

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ПИЩЕВЫХ
ПРОИЗВОДСТВ»

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

На правах рукописи

Стрибук Павел Валерьевич

**Сравнительная оценка эффективности лечения поздних форм сифилиса
цефтриаксоном и бензилпенициллина натриевой солью**

14.01.10 - Кожные и венерические болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор О.К. Лосева

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Сифилис в России, динамика заболеваемости	10
1.2. Эволюция методик лечения сифилиса	16
1.3. Дюрантные препараты пенициллина для лечения сифилиса	18
1.4. Применение альтернативных препаратов для лечения сифилиса	20
1.5. Применение цефтриаксона для лечения сифилиса	21
1.6. Нейросифилис	24
1.7. Пенициллин при нейросифилисе	27
1.8. Цефтриаксон при нейросифилисе	28
Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
Глава III. АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ ПОЗДНЕГО СИФИЛИСА	32
3.1. Поздний скрытый сифилис	32
3.2. Поздний нейросифилис	56
Глава IV. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ	69
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	102
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В последнее десятилетие наблюдается неуклонное снижение заболеваемости сифилисом, в частности, в 2016 году снижение числа впервые выявленных случаев составило 10,7% (федеральная служба гос. статистики). В Московской области это снижение было даже существенно больше и составило 25,8% в том же 2016 г. по сравнению с предыдущим. Изменяется структура заболеваемости. Если раньше преобладали ранние формы сифилиса, то в последние годы все больше регистрируется скрытых и поздних форм (Аковбян В.А., Прохоренков В.И. 2007). В Московской области доля поздних форм в 2016г. составила около 20%. Внедрение новых методов, в том числе метода иммунного блотинга, позволяет разобраться в спорных случаях (Дмитриев Г.А., Доля О.В., Василенко Т.И., 2010; Кубанова А.А., 2008; Фриго Н.В., Дударева Л.А., Ротанов С.В. и др., 2007).

В последние годы отмечается значительный рост доли больных нейросифилисом: с 0,2% в 2002 г. до 0,9% в 2008г. и 1,3% в 2015г. (Долженицына Н.А., Мирошникова Н.А., 2003; Иванова М.А. и др., 2009; ЦНИИОИЗ, 2016). В Московской области в 2016 г. доля больных нейросифилисом составила 4,4% по отношению ко всем зарегистрированным больным сифилисом.

Ситуация в России и в мире в целом схожи, с учётом более высокой заболеваемости, регистрируемой в России. (ECDC, 2011; Brown D., Frank J., 2003). Это связано с эпидемией заболеваемости сифилисом в 90-е годы XX века и с изменением требований к скрининговому обследованию (внесение в обязательный перечень исследований ИФА и РПГА).

На протяжении нескольких столетий эффективность лечения сифилиса остается важнейшей проблемой сифилидологии. Говорить об оценке эффективности лечения поздних форм сифилиса только по динамике серологических тестов крайне затруднительно [Brown S.T., Zaidi A., 1985].

Данные об эффективности цефтриаксона при экспериментальном сифилисе и результаты опытов *in vitro* по определению минимальной трепонемотической концентрации были опубликованы в 1982 году. В дальнейшем в ряде работ определялась сравнительная эффективность цефтриаксона и бензилпенициллина при лечении сифилиса. Результаты были многообещающими, т.к. эффективность была сопоставима. [Johnson R.C., Bey R.F 1982; Korting H.C., Walther D., 1986; Korting H.C., Walther D. 1987]. Были проведены клинические исследования, в которых определялась сравнительная эффективность цефтриаксона и пенициллина в терапии раннего сифилиса [Harrison W.O. 1991; Hook E.W. 3d, 1988]. Вырабатывались первые рекомендации по дозировке и кратности введения цефтриаксона. [Schofer H., Vogt H.I. 1989].

В дальнейшем были проведены научные изыскания по его применению для лечения сифилиса как самостоятельного метода. Результатом исследования, проведенного Кубановым А.А. и соавторами, стали разработанные схемы лечения ранних форм сифилиса препаратом цефтриаксона - «роцефином» [Кубанов А.А. 1998; Аковбян В.А. 1997].

В этом исследовании преобладающее число больных лечились по поводу первичного сифилиса. Позже была изучена эффективность цефтриаксона при вторичном и скрытом раннем сифилисе, для лечения которых рекомендована разовая доза 1,0, которая обеспечивает трепонемотическую концентрацию в СМЖ, что особенно важно с учетом высокой частоты асимптомного менингита даже при ранних формах сифилитической инфекции. [Лосева О.К., Ющенко О.М. 2009]. Однако, при использовании цефтриаксона серорезистентность возникала достоверно чаще, а у 2,2% были зарегистрированы клинические рецидивы. [Ющенко О.М. 2004].

Цефтриаксон включен в зарубежные (США) инструкции по лечению сифилиса. [Augenbraun M.H. 2002; Woodward C., Fisher M.A. 1999].

В настоящее время цефтриаксон в России широко применяется для лечения сифилиса, в том числе и поздних форм, несмотря на отсутствие достаточной

доказательной базы. Основными причинами этого являются удобство применения (1 раз в сутки), что позволяет проводить лечение амбулаторно, а также длительное отсутствие пенициллина (препарата выбора) в аптечной сети в России. Исследований по эффективности цефтриаксона при поздних формах сифилиса в России до настоящего времени не проводилось. С учетом вышеизложенного были определены цели и задачи исследования.

