с давностью инфицирования от 8 до 17 лет преобладают пациенты с нейросифилисом. При давности от 18 до 27 лет доли пациентов с поздним нейросифилисом и поздним кардиоваскулярным сифилисом становятся равными. Обращает на себя внимание также факт обнаружения несоответствия первоначально установленного диагноза «сифилис скрытый ранний», после обследования, при котором у пациентов выявлялись поздние манифестные формы сифилиса. Так, в I группе, больные, у которых выявлены поздние формы, по всей видимости, не были качественно обследованы перед основным лечением, и эти поздние формы не развились в течение клинико-серологического наблюдения, а были пропущены при постановке диагноза. Всего 24 пациентам из 146 было рекомендовано продолжить клинико-серологический контроль без назначения дополнительного лечения.

Для выявления зависимости офтальмологических воспалительных изменений у больных с впервые установленным диагнозом «сифилис» и леченных ранее, анализа современной клинической картины, эффективности лечения специфических поражений структур глаза, для того, чтобы разработать план

клинико-серологического наблюдения после специфического лечения пациентов с поражением органа зрения (по аналогии - органа слуха) были отобраны 12 карт больных сифилисом с поражением органа зрения (в 2015 г. - 3, в 2016 г. - 9). Эти пациенты получали лечение по поводу патологии органа зрения в офтальмологических отделениях ГБУЗ МО МОНИКИ и ЦРБ Московской области. Из 12 больных ранее лечились по поводу сифилиса 6 пациентов (за 21, 16, 14, 9, 8 и 3 года до появления заболевания глаз). Среди них диагноз нейросифилиса подтверждён у 2 пациентов. У 3 больных выявлено изолированное поражение структур глаза при отсутствии патологии в ликворе. Один больной от СМП отказался. Диагностирована следующая офтальмологическая патология: хронический сифилитический хориоретинит – у 2 пациентов, тромбоз вен сетчатки – у 1, частичная дистрофия сетчатки у 1, неврит зрительных нервов у 2 (в т.ч. один ретробульбарный неврит), атрофия зрительных нервов у 1 (частичная), начальная катаракта, как последствие перенесенного хориоретинита – у 1. Все пациенты с леченым сифилисом в анамнезе имели офтальмологические проявления, характерные для хронических дистрофических изменений структур глаза. После проведенного специфического лечения пациенты вновь были обследованы офтальмологом ГБУЗ МО МОНИКИ. Из 6 пациентов с леченым сифилисом в анамнезе после проведенной терапии значимое улучшение зрения произошло только у одной пациентки, в 5 случаях частичные атрофические изменения сетчатки и зрительного нерва были необратимы. У пациентов с сохраняющимися положительными нетрепонемными тестами в сыворотке крови и высокой степенью позитивности трепонемных серореакций после лечения сифилиса нельзя исключать возможность возникновения патологии органа зрения, их необходимо своевременно обследовать у офтальмолога. Сифилис в анамнезе может быть причиной кератита, катаракты, глаукомы, что требует совместного наблюдения пациента у дерматовенеролога и офтальмолога для определения дальнейшей тактики и необходимости назначения дополнительного специфического лечения. При поражении органов чувств, в сочетании с выявленными положительными серореакциями, лечение по схеме

нейросифилиса должно проводится незамедлительно, не дожидаясь результатов ликворологического исследования.

При наблюдении за группой пациентов с нейросифилисом, получавших лечение по поводу различных форм сифилиса в анамнезе разной давности, был проведён анализ различий в серологических показателях сыворотки крови и ликвора по сравнению с пациентами с впервые установленным диагнозом нейросифилиса, и различий в динамике серологических показателей крови и ликвора после лечения нейросифилиса у пациентов этих групп. С этой целью были изучены амбулаторные карты пациентов с диагнозом: нейросифилис, установленным в 2014-2017 гг., среди них:

-I группа - 47 пациентов, с впервые установленным нейросифилисом;

-II группа - 30 пациентов с нейросифилисом, которые получали лечение по поводу сифилиса в анамнезе. Исходные диагнозы в этой группе были поставлены с 1990 по 1999 гг. 9 больным, с 2000 по 2010 -10 пациентам, и с 2010 по 2015 - 11 больным. У одного пациента был первоначальный диагноз А 51.0, у двоих - А 51.3, у 6 больных - А 51.5, у 4 - А 53.0, у 17 диагноз точно неизвестен. Основное лечение проводилось 5 пациентам – бициллином – 3 и -5, 4 - цефтриаксоном, 5 - бензатинбензилпенициллином, 7 - бензилпенициллина натриевой солью. У 9 больных схема основного лечения неизвестна. Дополнительное лечение проводилось двум больным цефтриаксоном по 1,0 №20. Среди пациентов первой группы были установлены следующие клинические диагнозы: асимптомный НС ранний, асимптомный НС поздний, асимптомный НС неуточненный по давности, НС (МВС) поздний. Во второй группе имели место только поздние формы асимптомного и манифестного нейросифилиса.

При изучении показателей серологических реакций сыворотки крови и показателей ликвора выявилось, что у пациентов с впервые установленным диагнозом нейросифилиса позитивность серологических реакций в сыворотке и ликворе выше, чем у леченных ранее, что логично и не вызывает возражений.

Всем пациентам проведено лечение согласно Федеральным клиническим рекомендациям РОДВК от 2015 года в кожно-венерологических диспансерах

Московской области водорастворимым пенициллином по 10-12 млн. ЕД в/в кап. 2 раза в сутки 1 или 2 курса (в зависимости от диагноза) по 20 дней. Далее через 6-8 месяцев проведено контрольное исследование крови и ликвора. Эффективность лечения в отношении клинических проявлений в обеих группах не отличалась, лабораторные показатели (серологические тесты в крови и показатели в ликворе) характеризовали более высокую эффективность лечения в группе больных с впервые установленным диагнозом нейросифилиса. Контрольные серологические и ликворологические показатели после лечения указывают на более низкую эффективность лечения НС у лиц этой группы. Возможно, для них требуется разработка другой методики лечения с увеличением дозировки и/или продолжительности лечения. Полученные данные в ходе исследования позволили предложить практические рекомендации, улучшающие качество клинико-серологического контроля, позволяющие выявить поздние проявления сифилиса у леченного ранее пациента и своевременно, до развития инвалидизирующих осложнений, провести дополнительное лечение.

ВЫВОДЫ

1. Анализ документов (с 1976 по 2015г.г.), регламентирующих методику проведения клинико-серологического контроля после лечения больных сифилисом, показал, что за указанный период значительно снизились требования как к длительности контрольного периода (с первоначальных 5 лет для всех форм сифилиса до 2 и максимально 3 лет при поздних формах заболевания), так и к качеству обследования при снятии с учёта (от обязательного обследования специалистами и проведения СМП до проведения этих мероприятий «по показаниям»). Фактически это привело к полному отказу от ликворологического обследования и в период диагностики, и при снятии с учёта. Обследование для выявления сердечно-сосудистой патологии регламентирующими документами вообще не предусмотрено.