Цель настоящего исследования

Изучить эффективность цефтриаксона при лечении больных поздними формами сифилиса в сравнении с эффективностью пенициллина.

Для достижения этой цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Определить критерии эффективности лечения больных поздними формами сифилиса, включённых в исследование (поздний скрытый, поздний асимптомный НС, поздний НС с симптомами).
2. Провести анализ эффективности лечения больных поздним скрытым сифилисом цефтриаксоном и пенициллина натриевой солью.
3. Проанализировать в сравнении эффективность лечения больных поздним асимптомным нейросифилисом цефтриаксоном и пенициллина натриевой солью.
4. Оценить возможность лечения /профилактики позднего нейросифилиса при лечении больного поздним скрытым сифилисом внутримышечным введением пенициллина или цефтриаксона.
5. Сравнить эффективность лечения поздних форм нейросифилиса с симптомами цефтриаксоном и натриевой солью пенициллина.
6. Оценить целесообразность применения цефтриаксона при поздних формах сифилиса и показания к его использованию.
7. Разработать методические рекомендации по лечению поздних форм сифилиса цефтриаксоном.

Научная новизна

Впервые в России проведено исследование, направленное на изучение эффективности цефтриаксона при поздних формах сифилиса (позднем скрытом, позднем асимптомном нейросифилисе, позднем нейросифилисе с симптомами). Рассмотрены и использованы в процессе исследования критерии оценки эффективности лечения поздних форм сифилиса. Проведено сравнение результатов лечения больных поздними формами сифилиса, получавших цефтриаксон и препараты пенициллина. Определены наиболее эффективные схемы терапии цефтриаксоном поздних форм сифилиса.

Практическая значимость

На основании проделанного исследования разработаны методические рекомендации для врачей – дерматовенерологов по применению цефтриаксона для лечения больных поздними формами сифилиса.

Проведенные исследования показали, что у части больных поздним скрытым сифилисом, не прошедших ликворологического исследования, в дальнейшем диагностируется нейросифилис, что указывает на необходимость проведения у таких пациентов ликворологического исследования до начала терапии, т.к. при лечении бензилпенициллином внутримышечно санация СМЖ невозможна.

У больных как асимптомным так и манифестным нейросифилисом предпочтительным методом лечения является пенициллинотерапия. При наличии показаний к применению цефтриаксона (подтвержденные аллергические реакции на пенициллины) у больных как асимптомным так и манифестным нейросифилисом рекомендуется методика состоящая из 2 курсов внутривенного капельного введения препарата по 2,0 на инфузию в течение 20 дней на курс. При асимптомном течении заболевания суточная доза должна составлять 2,0, при нейросифилисе с симптомами 4,0. Интервал между курсами 2 недели.

Положения, выносимые на защиту

1. В ходе исследования выявлено преимущество бензилпенициллина натриевой соли над цефтриаксоном при лечении позднего скрытого и позднего нейросифилиса с симптомами, что подтверждено математической обработкой данных.
2. Проводить исследование СМЖ всем пациентам с поздним скрытым сифилисом следует перед назначением терапии, в случае отказа или невозможности исследования, целесообразно проводить лечение по схеме асимптомного нейросифилиса.
3. Увеличение дозы цефтриаксона до 2 г в сутки у пациентов с поздним скрытым сифилисом, поздним асимптомным нейросифилисом и до 4 г в сутки у пациентов с поздним нейросифилисом с симптомами приводит к повышению эффективности лечения.
4. Применение цефтриаксона для лечения поздних форм сифилиса оправдано в случаях непереносимости пенициллина.

Реализация и апробация работы

Основные теоретические положения и выводы диссертации, содержание ее отдельных этапов были доложены и обсуждены на конференциях.

- VII Международный форум дерматовенерологов и косметологов IFDC 2014, 19 - 21 марта 2014г., Москва.
- VIII Международный форум дерматовенерологов и косметологов IFDC 2015, 18 – 20 марта 2015г., Москва.
- XXXII Юбилейная научно-практическая конференция посвященная 120-летию клиники кожных и венерических болезней им А.В. Рахманова. 30 января 2015 г., Москва.
- IX Международный форум дерматовенерологов и косметологов IFDC 2016. 16 – 18 марта 2016г., Москва.
- X Международный форум дерматовенерологов и косметологов IFDC 2017 15 – 17 марта 2017г. Москва.

- Евразийский форум с международным участием «Дерматовенерология: время реальных дел», 12 - 13 апреля 2018 год, Екатеринбург.

По результатам работы опубликовано 9 печатных работ:

1. Стрибук П.В., Ельцова Н.В., Юдакова В.М., Лосева О.К. Сравнительная оценка эффективности лечения больных поздними формами сифилиса цефтриаксоном и бензилпенициллина натриевой солью. // VII Международный форум дерматовенерологов и косметологов. Программа. Каталог выставки. Сборник тезисов. М., «Крокус экспо», 19 – 21 марта 2014 года, с. 115 – 116.
2. Стрибук П.В., Лосева О.К., Юдакова В.М. Асимптомный нейросифилис: эффективность лечения пенициллином и цефтриаксоном. // // Сборник тезисов XXXII Юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 120-летию клиники кожных и венерических болезней имени В.А.Рахманова 30 января 2015г., Москва. с. 100 - 103.
3. Стрибук П.В., Лосева О.К., Залевская О.В. Поздний нейросифилис Сравнение эффективности лечения цефтриаксоном и пенициллином. // Сборник тезисов докладов VIII Международного форума дерматовенерологов и косметологов – Москва, 18-20 марта 2015г., с. 92-93.
4. Стрибук П.В., Лосева О.К., Юдакова В.М. Особенности течения позднего менингovasкулярного сифилиса на фоне ВИЧ-инфекции (клинический пример). Материалы V Московского Форума «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» 14 – 16 октября 2015 года. М. 2015. С. 69-70.
5. Стрибук П.В., Лосева О.К., Залевская О.В. Эволюция методик и эффективности лечения сифилиса. IX Международный форум дерматовенерологов и косметологов «Перспективы дерматовенерологии и косметологии XXI века – приоритет эффективности и персонализированной

медицины». Москва, «Крокус Экспо». 16-18 марта 2016года. Сборник тезисов. С. 117-118.

6. П.В.Стрибук, О.К.Лосева, В.М.Юдакова. Сравнительная эффективность лечения позднего нейросифилиса пенициллином и цефтриаксоном.

Клиническая дерматология и венерология. 2016. №1. Том15. С. 18-22.

7. Стрибук П.В. , Лосева О.К. Случаи позднего нейросифилиса у больных, получавших специфическую терапию. //Рахмановские чтения: наследие наших учителей в современной отечественной дерматологии. XXXIV научно-практическая конференция с международным участием. Москва. 27 января 2017 г. Сборник тезисов. С. 158-161.

8. Лосева О.К., Стрибук П.В., Залевская О.В., Зюзя Ю.Р. Клинический случай третичного сифилиса, сочетанного с туберкулёзом лёгких. Сборник тезисов VII Межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов 19-20 октября 2017года, Москва. С. 64-65.

9. Лосева О.К., Залевская О.В., Зюзя Ю.Р., Стрибук П.В.. Поздний нейросифилис у пациента с туберкулезом легких (клинический случай).

Клиническая дерматология и венерология. 2018. №4. С 35 - 45.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах компьютерного текста и состоит из введения 4 глав (обзор литературы, описание материалов и методов, исследования, собственные результаты и их обсуждение, клинические примеры), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 153 источников. Работа иллюстрирована 47 рисунками и 21 таблицей.

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Сифилис в России, динамика заболеваемости за последние 15 лет.

В последние полтора десятилетия наблюдается неуклонное снижение общей заболеваемости сифилисом. За 2016 год отмечено снижение впервые выявленных случаев на 10,7% (федеральная служба гос. статистики). Изменяется структура заболеваемости. Если раньше преобладали ранние формы сифилиса, то в последние годы все больше регистрируется скрытых и поздних форм, в том числе отмечается рост позднего нейросифилиса. [Аковбян В.А., Прохоренков В.И., 2007].

Эти изменения связаны как с эпидемией сифилиса 1990-х гг., так и с изменением требований к лабораторным методикам, применяемым при скрининговых исследованиях. Внедрение новых методов, в том числе метода иммунного блотинга, позволяет точнее разобраться в спорных случаях [Дмитриев Г.А., Доля О.В., Василенко Т.И., 2010; Кубанова А.А., 2008; Фриго Н.В., Дударева Л.А., Ротанов С.В. и др., 2007]. В конце 90-х - начале 2000-х годов темпы снижения заболеваемости сифилисом в Российской Федерации составляли до 15-20% в год, с 2005 г. темпы замедлились до 4,2-8,7 %, что указывает на тенденцию к стабилизации заболеваемости на уровне, превышающем доэпидемический примерно в 10 раз. [Китаева Н.В., Фриго Н.В., Мелехина Л.Е., 2008]. В то же время в последние годы отмечается значительный рост доли больных нейросифилисом: с 0,2% в 2002 г. до 0,9% в 2008 г и 1,3% в 2015г. [Долженицына Н.А., Мирошникова Н.А., 2003; Иванова М.А. и др., 2009; ЦНИИОИЗ, 2016].

Ситуация в России и в мире в целом схожи, хотя более высокая заболеваемость регистрируется в России. [ECDC, 2011; Brown D, Frank J., 2003]. Это может быть связано с всплеском заболеваемости в 90-е годы XX века, и с изменением требований к скрининговому обследованию (внесение в обязательный перечень исследований ИФА и РПГА).

В настоящее время достаточно велика численность социально дезадаптированных лиц, которые не проходят обследования на инфекции, не обращаются в КВД и КВК и образуют таким образом «группы риска», которые, в свою очередь, подлежат пристальному наблюдению и изучению. Ведь именно рискованное поведение зачастую определяет вероятность заражения индивидуума и скорость распространения заболеваний, передающихся половым путем, среди населения в целом [Заславский Д. В. 2008; Иванов О. Л., Ломоносов К. М., 1998; Навроцкий А.Л. 1989; Лосева О.К., 1991]. В последние 5 лет отмечается прирост заболеваемости поздними формами сифилиса. [Кубанова А.А. Кубанов А.А., 2015]. В то же время частота ликворологических исследований у пациентов с поздними формами сифилиса остается недостаточной. По статистике, это не более 30 % больных [Колоколов О.В., 2013].