2. При изучении историй болезни 1100 больных сифилисом, снятых с учёта в период с 1997 по 2015г.г., установлено, что проходили наблюдение и были сняты по его окончании немногим более половины больных (в разные годы от 53,5% до 68%), причём с положительными результатами НТТ – от 22% до 53% из них. Доля снятых с учёта как «неразысканные» в разные годы составляла от 15,8% до 46,4%. «Неразысканными» считали больных, которые не являлись на приём после 2-3 вызовов письмом. За последние годы (2013-2015), когда были сняты с учёта в общей сложности 830 больных, значительная их часть (45,3%) имели положительные результаты НТТ в период контроля и не проходили серологического обследования при снятии с учёта. Ликворологическое обследование при снятии с учёта было проведено лишь в единичных случаях: из 1100 больных прошли такое обследование за весь исследуемый период только 19 человек (1,7%).

3. При обследовании больных с сохраняющимися положительными результатами НТТ после лечения, проведённого от 2 до 37 лет назад, поздние формы нейро- и кардиоваскулярного сифилиса выявлены в 38,3% случаев (у 56 пациентов из 146). Это показывает, что лечение сифилиса по принятым схемам во многих случаях не предупреждает развития тяжелых поздних форм заболевания.

4. Полученные данные показывают, что максимальная частота выявления поздних форм специфического поражения нервной и сердечно-сосудистой систем наблюдается в группе с давностью перенесенного сифилиса от 8 до 17 лет (в 28,5% поздний нейросифилис и в 13,3% - поздний кардиоваскулярный сифилис). Это обстоятельство может служить ориентиром при пересмотре длительности клинико-серологического контроля после лечения сифилиса и улучшения его качества. Развитие поздних форм сифилиса у больных, получивших ранее лечение по поводу сифилиса, не зависит от препарата, назначенного при первоначальном лечении, и может быть объяснено способностью бледных трепонем к образованию форм выживания – цист, L-форм.

5. Учитывая возможность патологии органа зрения у лиц, получивших в анамнезе лечение по поводу сифилиса, рекомендуется обследование офтальмолога пациентам с сохраняющимися положительными нетрепонемными тестами в сыворотке крови и высокими титрами трепонемных серореакций. Сифилис в анамнезе может быть причиной кератита, катаракты, глаукомы, что требует совместного наблюдения пациента у дерматовенеролога и офтальмолога для определения дальнейшей тактики и необходимости назначения дополнительного специфического лечения.

6. Пациенты с леченым сифилисом в анамнезе имели в период диагностики позднего НС более низкие титры серореакций в крови и менее выраженную патологию в ликворе в сравнении с впервые диагностированными. Контрольные серологические и ликворологические показатели после лечения указывают на более низкую эффективность лечения НС у лиц этой группы. Возможно, для них требуется более интенсивное лечение НС.

7. Результаты настоящего исследования позволяют утверждать, что клинико-серологический контроль после лечения больных сифилисом в его сегодняшнем виде и на современном эпидемиологическом фоне не выполняет функции критерия эффективности лечения больных сифилисом и нуждается в существенной модернизации. Лица с сохраняющимися позитивными серологическими тестами являются группой риска по развитию НС и КВС, что

требует включения в регламент КСК регулярного исследования ликвора и ЭХО-КТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. План мероприятий ведения пациентов при диагностике и после лечения сифилиса:

1.1 Длительность клинико-серологического контроля должна составлять:

а) после лечения по поводу сифилиса первичного серонегативного - 1 год;

б) после лечения по поводу первичного и вторичного сифилиса – 5 лет;

в) при серорезистентности после лечения первичного и вторичного сифилиса, а также после лечения всех форм скрытого, нейросифилиса и висцерального сифилиса – не менее 12 лет.

1.2 Ликворологическое обследование показано при диагностике всех форм сифилиса, кроме первичного серонегативного. При отсутствии патологии в ликворе в диагностическом исследовании повторное исследование СМЖ производится при снятии с учёта или при возникновении неврологической симптоматики. В случае установления диагноза нейросифилиса (асимптомного или с симптомами) контрольное исследование ликвора производится через 6 месяцев после лечения, в дальнейшем – каждые 6 месяцев до санации СМЖ и затем – 1 раз в 2 года и при снятии с учёта.

1.3 ЭКГ и Эхо-КГ показано больным всеми формами скрытого сифилиса в период диагностики, для выявления изменений сердечно-сосудистой системы, характерных для этой инфекции. По показаниям проводятся и другие виды инструментального обследования (коронарография, КТ, МРТ и др.). В случае установления диагноза кардиоваскулярного сифилиса повторные ЭКГ и Эхо-КГ назначают через 6 месяцев, а потом 1 раз в год до снятия с учёта и при снятии с учёта.

1.4 Клинический осмотр специалистов (невролога, офтальмолога, отоларинголога, терапевта, по показаниям – кардиолога) при снятии с учёта проводится всем

больным, получившим лечение по поводу любых форм сифилиса, а по показаниям – в период наблюдения.

1.5 УЗИ органов брюшной полости и биохимический анализ крови (глюкоза, липидный профиль, печёночные ферменты, мочевины, мочевая кислота и др.) рекомендованы всем больным со скрытыми и поздними формами сифилиса – в процессе диагностики и через год после лечения, а также по показаниям в процессе клинико-серологического контроля.

2. При поражении органов зрения и слуха у больных сифилисом внутривенная антибиотикотерапия по схеме лечения нейросифилиса (раннего или позднего) должна быть начата сразу по установлении диагноза, независимо от результатов ликворологического обследования. Ликвор при поражении органов чувств может быть как патологическим, так и нормальным. Параллельно с антибиотикотерапией пациент должен получать симптоматическое лечение и быть под наблюдением офтальмолога или отоларинголога. Контрольные осмотры соответствующего специалиста проводятся в следующие сроки после лечения: 6 месяцев, 1 год и затем при снятии с учёта.

3. Больным нейросифилисом, которые в прошлом получали лечение по поводу различных форм сифилиса, следует проводить не 2, а 3 курса специфической антибиотикотерапии.