Риск развития нейросифилиса достоверно выше у больных с серорезистентностью, т.е. при длительном сохранении положительных результатов нетрепонемных тестов после проведенного лечения по поводу ранних форм сифилиса, что, несомненно, влияет на эпидемиологическую картину и регистрацию заболеваемости. [Суворов А.П., Колоколов О.В., 2004; Дмитриев Г.А., Доля О.В. 2014]. Ряд исследователей выявили у больных с серорезистентностью патологию ликвора в 23–27% случаев, причем обнаруживали не только скрытые, но и манифестные формы нейросифилиса. [Лосева О. К., Тактамышева Э. Ш., 1997; Прохоренков В.И., Гринштейн А.Б., 1998; Nieman E.A. 1991]. По некоторым данным, до 30 % пациентов с зарегистрированным нейросифилисом в прошлом получали специфическое лечение по поводу ранних форм сифилиса (Э.Ш.Тактамышева, 1998; О.В.Залевская, 2010). На основании этих данных можно утверждать, что пациенты с серорезистентностью должны в обязательном порядке проходить ликворологическое исследование [Roberts M.C. Emsley R.A. 1992; Luger, A.F. 2000; Caiey L.A., Glesby M.J. 1995]. На примере анализа заболеваемости

сифилисом в Московской области за период с 2013 по 2017 годы, можно представить общероссийские тенденции [О.В. Залевская, Т.М. Шувалова, 2017]. На протяжении указанного периода времени отмечено изменение вектора заболеваемости и формирование тенденции к общему ее снижению: так, за 2016 год при зарегистрированных 2402 случаях сифилиса снижение по численности больных в сравнении с 2015 годом составило 25,8%. Интенсивный показатель заболеваемости сифилисом составил 33,9 случая на 100 тысяч населения (в 2015 году по Московской области – 44,7, по ЦФО – 20,4, по РФ – 25,5). Таким образом, уровень заболеваемости сифилисом в Московской области снизился на 24,2%. В 2017 году тренд снижения общей заболеваемости продолжился (таблица № 1).

Таблица 1. Заболеваемость сифилисом городского и сельского населения –резидентов Московской области.

		2013	2014	2015	2016	2017
Резиденты 7231068	Число больных всего	1256	1504	1548	1380	1244
	<i>Инт. пок. на 100 тыс. нас.</i>	17,8	21.1	21,4	19,1	17,2
	динамика уровня заболеваемости	+ 4,7%	+18.4%	+2,8%	- 10,7 %	- 9,9%
городское население 5900658	Число больных всего	951	1115	1187	1048	963
	<i>Инт. пок. на 100 тыс. нас.</i>	16,5	19,1	20,4	17,8	16,2
	динамика уровня заболеваемости	+1,8%	+15,7%	+6,8%	-12,7 %	-9,0%
сельское население 1330410	Число больных всего	305	389	361	334	281
	<i>Инт. пок. на 100 тыс. нас.</i>	23,3	29,6	27,4	25,1	21,4
	динамика уровня заболеваемости	+5,9%	+27,0%	-7,4%	- 8,4 %	-14,7%

Отслеживая динамику заболеваемости, можно сказать о достоверно значимом ее снижении на протяжении последних 2 лет.

Число больных сифилисом резидентов уменьшилось на 136 человек – 9,9%, в том числе городских жителей на 85 человек – 8,1%. Число сельских жителей, больных сифилисом, уменьшилось на 53 человека – 15,9%, соответственно изменился и уровень заболеваемости. Уровень заболеваемости сифилисом резидентов снизился с 19,1 на 100 тыс. до 17,2 на 100 тыс. – на 9,9%, в том числе городского населения – с 17,8 на 100 тыс. до 16,2 на 100 тыс. – на 9,0 %. Уровень заболеваемости сельского населения снизился с 25,1 на 100 тыс. до 21,4 на 100 тыс., снижение на 14,7%. Таким образом, заболеваемость и городского и сельского населения продолжает снижаться.

Заболеваемость сифилисом среди нерезидентов, напротив, продолжает расти. Количество больных сифилисом нерезидентов за 2017г. увеличилось на 155 человек, т.е. на 15,2%. Удельный вес нерезидентов среди всех больных сифилисом вновь возрос по сравнению с 2016 годом (26% - 32,8% - 52,1%- 39,4% - 48,6% за 2013-2017 гг.).

Структура заболеваемости по клиническим формам.

В структуре заболеваемости всего населения, включая нерезидентов, по клиническим формам произошло снижение доли ранних и увеличение доли поздних форм (таб. 2 и 3), в том числе скрытого позднего и скрытого неуточнённого как ранний или поздний сифилиса.

Таблица 2. Структура заболеваемости по клиническим формам (в абсолютных числах).

	2013	2014	2015	2016	2017
Врожденный	10	6	6	5	3
Ранние формы в т.ч.	926	852	712	582	479
Первичный	103	117	96	88	48
Вторичный	242	253	214	234	191
в т.ч. ранний нейросифилис	6	4	6	7	2
скрытый ранний	581	482	402	260	240
Поздние формы в т. ч.	229	464	502	436	453
поздний нейросифилис	62	88	77	106	100
сердечно-сосудистой системы	3	66	130	67	60
другие формы позднего сифилиса	-	1	-	3	1
поздний скрытый сифилис	164	309	292	259	288
Сифилис неуточненный как ранний или поздний	531	915	2016	1379	1486
<i>Всего больных сифилисом</i>	1696	2237	3236	2402	2421

Таблица 3. Структура заболеваемости по клиническим формам (в %).

	2013	2014	2015	2016	2017
Врожденный	0,6	0,3	0,2	0,2	0,1
Ранние формы	54,7	38,1	22,0	24,2	19,8
Первичный	6,1	5,2	3,0	3,7	2,0
Вторичный	14,3	11,3	6,6	9,7	7,9
в т.ч. ранний нейросифилис	0,24	0,18	0,2	0,3	0,1
скрытый ранний	34,3	21,5	12,4	10,8	9,9
Поздние формы в т.ч.	13,2	20,7	15,5	18,1	18,7
поздний нейросифилис	3,6	3,9	2,5	4,4	4,1
др. формы позднего сифилиса	0,2	0,04	-	0,1	0,2
сердечно-сосудистой системы	0,2	3,0	4,0	2,8	2,5
поздний скрытый сифилис	9,7	13,8	9,0	10,8	11,9
Сифилис неуточненный как ранний или поздний	31,3	40,9	62,1	57,4	61,4
<i>Всего больных сифилисом</i>	100%	100%	100%	100%	100%

Таблица 4. Структура поздних форм сифилиса.

	2013		2014		2015		2016		2017	
	Абс.	% ко всем	Абс.	% ко всем	Абс.	% ко всем	Абс.	% ко всем	Абс.	% ко всем
Поздний врожденный	-	-	1	0,04	-	-	-	-	-	-
Поздний ССС	3	0,2	66	2,9	130	4,0	67	2,8	60	2,5
Поздний нейросиф.	62	3,6	88	3,9	77	2,4	106	4,4	100	4,1
Др. формы позднего сиф.	-	-	1	0,04	-	-	3	0,1	5	0,2
Поздний скрытый	164	9,7	309	13,8	292	9,0	259	10,8	288	11,9
Всего поздний	229	13,5	465	20,8	499	15,4	436	18,1	453	18,7
Скрытый неуточненный	530	31,2	915	40,9	2017	62,4	1379	57,4	1486	61,4

Поскольку тема нашего исследования связана с лечением поздних форм сифилиса, то приведённые статистические данные, анализирующие уровень и структуру заболеваемости поздними формами сифилиса и указывающие на рост этих форм в последние годы, подчёркивают актуальность проблемы и своевременность решения поставленных в данной работе задач.

При оценке данных заболеваемости сифилисом в Московской области нами отмечены следующие тенденции: уровень выявляемости позднего нейросифилиса составил 4 (+/- 0,4)% от всех случаев сифилиса. При этом в 2015 году произошло резкое снижение регистрации поздних форм нейросифилиса (до 2,5%) при резком росте общего числа случаев на 44,6% относительно 2014 года. Это объясняется недостаточным использованием диагностических спинномозговых пункций: 413 исследований против 389 в 2014 году. В 2016 выполнено 620 исследований СМЖ при снижении заболеваемости на 34,7%, что привело к росту числа выявленных случаев позднего нейросифилиса до 4,4% от всех зарегистрированных.

На примере Московской области можно с уверенностью говорить, что увеличение числа исследований СМЖ у больных с поздними формами сифилиса приведет к значительному приросту доли пациентов с поздним нейросифилисом. Это потребует изменения в тактике лечения, выборе препарата, дозы и способов введения.

1.2. Эволюция методик лечения сифилиса.

На протяжении нескольких столетий эффективность лечения сифилиса остается наиважнейшей проблемой сифилидологии. В период XV-XIX веков лечение больных сифилисом базировалось на использовании препаратов ртути, но большая часть пациентов умирала задолго до окончания лечения, в основном от проявлений острого и хронического отравления ртутью, таких как обезвоживание, острая сердечная и сердечно-легочная недостаточность, хронический нефрит и гепатит. У тех же, кто выдерживал курс лечения до конца, выпадали зубы и волосы, развивалась тяжелая диспластическая

анемия, диспептические расстройства. [Картамышев А.И. 1953; Habershow S.O., 1860]. В 1909—1912 гг. арсенал противосифилитических средств дополнили препараты мышьяка (сальварсан, неосальварсан), как многим казалось, это был прорыв в лечении сифилиса. На первых этапах исследований были получены оптимистичные данные о его эффективности. [The report of the royal commission on venereal diseases. BMJ, 1916; The royal commission on the prevalence and effects of venereal disease. 1913; Ehrlich P., 1913].