4. Медицинская документация по больным всеми формами сифилиса, первоначальным результатам обследования, данным о лечении и серологическом контроле должна храниться не менее 25 лет (в электронном виде с защищенным доступом, либо на бумажном носителе).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абрикосов А.И. и соавт. Сифилис нервной системы. М. 1927 С.193-220.
2. Агаев Р.А., Горланов И.А., Никифоров Б.Н. и соавт. Динамика и тенденции течения скрытых форм сифилиса и развития серорезистентности в Ленинградской области и Санкт-Петербурге на современном этапе.// Журнал инфектологии. Том 3, № 3, М. 2011. С.18-25.
3. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. Руководство для врачей. Нижний Новгород: Издательство НГМА, Москва: Медицинская книга, 2002.- 74-77с.
4. Аковбян, В. А. Характеристика эпидемиологических закономерностей, определяющих распространение заболеваний, передаваемых половым путем, в России / В. А. Аковбян, А. В. Резайкина, Л. И. Тихонова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 1. – С. 4–6.
5. Аникин В.В., Дубенский В.В., Балашова И.Ю. , Камалдынова О.Е.
Особенности диастолической функции левого желудочка при сифилитическом поражении сердца. //Российский кардиологический журнал №5, 2003; С.13.
6. Антоньев А.А., Милич М.В., Трощинкова Н.Н. О научно-обоснованных сроках клинко-серологического контроля за больными ранними формами сифилиса, закончившими противосифилитическое лечение.// Тезисы VII Всесоюзного Съезда дерматовенерологов. М. 1979. Часть I. С.67-69.
7. Анфилова М.Р. Оценка факторов риска повреждения сосудистого эндотелия при сифилитической инфекции.// Вестник СВФУ. №1, Том 11.,2014. С.113-119.
8. Аствацатуров К.Р. Сифилис, его диагностика и лечение. Рук. для врачей.М., Медицина, 1971.- 421с.

9. Балашова И.Ю. Особенности внесердечной гемодинамики, вегетативной регуляции, поражений аорты и изменений фосфатидилинозитов у больных сифилисом. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
10. Балашова И.Ю., Дубенский В.В., Аникин В.В. Современный взгляд на диагностику и лечение кардиоваскулярного сифилиса. //Тезисы II Всероссийского Съезда дерматовенерологов. С-Пб. - 2007. С.47.
11. Баткаева Н.В. Эпидемиологические особенности сифилитической инфекции в настоящее время. // Практическая медицина.-2009.- №5 (37) – С.84-93.
12. Бределев В.А., Моргунова О.А. Нейропротективная терапия при нейросифилисе. // «РМЖ».№5. 2012. С.256-260.
13. Болезни нервной системы. // Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М., «Медицина», 2001. Т. 1.С. 370—378.
14. Борисенко К.К., Лосева О.К., Ибрагимов Р.А. и соавт. Сифилис третичный активный, множественные гуммы нижних конечностей.// ИППП.- М.- 1999; №4, 38-40.
15. Валикова Т.А., Алифиров В.М., Федорова И.М., Паймурзина Н.Ю. Клинические проявления мезенхимного сифилиса нервной системы. Бюллетень сибирской медицины, №2, 2002.С 77-82.
16. Венерические болезни./ Под.ред. Шапошникова О.К. , М., Медицина 1980. С. 296-298.
17. Гракович Р.И., Милич М.В., Куликова Н.П. Опыт применения математического анализа для прогнозирования заболеваемости заразными формами сифилиса. // Вестн. дерматол. венерол. – 1987. - № 8. – С. 36 – 41.
18. Григорьев П.С., Ярышева К.Г. К вопросу о специфических аортитах при экспериментальном сифилисе кроликов, Клин. журн. Саратовск. ун-та, 1928; , № 4-5, с. 283.

19. Григорьев П.С. Учебник венерических и кожных болезней / П.С. Григорьев. М.; Л.: Медгиз, 1938. - 732 с.
20. Дамир А.М. Сифилис внутренних органов. В рук. Демьянович М.П., Туранов Н.М., ред. Венерические болезни. М.: Медгиз; 1956.105-106
21. Даштаянц Г.А., Фришман М.П. Поражение сердечно-сосудистой системы при сифилисе. К., Здоровье.-1976 -169с.
22. Деев. А.С., Захарушкина И.В., Мохова Е.А., Коновалов О.Е. Церебральные ишемические инсульты при нейросифилисе у лиц молодого возраста. // Инсульт , -2002, №7 С. 34-37.
23. Дегтярева Е.А., Захарова Л.А. Варианты поражения сердечно-сосудистой системы при сифилисе. // Кардиосоматика (3), 2012; 24 – 25
24. Дерматовенерология. Национальное руководство Раздел: Сифилис. Под. ред. проф. Ю.С. Бутова, акад. РАМН Ю.К. Скрипкина, проф. О.Л. Иванова. М.. 2013. 896с.
25. Дифференциальная диагностика нервных болезней. Рук-во под. ред. проф. Акимова Г.А., Одинака М.М. Спб «Гиппократ». 2001., С. 339-343(уточнить)
26. Дмитриев Г. А., Доля О. В., Васильева Т. И. Сифилис: феномен, эволюция, новация. М.: Бином. 2010. С. 367.
27. Довжанский С.И. Клиническая оценка серорезистентности при сифилисе. // РМЖ., Том 6, №15, С.978-980.
28. Доля О.В., Гребенюк В.Н. Бугорковый сифилид – клиническое проявление третичного сифилиса. Клиническая дерматология и венерология. 2011; 2: С.45–47.
29. Дубенский В.В., Аникин В.В., Дубенский Вл.В., Яковлев Н.А., Григорьева Г.Н., Гутянский О.Г. Современные аспекты диагностики нейро- и кардиоваскулярного сифилиса.// Тезисы XI Съезда дерматовенерологов и косметологов., 2010; С.46.

30. Елисеев Ю.В. Ишемический инсульт, вызванный менингovasкулярным сифилисом. // Альманах клинической медицины. - 2015. № 39, С. 136-139.
31. Залевская О.В., Важбин Л.Б., Лосева О.К., Шувалова Т.М. Сифилис нервной системы у пациентов, лечившихся по поводу сифилиса в прошлом. // Клиническая дерматология и венерология 2010; 3:76—81.
32. Залевская О.В. Совершенствование диагностики нейросифилиса в неврологических стационарах (на примере лечебно-профилактических учреждений Московской области). Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2010;10, 24.
33. Инструкция по профилактике и лечению сифилиса. Министерство здравоохранения СССР.- М., 1948 - с.
34. Инструкция по профилактике и лечению сифилиса. Министерство здравоохранения СССР.- М., 1963 - с.
35. Инструкция по профилактике и лечению сифилиса. Министерство здравоохранения СССР.- М., 1976 - 74с.
36. Инструкция по профилактике и лечению сифилиса. Министерство здравоохранения СССР.- М., 1988- 32с.
37. Калашникова Л.А., Александрова Е.Н., Кадыков А.С., и соавт. Прогрессивный паралич и антитела к кардиолипину.// Клиническая медицина, №4,2001,С. 63-65.
38. Карелин В.С., Корсак Н.Н. Опыт консультаций смежными специалистами больных сифилисом в Могилевском областном кожно-венерологическом диспансере. // Материалы IV Съезда социал-гигиенистов и организаторов здравоохранения Республики Беларусь. Реформы здравоохранения Беларуси в XXI веке./ Минск., 2000. С.242.
39. Картамышев А.И. Кожные и венерические болезни. М.: Медгиз, 1954; 718 с.