Но представления о высокой эффективности сальварсана не оправдались, довольно часто отмечались серологические и клинические рецидивы, несмотря на проведение дополнительных курсов лечения, изменения доз и схем введения [Nichols H.J, Walker J.E., 1923]. Следует отметить, что при лечении сальварсаном наблюдалось большое количество побочных эффектов, часть из которых были настолько серьезными, что приводили к смерти или утрате работоспособности [Розентул М. А. 1949]. В связи с этим, продолжались поиски эффективных и безопасных методов лечения. В 1889 году впервые проведен эксперимент по лечению сифилиса висмутом [Balzer M.T., 1889]. В 1921 г. предложена схема применения солей висмута для лечения сифилиса [C. Levaditi, L. Fournier, 1928]. В России препараты солей висмута входили в схемы лечения с 1920-х до 1990-х годов. Самым популярным из них стал бийохинол (хинная соль висмут-йодной кислоты) [Аствацатуров К.Р., 1956; Лосева О.К., 2009].

Внедрение пенициллина в схемы лечения сифилиса произвело революцию во взглядах многих клиницистов, отмечалась его высокая терапевтическая эффективность в сравнении с препаратами, применяемыми ранее. Так, при первичном и вторичном сифилисе клинические проявления регрессировали быстрее, чем при методах лечения, использовавшихся ранее [McElligott F. J., Jefferiss R. R., 1948].

При сравнимой эффективности лечения ранних форм сифилиса, осложнений и токсических проявлений при пенициллинотерапии было

гораздо меньше. Чаще всего отмечались аллергические реакции замедленного и немедленного типа, диспепсические расстройства легкой степени. [Пашков Б.М., 1958; Zaffiri L., Gardner J., 2012]. Предложение различных схем пенициллинотерапии, изменение курсовых и разовых доз, кратности введения были направлены на разработку оптимальных терапевтических схем, с максимальным терапевтическим и минимальным токсическим эффектом. [Розентул М.А., 1959; Ильин И.И., Галеева А.С., 1983].

Долгое время велись споры о сравнительной эффективности терапии сифилиса монопрепаратами и комбинированными методами. У каждого из методов были свои преимущества и недостатки. Из наибольших достоинств монотерапии - удобство и отсутствие дополнительной лекарственной нагрузки, как следствие - уменьшение числа побочных эффектов, а недостатком называлась меньшая эффективность [Пашков Б.М., 1958; Батунин М.П., 1961; Коробейникова Э.А., 2003]. Переход на лечение только препаратами пенициллина в России произошел в 1988 г., при сокращении общей продолжительности до 14-28 дней, но с увеличением суточной дозы с 0,4 млн. ЕД до 3,2 млн. ЕД.[Лосева О.К., 2009].

1.3 Дюрантные препараты пенициллина для лечения сифилиса.

Поиск более удобных методов лечения привел к изучению бензатин-бензилпенициллинов [Петренко Л.А., Устенко Н.С., 1996]. Самым изученным, широко применяемым и получившим высокую оценку эффективности стал экстенциллин. Анализ 5-летнего опыта его использования, проведенный В.А. Аковбяном, показал всего 0,3% случаев серорецидивов у больных. При проведении анализа отдаленных результатов лечения экстенциллином 225 пациентов с ранними формами сифилиса негитивация КСР произошла у 98,5 % больных первичным серопозитивным, 70,7 % вторичным свежим, 77,5% вторичным рецидивным и 74,5% скрытым ранним сифилисом в сроки от 17 до 19 месяцев. [Лосева О.К., 1998].

Препарат «средней дюрантности» прокаин-пенициллин в лечении сифилиса был опробован уже в конце 40-х годов, его введение в дозе 600 000 ЕД обеспечивает терапевтическую концентрацию в сыворотке крови в течение 24 ч после инъекции [Herrel W.E., Nichols D.H., 1947; Hobby C.L., Brown E., 1948; Whittlosay Ph., Hemitt W.L., 1949; Wiedmann M., 1964]. Прокаин-пенициллин обеспечивает высокую и стабильную концентрацию пенициллина в сыворотке крови, минимальные значения которой перед последующим введением превышают трепонемотический уровень в 25 - 40 раз. Через 24 ч после введения 600 000 ЕД прокаин-пенициллина концентрация антибиотика составляла в среднем 0,7 мкг/мл, а после введения 1 200 000 ЕД - 0,8 мкг/мл, т.е. многократно превышала минимальный трепонемотический уровень (0,018 мкг/мл). В то же время уровень концентрации после введения прокаин-пенициллина был на порядок выше, чем при введении дюрантных препаратов [Dunlop E.M., Al-Egaily S.S., 1979; Лосева О.К., Клусова Е.В., 1998; Баратова В.А., 1989].

На основании этих данных разработана схема лечения ранних форм сифилиса, когда препарат вводился 1 раз в день в течение 8-10 дней. Данная методика включена в рекомендации ВОЗ в 1953 году и до сих пор не претерпела существенных изменений. Но дискуссии в отношении длительности лечения и разовых доз возникали в дальнейшем неоднократно [Feldreich H. A. 1956; Polnikorn N., Witoonpanich R., 1980; Schoeter A.L., Lucas J.B., 1972; Herrel W.E., Nichols D.H., 1947].

Амбулаторное лечение дюрантными препаратами пенициллина впервые введено в России в 1993 году, хотя сохраняется и стационарный вариант, подразумевающий применение растворимого пенициллина. В 2013г. произошло исключение бициллинов-3 и -5 (комбинированных препаратов, содержащих соответственно 3 и 2 соли пенициллина) из методики лечения вторичного и раннего скрытого сифилиса [РОДВК, Клини рекомендации, 2015].