40. Катунин Г.Л., Мелехина Л.Е., Фриго Н.В. Нейросифилис: эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика. // Вестник дерматологии и венерологии. №5.,2013. С.40-49
41. Катунин Г.Л., Рубцов А.Б. Использование стандартных серологических методов исследования крови для диагностики скрытого позднего сифилиса. // Вестник дерматологии и венерологии №3,2016, с.69-74.
42. Катханов А.М., Шейх-Заде К.Ю., Адамчик А.С., Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных скрытым сифилисом // Рос. кардиол. журн. - 2000. - N : 2. - с.35
43. Квижинадзе Г.Н., Залевская О.В., Юдакова В.М., Лосева О.К. Кардиоваскулярный сифилис как актуальная проблема современной медицины. Тезисы докладов VIII Международного форума дерматовенерологов и косметологов 18 – 20 марта 2015 года. М.; 2015: 71-72.
44. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Современные стандарты диагностики сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение 1). // Вестник дерматологии и венерологии.№2., 2015., С.11-22.
45. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Современные стандарты терапии сифилиса: сравнение российских и зарубежных рекомендаций (сообщение II). // Вестник дерматологии и венерологии. №2., 2015., С.23-40.
46. Красносельских Т.В., Михеев Г.Н., Григорян А.Э. и соавт. Случай третичного сифилиса, проявившегося множественными гуммами кожи.// Вестник дерматологии и венерологии 2015; (2): 84—93
47. Крумкачев В.В., Панкратов О.В., Юдина О.А., Шкет А.П., Крумкачева А.Ю., Климова Л.В.. Кардиоваскулярный сифилис в Республике Беларусь. // Клиническая дерматология и венерология. №5., 2014. С.125-132.

48. Конюхова К.А., Григорьева Г.Н., Цветкова Г.М. Третичный сифилис. // ЗППП 1998; (5) 42-43.
49. 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, №3 С.104-109.
50. Колоколов О.В., Шоломов И.И., Бакулев А.Л., Кравченя С.С., Колоколова А.М. Нейросифилис: проблемы диагностики и классификации.// Саратовский научно-медицинский журнал. 2010.Т.6.№3. С.632-636.
51. Колоколов О.В., Бакулев А.Л., Колоколова А. М., Шоломов И.И. Нейросифилис вернулся. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2012.Том 2.№9. С.682-686.
52. Колоколова А.М., Колоколов О.В., Абрамова Т.П. Патоморфоз клинических проявлений нейросифилиса (обзор). // Саратовский научно-медицинский журнал.2012.Т.8,№2 С.463-469.
53. Колоколов О.В., Тихонова Л.А., Бакулев А.Л., Шоломов И.И., Колоколова А.М. Критерии диагностики церебрального васкулита при сифилисе. Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150)2012. Том 2. № 9. С. 653-656.
54. Кубанова А.А., Мелехина Л.Е., Кубанов А.А., Богданова Е.В. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период 2004-2013 гг. // Вестник дерматологии и венерологии, 2014, №5, С. 25-27.
55. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Организация оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки.// Вестник дерматологии и венерологии №3,2016 с.12-28.

56. Куляш Г.И. Диагностика нейросифилиса: проблемы трактовки результатов лабораторных исследований. Клиническая дерматология и венерология.- 2011.- №4. С. 6-14.
57. Лезвинская Е.М., Пивень А.Л. Болезни кожи и инфекции, передаваемые половым путем.// Практическая медицина. М. 2007. С. 144-156.
58. Лечение и профилактика сифилиса (методические указания) №98/273. М.,1999. С.15-17,18
59. Липманович А.С. Заболевание висцеральным сифилисом по данным аутопсий за 24 года / А.С. Липманович // Вести, дерматологии и венерологии. 1962. - № 1. - С. 42-46.
60. Лосева О.К., Тактамышева Э.Ш. Современный нейросифилис: клиника, диагностика, лечение. // «РМЖ» №15., 1998. С.981-984.
61. Лосева О.К., Катунин Г.Л., Магарышкина О.В. Проблемы снятия с учета пациентов с положительными нетрепонемными тестами. // Вестник дерматологии и венерологии. 2004.-N 3.-С.21-22.
62. Лосева О.К., Китаева Н.В. Сроки негативации серологических реакций у больных ранними формами сифилиса с различной длительностью заболевания, получавших лечение различными препаратами пенициллина. // ИППП. -2001. - № 4– С. 9-13.
63. Лосева О.К., Китаева Н.В. Выбор методик лечения для больных различными формами сифилиса. // ИППП. – 2003. - № 3. – С. 39-42.
64. Лосева О.К., Китаева Н.В., Тоскин И.А. Результаты клинко-серологического наблюдения после лечения больных ранними формами сифилиса с разной длительностью заболевания. // Вестник дерматологии и венерологи.М. 2001. №4. С.46-50.

65. Лосева О.К., Тактамышева Э.Ш., Куприянова Л.В. и др. Нейросифилис возвращается... // Врач. 1997.4. С. 36—37.
66. Лукомский П.Е. Сердечно-сосудистая система в ранние периоды сифилиса / П.Е. Лукомский // Клин, медицина. 1928. - № 14. - С. 95.
67. Лукьянов А.М., Корев Ю.Ю., Трусов А.Г. Терапия различных форм сифилиса цефтриаксоном.// «Рецепт». Минск.-№3 (53).-2007.- С.55-63.
68. Лукьянов А.М. Нейросифилис. Минск. «Парадокс». 2009. С. 55.
69. Мавлютова Г.И., Кочергина О.С., Рахматуллина Э.Ф. Нейросифилис. // Практическая медицина №2(78). 2014. С.31-36.
70. Мавлютова Г. И., Юсупова Л. А. , Мисбахова А. Г. Поздние формы сифилиса: современное состояние проблемы.// Лечащий врач. №6. 2015. С. 34-37.
71. Мавлютова Г.И., Минуллин И.К., Бильдюк Е.В., Губайдуллин Р.М. Случай поздней диагностики третичного сифилиса.// Вестник дерматологии и венерологии. М.2010 №2, С.48
72. Мавлютова Г.И. Клинико-серологический патоморфоз сифилиса (по материалам Республики Татарстан). Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Казань.,- 2006.-С.-19.
73. Магарышкина О.В. Совершенствование показаний для назначения дополнительного лечения и снятия с учета больных сифилисом. Автореферат дисс. ... канд.мед.наук. М. 1988.-16с.
74. Магомедова Р.М., Карпов С.М. Проблема нейросифилиса сегодня. // Международный научно-исследовательский журнал. М. 2013 №10-5 (17). С.21.
75. Макаров А.Ю., Сенькина А.Г., Гончарова Л.Г., Куликовская К.В. Спинная сухотка в практике современного невролога. // Неврологический журнал.№3. 2012. С.39-43

76. Малеина А.Ю. Методы оценки когнитивных нарушений у пациентов с поражением нервной системы при сифилисе. Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150) 2015. Том 5. № 3
77. Маргулис М.С. Ранний нейросифилис. Патологическая анатомия, патогенез и клиника / М.С. Маргулис. — Медгиз, 1949. — С. 215.
78. Маргулис, М. С. Хронические инфекционные и паразитарные заболевания нервной системы / М. С. Маргулис. —М. : Медгиз, 1938. — С. 9–159.
79. Методические рекомендации по клинической оценке изменений спинномозговой жидкости при сифилисе, лечению, реабилитации больных нейросифилисом. Минск.2000.
80. Милич М. В. Эволюция сифилиса. М., Медицина. 1987. С. 128.
81. Милич М.В., Ощепкова Л.М.. Патологоанатомические данные о лицах состоявших на учете по поводу сифилиса. Вестник дерматологии и венерологии. М.: Медицина. 1988; 11: 50-51.
82. Милич М.В. Патоморфоз поздних форм сифилиса.// Автореф. Дисс докт.мед.наук. М., 1984. С.25-26
83. Митичкина Е.В. Совершенствование подходов к ведению пациентов с замедлением негитивации серологических реакций после лечения ранних форм сифилиса. Автореферат дисс...канд.мед.наук. М., 2013
84. Новиков Ю.А. К истории изучения кардиоваскулярного сифилиса. // Клиническая дерматология и венерология. №5. 2008.- С.4-8.
85. Новиков Ю.А., Долгих Т.И., Кидалов М.Б., Радул Е.В., Филиппов С.О., Новгородова Т. И. Клинико-серологические параллели в диагностике нейросифилиса. // Омский научный вестник. №1., 2012. - С. 43-46.

86. Овчинников Н.М, Беднова В.Н. Делекторский В.В. Лабораторная диагностика заболеваний, передающихся половым путем М. : Медицина, 1987.- 304 с.
87. Потекаев Н.Н., Фриго Н.В., Алмазова А.А., Лебедева Г.А. Эпидемиология сифилиса в современных условиях. // Клиническая дерматология и венерология. №1.-2015 С.22-34.
88. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 26.03.2001 №87 « О совершенствовании серологической диагностики сифилиса».
89. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 30.07.2001 №291 « О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем».
90. Привалова Н.К., Тихонова Л.И. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации: анализ тенденций и прогноз развития эпидемиологической ситуации. // ИППП. – 2000. - № 5. – С. 35.
91. Радул Е.В. Лабораторно-инструментальная оценка функционального состояния сосудистого эндотелия у больных ранними формами сифилиса. Автореферат дисс. ... канд.мед.наук. Новосибирск. 2006.
92. Робустов Г.В. Сифилис нервной системы. В кн: «Венерические болезни» под ред. Демьяновича М.П. и Туранова Н.М. М. «Медгиз». 1956; 139-140.
93. Родиков М.В., Шпрах В.В. Состояние цереброспинальной жидкости у больных с ранним и поздним нейросифилисом.// Сибирский медицинский журнал. 2009 №5 С. 15-17.
94. Родиков М.В., Прохоренков В.И. Нейросифилис: от диагноза к лечению. Часть I. Эпидемиология, патогенез, клиника.// Вестник дерматологии и венерологии №1, 2010, С.28-34.

95. Родиков М.В., Прохоренков В.И. Нейросифилис: от диагноза к лечению. Часть II. Диагностика, терапия, прогноз.// Вестник дерматологии и венерологии №2, 2010, С.20-25.
96. Родионов А. Н. Сифилис: учебное пособие для вузов. СПб.: Питер.- 2007–С. 320.
97. Рокицкая В.Н., Сафина Ф.Г. Поражение глаз при различных формах сифилиса. // Практическая медицина. №5 (37) .2009. С. 81-84.
98. Самцов А.В. Нейросифилис: Современные представления о диагностике и лечении: Руководство для врачей /А.В. Самцов, И.Н. Теличко, А.М. Иванов ; под ред. А.В. Самцова. – СПб.: Спецлит, 2006. – 128 с.
99. Соколовский Е.В., Савичева А.М., Домейка М. и др. Инфекции, передаваемые половым путем: руководство для врачей. Москва «МЕДпресс-информ», 2006; 256 с.
100. Соколовский Е.В. Серологическая резистентность после лечения сифилиса (причины и факторы развития, профилактика и лечение). Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб. – 1995. – С. 40.
101. Соколовский Е. В., Красносельских Т.В. Суставной синдром в практике дерматовенеролога. Нейросифилис / по ред. Е. В. Соколовского. – СПб. : СОТИС, 2001. – 272 с.
102. Соколовский Е.В., Фриго Н.В., Ротанов С.В., Доля О.В. и соавт. Руководство по лабораторной диагностике сифилиса в странах Восточной Европы. // Международные документы. №5. 2008 с. 87-96.
103. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Особенности поражения ЛОР-органов при третичном сифилисе.// «РМЖ» №26. – 2014. - С.19-33.
104. Слесаренко Н.А., Бакулев А.Л. Случай висцерального сифилиса и специфического поражения нервной системы у пациентки с ранее

констатированной серорезистентностью. // Клиническая дерматология и венерология. №1.2007. С.78-79.

105. Симоненко В.Б., Попов А.В., Сюч Н.И., Магарышкина О.В., Дулин П.А. Сифилитический мезаортит. // Клиническая медицина. М. №1,2012 С.77-79.

106. Сурганова В.И. Эпидемиологические и клинико-диагностические аспекты раннего скрытого сифилиса. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Екатеринбург. 1998.С.10.

107. Терехова Ю.Б., Миронов А.Ю., Истратов В.Г., Осман К.А. Индикация молекулярных маркеров нейросифилиса. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», 2007, №2, С 59-66.

108. Фриго Н.В., Ротанов С.В., Манукьян Т.В. и соавт. Лабораторная диагностика сифилиса: вчера, сегодня, завтра. // Вестник дерматологии и венерологии. М. 2012 №4.С.16.

109. Фриго Н.В., Катунин Г.Л. Ротанов С.В., Левин О.С. Современные иммунологические методы исследования цереброспинальной жидкости у больных нейросифилисом. // Вестн дерматол и венерол 2011; №6; С.49-57

110. Фриго Н.В., Лесная И.Н., Кубанов А.А. и др. Основные направления развития диагностических технологий в дерматовенерологии.// Вестн дерматол и венерол, 2010; (5): 35—44.

111. Фришман М.П. Клиническая симптоматика, диагностика, лечение и диспансеризация больных сифилитическим аортитом. Методическое письмо. Харьков.- 1969. - 24с.

112. Фришман М.П. Клиническая симптоматика, диагностика, лечение и диспансеризация больных сифилитическим аортитом. Дисс....докт.мед.наук. 1966. Т.1; 34-36.

113. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом. РОДВК.2015.
114. Чеботарев В.В., Батурин В.А. Сифилис: Современный алгоритм лечения больных и диспансеризации, основанный на фармакокинетике пенициллина.// Ставрополь 2010.С.160-161.
115. Чеботарев В.В., Чеботарева Н.В. Актуальна ли проблема сифилиса сегодня? // Клин дерм и венерол. М., №3, 2015., с.52-55.
116. Шатохина С.Н., Важбин Л.Б., Кузнецова Н.А. Новые критерии диагностики нейросифилиса по структурам спинномозговой жидкости. // Практическая медицина. №8(84). 2014.С.36-38.
117. Шейх-Заде К.Ю. Функциональная оценка сердца в норме и при раннем скрытом сифилисе. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата мед. наук. - Краснодар, 2001, с. 19
118. 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. М.,№3,2014 с.14-23
119. Штульман Д.Р., Лосева О.К., Артемьев Д.В., Хатиашвили И.Т., Тактамышева Э.Ш. Нейросифилис: современное состояние проблемы. Невролог. журнал. 1998; т.3; 1: 24-30.
120. Шувалова Т.М., Туманян А.Г. , Соколова И.М., Геворкян Г.Х., Овакимян Л.С. Заболеваемость сифилисом в Московской области. // ЗППП. – 1998. – С. 26 - 32.
121. Яхно Н. Н. и др. Хронический сифилитический менингоэнцефалит с нормотензивной гидроцефалией ("прогрессирующий паралич") // Неврологический журнал: научно-практический журнал. - 2009. - Том 14, N 4. - С. 34-41.

122. Andrade P., Mariano A., Figueiredo A. Solitary frontal ulcer: A syphilitic gumma.// *Dermatology Online Journal* 16 (9): 5
123. Ahmed A., Quraishi S. Aetiological causes of reversible sensorineural hearing loss.// *The Internet Journal of Otorhinolaryngology* ., 2006. Vol. 6 № 2.,p.3.
124. Augenbraun M, Rolfs R, Johnson R, et al. Treponemal specific tests for the serodiagnosis of syphilis. Syphilis and HIV Study Group. *Sex Transm Dis*. 1998; 25: 549–52
125. Ballard R., Hook E.W. III. Syphilis. In: Unemo M., Ballard R., Ison C., Lewis D., Ndowa F., Peeling R., eds. *Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus*. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland, 2013: 107—129.
126. Bande U., Baligar B., Kamath V. A Syphilitic Aortic Aneurism: an old Friend Revisited. *Journal of Clinical and Diagnosis Research* 2012 Vol. 6(7) 1319-1321
127. Barboni P, Savini G, Carbonelli M, Carelli V, Sadun AA. Optical coherence tomography for optic disc edema. *Arch Ophthalmol*. 2011 Sep;129(9):1245-6.
128. Barile GR, Flynn TE. Syphilis exposure in patients with uveitis. *Ophthalmology* 1997; 104:1605–1609.
129. Baseman J.B. Molecular characterization of receptor binding proteins and immunogens of virulent *Treponema pallidum* / J.B. Baseman, E.C. Hayes // *J. Exp. Med*. 1980. - Vol. 151. - P. 573-586.
130. Berger J.R., Dean D. Neurosyphilis. *Handb Clin Neurol*. 2014, 121.,1461-72
131. Bernstein KT, Stephens SC, Strona FV, Kohn RP, Philip SS. Epidemiologic characteristics of ongoing syphilis epidemic among men who have sex with men, San Francisco. *Sex Transm Dis*. 2013;40(1):11–17.

132. Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO. Treponema-specific tests for serodiagnosis of syphilis: comparative evaluation of seven assays. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1313-7
133. Bittencourt M., Nascimento B., Drago M. Nodular tertiary syphilis in an immunocompetent patient.// *An Bras Dermatol.* 2016;91(4):528-30.
134. Browning DJ: Posterior segment manifestations of active ocular syphilis, their response to neurosyphilis regimen of penicillin therapy, and the influence of human immunodeficiencyvirus status on response. // *Ophthalmology* 2000, 107:2015-2023.
135. Busse C, Navid MH, Strubel A, Schnitzler P. Evaluation of a new recombinant antigen-based Virotech Treponema pallidum screen ELISA for diagnosis of syphilis. *Clin Lab* 2013;59:523-9
136. Castro A, Jost H, Cox D, et al. A comparison of the analytical level of agreement of nine treponemal assays for syphilis and possible implications for screening algorithms. *BMJ* 2013;3:003347
137. Chandramohan Sharma, Kunal Nath, Banshi LaL Kumawat, Dinesh Khandelwal, Deepak Jain. Erb's paraplegia with primary optic atrophy: Unusual presentation of neurosyphilis: Case report and review of literature.// *Annals of Indian Academy of Neurology.* Vol.17. (2) P. 231-233.
138. Chan W., Dongwook S., Mi-Jin L. et al. F cfse of Cerebral Gumma Presenting as Brain Tumor in a Human Immunodeficiency Virus (HIV) – Negative Patient.// *Yonsei Med J* 50 (2) 284-288, 2009.
139. Chu H. Arsene D. Huang G. Syphilitic angina.// *The American Journal of Medicine,* Vol 126, N 9, 2013. P.4
140. Chudomirova K., Chapkanov A., Abadjieva Ts. Gummatous Cutaneous Syphilis.// *Sex Transm Dis., №4., Vol. 36., 2009,239-240.*

141. Clark E.G., Danbolt N. The Oslo study of the history of untreated syphilis; an epidemiologic investigation based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material; a review and appraisal. *J Chronic Dis* 1955; 2(3):311-344.
142. Deivam S., Guru T. Arun, Prabhu N., Balasubra Manian N. Experience of Syphilitic Aortic aneurism – a case report. *International J of Advances in Case Reports*. 2015 (2) 64-67.
143. Dombrowski JC, Pederson R, Marra CM, et al. Prevalence estimates of complicated syphilis. *Sex Transm Dis* 2015; 42:702–704.
144. Doherty L, Fenton KA, Jones J, Paine TC, Higgins SP, Williams D, Palfreeman A. Syphilis: old problem, new strategy. *BMJ*. 2002;325:153–6.
145. Doris J.R., Saha K., Jones N., Sukthankar A. Ocular syphilis: the new epidemic. // *Eye*.-2006 №20. P. 703-705.
146. Durnian J.M., Naylor G., Saeed A.M. Ocular Syphilis: the return of an old acquaintance.// *Eye* 2004 №18 p 440-442.
147. Emily L. H., Lukehart Sh.A. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. *The Journal of Clinical Investigation* Vol 121., №12.,2011 – P. 4584.
148. Erbeling E, Rompalo A. Changing epidemiology of syphilis and its persistent relationship with HIV. *Curr Infect Dis Rep*. 2004;6:135–40.
149. Gornic H.L., Creager M.A. Aotitis. *Circulation*. 2008., 117, 3039-3051.
150. Grivois, J. P. When to think about neurosyphilis? / J. P. Grivois, E. Caumes // *Rev. Prat.* – 2004. – Vol. 54, № 4. – P. 396–399.
151. Ghanem KG. Neurosyphilis: a historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16(5):157–168.
152. Janier M. Hegyi V. Dupin N. Unemo M. and ed. 2014 European guideline on management of syphilis// *JEADV*.2014,28.p.1582-1593