1.4. Применение альтернативных препаратов для лечения сифилиса.

Возникновение аллергических реакций на пенициллин составляет в среднем около 2%, однако существует значительный разброс: по данным различных исследований - от 1 до 10%, и именно это подтолкнуло исследователей к изучению возможности применения новых препаратов для лечения сифилиса [deShazo R.D., Kemp S.F., 1997; Sullivan T.J., 1993].

Различия в данных о частоте аллергических реакций на пенициллин обусловлены многими факторами, такими, как предшествующее применение пенициллина, путь его введения, продолжительность курса терапии, длительность интервала между курсами лечения [Rieder M.J., 1997]. Среди клинических проявлений аллергических реакций к пенициллину самыми тяжелыми являются анафилактический шок и синдром Стивенса – Джонсона. По частоте развития на первых местах стоят крапивница и отек Квинке, Другие реакции отмечаются значительно реже [Adkinson N.F., 1998; Ressler C., Mendelson L.V., 1987].

Поиск альтернативных препаратов для лечения сифилиса привёл к тому, что в 90-х годах в арсенал лечебных средств при сифилисе вошёл азитромицин. При применении высоких доз азитромицина - 2,0 г в сутки однократно - достигается снижение титров серологических реакций, сравнимое с таковым при использовании бензатинпенициллина G для лечения раннего сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов [Yang CJ, Tang H.J., 2016]. Вероятность излечения раннего сифилиса при применении азитромицина и бензатинпенициллина сопоставимы, а побочные эффекты не имеют статистически значимых отличий. [Bai ZG, Wang B. 2012]. При сравнении результатов лечения выявлена сопоставимая эффективность азитромицина и бензатинпенициллина при раннем сифилисе, хотя в 20% случаев терапии азитромицином клинические проявления болезни регрессировали, но уровень серологических тестов не изменялся [Hook E.W., 2002].

Несмотря на, казалось бы, отличные результаты, многие авторы ставят под сомнение эффективность азитромицина. Так, неудачи при лечении сифилиса азитромицином впервые были отмечены в Сан - Франциско в 2002 году, далее устойчивость бледной трепонемы к азитромицину отмечена и в других штатах США, в Ирландии и Канаде. Со временем число сообщений об устойчивости возросло. Лечение азитромицином или другими макролидами, как представляется, является фактором риска распространения устойчивого штамма бледной трепонемы [Katz K.A., Klausner J.D., 2008; Chico R.M., Hack B.B., 2013].

Впоследствии ряд авторов установили причину устойчивости бледной трепонемы к азитромицину. Было выявлено до 91% мутаций в точке A2058G в 23SrRNA, обуславливающей отсутствие чувствительности, вследствие чего рекомендация применения азитромицина для лечения сифилиса была поставлена под вопрос [Zhu B., Bu J., 2016; Chico R.M., Hack B.B., 2013; Chen C.Y., Chi K.H., 2013; Stamm L.V., Bergen H.L. 2000; Stamm L.V., 2015]. Позднее исследовалась возможность лечения сифилиса эритромицином, но применение различных схем лечения с его использованием имело достоверно меньшую эффективность и значительно большее количество случаев серорезистентности. Таким образом, лечение сифилиса эритромицином, казавшееся достаточно перспективным, при дальнейшем исследовании не показало достоверных преимуществ перед стандартными схемами [Кузнецова С.М., 1982; Лебедева Г.В., 1965; Лебедева Г.В., 1968; Лебедева Г.В., 1975].

1.5. Применение цефтриаксона для лечения сифилиса.

История создания цефалоспоринов берет свое начало с 1945 г., когда профессор бактериологии Cinsepi Brotzu выделил из культуры гриба *Serphalosporium* фильтрат, отличающийся по своим антибактериальным свойствам от пенициллина.

Возможные перекрестные реакции пенициллин – цефтриаксон

отмечались в 1,6% - 8,4% случаев, преимущественно среди пациентов, получавших цефалоспорины 1 и 2 поколений, особенно если в химической структуре антибиотика имелась аминобензольное кольцо в составе боковой цепи. [Antunez C., Blanca-Lopez N., 2006; Fonacier L., Hirschberg R., 2005].

Использование цефалоспоринов у больных с указаниями на непереносимость пенициллинов должно быть строго обосновано; предпочтение следует отдавать препаратам III-IV поколений. [Atanaskovic-Markovic M., 2005].