153. Haake D.A. Spirochaetal lipoproteins and pathogenesis. // Microbiology. 2000. Vol. 146.- P. 1491-1504.
154. Hajji L.et al. Syphilitic aortitis and «accelerated» atherosclerosis. Arch Mal Coeur Vaiss 1998 V. 91. K.9 – P. 1183-1186.
155. Horowitz H.W., Valsamis M.P., Wicher V. et al. Cerebral syphilitic gumma confirmed by the polymerase chain reaction in a man with human immunodeficiency virus infection. // N Engl J Med 1994; 331; 1488-91.
156. Ho E.L., Lukehart S.A. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. J Clin Invest 2011;121:4584-92
157. Hong May-Ching, Sheu Shwu-Jiuan, Wu Tsung-Tien. Ocular Uveitis as the Initial Presentation of Syphilis// J Chin Med Assoc.,2007.,Vol 70., № 7, 274-280.
158. Hook E.W., Marra C.M. Acquired syphilis in adults. N Engl J Med. 1992;326(16):1060–1069.
159. Hooshmand H, Escobar MR, Kopf SW. Neurosyphilis; a study of 241 patients. JAMA 1972;219:726-9
160. Hinojosa J. C. [et al.] Atypical form of late neurosyphilis / // Med Clin Barc. – 2004. – Vol. 122, № 15. – P. 595.
161. Hunter JJ et al. Recurrent myocardial infarctions secondary to luetic coronary arteritis in hypertrophic cardiomyopathy. Safr Med J 1999; 69: 576–80
162. Young H. Guidelines for serological testing for syphilis. Sex Transm Infect 2000;76:403-5
163. Young H. Syphilis: serology. Dermatol Clin. 1998; 16: 691–8
164. Yang P, Zhang N, Li F, Chen Y, Kijlstra A. Ocular manifestations of syphilitic uveitis in Chinese patients. Retina. 2012;32(9):1906–1914.

165. French P. (Chair FRCR, Gomberg M. MD, Janier M. MD PhD, Schmidt B. MD, van Voorst Vader P. VD and Young H. MD. IUSTI:2008 European Guidelines on Management of Syphilis.// International Journal of STD & AIDS. Volume 20. May 2009.p.300-302.
166. Fitzgerald T.J. Pathogenesis of syphilitic vasculitis. Ann Rev Microbiol 1981; 35: 29–54.
167. Fitzgerald T.J., Role of mucopolysahandase in the pathogenesis of syphilis / TJ, Fitzgerald / Biology of Parasitic Spirochetes. New York, 1976. - P. 57-64.
168. Kang J.M., Kim Y.S., Woo Y.H. et al A case of Syphilitic Aortitis with Aortic Insufficiency and Aortic Aneurism. Korean J Infect Dis 2000., 32(5) 402-406.
169. Katsutoshi S., Kiyoshi Ch., Nobusato K., Hitoshi O. Successful Repair of a Syphilitic Aortic Arch Aneurysm Accompanied by Serious Cerebral Infarction. //Ann Thorac Cardiovasc Surg. - 2014., P. 929-932.
170. Kiss S, Damico FM, Young LH. Ocular manifestations and treatment of syphilis. Semin Ophthalmol 2005; 20:161–167.
171. Kotnik V., Jordan K., Stopicek S, and ed. Intratecal antitreponemal antibody synthesis determination using the INNO –LIA Syphilis score.// Acta Dermatoven APA Vol 16, 2007, No 4,135-140.
172. Kunkel J, Schürmann D, Pleyer U, Rüther K, Kneifel C, Krause L, Reichert M, Ignatius R, Schneider T. Ocular syphilis–indicator of previously unknown HIV infection. J Infect. 2009;58:32–6.
173. Kuo I.C., Kapusta M.A., Rao N.A. Vitriitis as the primary manifestation of ocular syphilis in patients with HIV infection. // Am J Ophalvology 1998 125(3) 306-311
174. Larsen S.A., Sterner B.M., Rudolf L.H. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilitic.// Clin Microb Rev 1995 – Vol. 8. №1.- P.1-21

175. Lynn W.A. and Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination// The Lancet Infectious Diseases Vol 4. 2004. 456-466.
176. Libor A., Dewit St., Poll B. HIV and Syphilis. When to perform a Lumbar Puncture.// Sex Transm Dis 2007 vol 34 p 141-144.
177. Litmanovich D., Yildirim A., Bankier A. Insights into imaging of aortitis. Insights Imaging 2012 (3) 545-560.
178. Löwhagen GB, Andersson M, Blomstrand C, Roupe G. Central nervous system involvement in early syphilis. Part I. Intrathecal immunoglobulin production. Acta Derm Venereol 1983;63:409-19
179. Lolli P. Cerebrospinal fluid anticardiolipin antibodies in neurological diseases / P.Lolli, S. Mata, M.C.Bariffi, L.Amaducci // Clin.Immunol. Immunopathol. — 1991. — Vol. 52 (2). — P. 314-321.
180. Lukehart S.A., Hook E.W., Baker-Zander S.A. Invasion of central nervous system by Treponema pallidum: implications for diagnosis and treatment. // Ann Intern Med. 1988 109(11) 855-62.
181. Marra, C. M. Neurosyphilis / C. Marra // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. – 2004. – № 4. – P. 435–440.
182. Mathew RG, Goh BT, Westcott MC. British Ocular Syphilis Study(BOSS): 2-year national surveillance study of intraocular inflammation secondary to ocular syphilis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55:5394–5400.
183. Morshed M.G., Lee M., Maquire J., Zwmpfer T. Neurosyphilitic gumma in a homosexual man with HIV infection confirmed by polymerase chain reaction.// International Joernal of STD & AIDS 2008; 19; 568-569.
184. National guideline for the management of early syphilis. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). Sex Transm Infect. 1999 Aug; 75 Suppl. 1: S29–33

185. National guideline for the management of late syphilis. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). *Sex Transm Infect.* 1999 Aug; 75 Suppl. 1: S34–7
186. Oliver S., Sahi Sh., Tantaló B.S. Molecular Typing of *Treponema pallidum* in Ocular Syphilis.// *Sex Transm Dis* 2016 №8., vol 43 p 524-527.
187. Owusu-Edusei K, Koski KA, Ballard RC. The tale of two serologic tests to screen for syphilis – treponemal and non-treponemal: does the order matter? *Sex Transm Dis* 2011;38:448-56
188. Owusu-Edusei K, Peterman TA, Ballard RC. Serologic testing for syphilis in the United States: a cost-effectiveness analysis of two screening algorithms. *Sex Transm Dis* 2011;38:1-7
189. Parc C.E., Chahed S, Patel SV, Salmon-Ceron D. Manifestations and treatment of ocular syphilis during an epidemic in France. *Sex Transm Dis* 2007;34:553-6
190. Park M.G., Oh S.Y., Park K.R. Multiple Cerebral Infarctions Associated with Syphilitic Aortitis. *Korean J Stroke* 2011 13(1) 31-33.
191. Park IU, Chow JM, Bolan G, Stanley M, Shieh J, Schapiro JM. Screening for syphilis with the treponemal immunoassay: analysis of discordant serology results and implications for clinical management. *J Infect Dis* 2011;204:1297-304
192. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2005; 16 (1): 45—51.
193. Resest M., Decaux O., Frouget T. et al. Syphilitic aortitis. Experience of an internal medicine unit. *Rev. Med. Intern* 2006.,27,16-20.
194. Roberts W. C., Ko J. M., and Vowels T. J. Natural history of syphilitic aortitis.// *American Journal of Cardiology*, vol. 104, no. 11, pp. 1578–1587, 2009.

195. Rrzybojewski J.Z. Recurrent myocardial infarctions secondary to luetic coronary arteritis in hypertrophic cardiomyopathy. A case report / J.Z. Przybojewski. J. Hunter, J. Laubscher., S. Afr Med J. 1986- - Vol. .9. - P 576-580
196. Ruhlmann C. et al. Aneurism of ascending aorta in tertiary syphilis.// Dtsch. Med. Wochenschr 1996 Vol. 121 .-P. 550-555.
197. Sahin O., Ziaei A. Clinical and laboratory characteristics of ocular syphilis, co-infection, and therapy response. // Clinical Ophthalmology 2016, 10, 13-18
198. Sena AC, White BL, Sparling PF. Novel Treponema pallidum serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. Clin Infect Dis. 2010;51(6):700–770
199. Shen J., Feng L., Li Y. Ocular syphilis: an alarming infectious eye disease. // Int J Clin Exp Med 2015 8(5): 7770-7777.
200. Spoor TC, Ramocki JM, Nesi FA, Sorscher M. Ocular syphilis 1986. Prevalence of FTA-ABS reactivity and cerebrospinal fluid findings. J Clin Neuroophthalmol. 1987;7(191–195):196–7.
201. Suarez J.I. Mlakar D., Snodgrass S.M. Cerebral syphilitic gumma in an HIV-negativ patients presenting as prolonged focal status epilepticus. // N Engl J Med 1996; 335; 1159-60.
202. Tanabe Y.L., Hantle A.C. Granulomatous tertiary syphilis. //J. Am.Acad.Dermatol. 1986.-Vol.15.- P.341-344.
203. Tomey M. Murthy V. Beckman J. Giant syphilitic aortic aneurism: A case report and review of the literature. Vascular Medicine 2011. 16(5) P.360-364
204. Timothy C. H. Ootosyphilis. Dizzines-and-balance.com 2016, №6. [Электронный пецупс] URL: <http://www.dizziness-and-balance.com/disorders/infections/otosyphilis.htm> (дата обращения: 05.10.2016).

205. Ting D., Xinjun W., Shaona Z. Clinical manifestations and cerebrospinal fluid status in ocular syphilis in HIV-Negative patients// BMC Infectious Diseases 2016
206. Thomas D.D., Fogelman A.M., Miller J.N., Lovett M.A. Interactions of *Treponema pallidum* with endothelial cell monolayers. Eur J Epidemiol. 1989; 5 (1): 15–21.
207. Turchetti P., Pacella F., Pacella E. An immunocompetent migrant presenting with neurosyphilis with an unusual unilateral papillitis: a case report. / European Journal of Medical Research 2012 №17/3 p.3
208. Vaideeswar P. Syphilitic aortitis: rearing of the ugly head. // Indian Journal of Pathology and Microbiology, vol. 53, no. 4, pp. 624–627, 2010.
209. Villanueva A.V., Sahouri M.J., Ormerod L.D., Puklin J.E., Reyes M.P. Posterior uveitis in patients with positive serology for syphilis. Clin Infect Dis 2000;30:479-85
210. Workowski K.A., Bolan G.A. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015; 64:1–137.
211. Wöhrle S, Geusau A. Neurosyphilis is unlikely in patients with late latent syphilis and a negative blood VDRL test. Acta Derm Venereol. 2006; 86: 335.

ПРИЛОЖЕНИЕ

РЕАКТИВЫ ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СИФИЛИСА и НЕЙРОСИФИЛИСА

НАЗНАЧЕНИЕ	НАЗВАНИЕ ТЕСТ-СИСТЕМЫ	ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
RPR	1. «Люис-Тест» для определения ассоциированных с сифилисом реактивных антител	НПО «Диагностические системы» Россия
	2. «Антикардиолипид-РПР-БЕСТ» Набор реагентов для ассоциированных с сифилисом антител к кардиолипину в реакции преципитации	АО «Вектор-Бест» Россия
	3. «Сифилис RPR-тест» для выявления антител к кардиолипину в реакции флуккулляции	ЗАО «ЭКОлаб» Россия
РПГА	«Сифилис РПГА-тест» для определения антител к <i>Treponema pallidum</i> в реакции пассивной гемагглютинации для качественного и полуколичественного определения	ЗАО «ЭКОлаб» Россия
ИФА IgM	1. «ИФА-антипаллидум - IgM» тест-система иммуноферментная для выявления антител класса М к <i>Treponema pallidum</i>	ЗАО «ЭКОлаб» Россия
	2. «ИФА-АНТИ-ЛЮИС-М» Тест-система иммуноферментная для выявления антител класса М к возбудителю сифилиса	НПО «Диагностические системы» Россия
ИФА IgG	«РекомбиБест антипаллидум- IgG» Набор реагентов для	АО «Вектор-Бест» Россия

	иммуноферментного выявления антител класса IgG к <i>Treponema pallidum</i>	
ИФА суммарные	1.«РекомбиБест антипаллидум-суммарные антитела» Набор реагентов для иммуноферментного выявления суммарных антител к <i>Treponema pallidum</i>	АО «Вектор-Бест» Россия
	2. «Инвитролоджик Сиф-АТ» Набор реагентов для иммуноферментного выявления суммарных антител к <i>Treponema pallidum</i>	ООО «Медико-биологический Союз» Россия
Иммуноблоттинг	1. «Лайн-Блот Сифилис-IgG» Тест-система для выявления антител к отдельным антигенам возбудителя сифилиса <i>Treponema pallidum</i> методом иммунного блоттинга с использованием рекомбинантных антигенов	ЗАО «ЭКОлаб» Россия
	2. «Лайн-Блот Сифилис-IgM» Тест-система для выявления антител к отдельным антигенам возбудителя сифилиса методом иммунного блоттинга с использованием рекомбинантных антигенов	ЗАО «ЭКОлаб» Россия
РИФ	«ЛюмиБест антипаллидум» Набор реагентов для выявления антител к <i>Treponema pallidum</i> методом иммунофлюоресценции	АО «Вектор-Бест» Россия

VDRL	«Сифилис-VDRL-тест» Набор реагентов для серодиагностики сифилиса	ЗАО «ЭКОлаб» Россия
Клинический анализ ликвора	«Клиника-СМЖ» Набор реагентов для анализа спинномозговой жидкости	ЗАО «ЭКОлаб» Россия