Пятилетнее ретроспективное исследование включало 534 810 пациентов в Соединенном Королевстве, которые получали пенициллин с последующим использованием цефалоспоринов, из которых 64% были протестированы с цефалоспоридами первого поколения, лишь в 1% случаев отмечалась кросс-реакция с цефалоспоридами [Apter A.J., Kinman J.L., 2006]. Риск перекрестных аллергических реакций менее 2% отмечен и в ряде других исследований [Annè S., Reisman R.E., 1995; Sastre J., Quijano L.D., 1996; Ahmed K.A., Fox S.J., 2012]. Исходя из сведений, приведенных в данных исследованиях, говорить о перекрестных аллергических реакциях пенициллин – цефтриаксон, как о поводе для применения альтернативных препаратов (тетрациклины, макролиды), особенно при лечении поздних форм сифилиса, не оправдано. Эффективность цефтриаксона при экспериментальном сифилисе и результаты опытов *in vitro* по определению минимальной трепонемотической концентрации были опубликованы в 1982 году. В дальнейшем определялась сравнительная эффективность цефтриаксона и бензилпенициллина для лечения сифилиса. Результаты были многообещающими, т.к. эффективность была сопоставима. [Johnson R.C., Bey R.F., 1982; Korting H.C., Walther D., 1986; Korting H.C., Walther D. 1987].

Антибиотик хорошо проникает в различные ткани и жидкости макроорганизма, в частности, через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, что особенно важно в случаях сифилитического поражения

центральной нервной системы и при лечении беременных, в случаях непереносимости пенициллина. [Schofer H, Vogt H.J., 1989; Spector R., 1987; Лосева О.К., Ющенко О.М., 2009].

После этого были проведены клинические исследования, в которых определялась сравнительная эффективность цефтриаксона и пенициллина в терапии раннего сифилиса. [Harrison W.O., 1991; Hook E.W., 1988]. Вырабатывались первые рекомендации по дозам и кратности введения цефтриаксона [Schofer H., Vogt H.I., 1989].

Цефтриаксон изначально использовался как альтернативный препарат у больных сифилисом с непереносимостью пенициллина в анамнезе. В дальнейшем были проведены научные изыскания его применения для лечения сифилиса как самостоятельного метода. Результатами исследования, проведенного Кубановым А.А. и соавторами, стала разработка схем лечения ранних форм сифилиса препаратом цефтриаксона «роцефин». [Кубанов А.А., 1998; Кубанов А.А., Ветрова Т.Р., 1996; Аковбян В.А., 1997].

Дальнейшее изучение эффективности цефтриаксона коснулось вторичного и скрытого раннего сифилиса, для лечения которых рекомендована разовая доза 1,0, т.к. она обеспечивает трепонемоцидную концентрацию в СМЖ, что особенно важно с учетом высокой частоты асимптомного менингита даже при ранних формах сифилитической инфекции. [Лосева О.К., Ющенко О.М., 2009].

Эффективность терапии цефтриаксоном больных вторичным и скрытым ранним сифилисом не имеет достоверных различий с показателями при пенициллинотерапии, но при использовании цефтриаксона серорезистентность возникала достоверно чаще, а у 2,2% были зарегистрированы клинические рецидивы. [Ющенко О.М. 2004].

Отдельные зарубежные сообщения касаются применения цефтриаксона при сифилитическом поражении нервной системы, в том числе и у пенициллин- резистентных пациентов и больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, в которых показана его эффективность как для санации ликвора,

так и для снижения титров НТТ и ТТ. [Marra C.M., Boutin P., 2000; Gentile I.H., Viviani C., 1998; Cnossen W.M. et al., 1995; Shann, S., 2003]. Исследование фармакодинамики цефтриаксона в амниотической жидкости, органах и тканях плода после введения цефтриаксона в дозе 1,0 г в/м ежедневно, показало сохранение его высоких концентраций, способных обеспечить надежный профилактический эффект в отношении врожденного сифилиса. [Александрова С. Г., 2011].

Цефтриаксон включен в зарубежные (США) инструкции по лечению сифилиса [Augenbraun M.H., 2002; Woodward C., Fisher M.A., 1999].

В настоящее время цефтриаксон в России широко применяется для лечения поздних форм сифилиса, несмотря на отсутствие достаточной доказательной базы.

1.6. Нейросифилис.

Ошибки в диагностике скрытого сифилиса в пользу раннего вместо позднего или неуточненного приводят к неадекватному лечению и повышают возможность возникновения поздних манифестных форм сифилиса, в том числе нейросифилиса [Главинская Т.А. и др., 1986; Мавлютова Г.И., 2006]. Базой для формирования любых проявлений позднего сифилиса нервной системы является скрытый (асимптомный) менингит. В период последней эпидемии асимптомные формы нейросифилиса практически не регистрировались [Бакулев А.Л. и др., 2002]. Отмечались трудности в диагностике специфического поражения нервной системы и, как следствие этого, возможные ошибки [Рокицкая В.Н., 2003]. Несвоевременность диагностики поражения нервной системы, в частности, скрытого менингита, рассматривается как одна из причин, способствующих развитию серорезистентности [Соколовский Е.В. и др., 1996].

На этапе спада заболеваемости сифилисом регистрация нейросифилиса остается неполной. Данные статистики не учитывают те случаи

нейросифилиса, когда он возникает у больных, леченных в прошлом по поводу ранних форм сифилиса [Лукьянов А.М., 2009].

Особенность нейросифилиса в современной практике - это атипичность течения в сочетании с низкой или умеренной выраженностью симптомов заболевания [Родиков М.В., 2005; Mansour A., 1990]. В то же время нейросифилис нередко проявляется выраженной клинической симптоматикой с тяжелым течением заболевания. При сифилисе нервной системы наиболее частым проявлением является нарушение мозгового кровообращения (инсульт), что не всегда учитывается в неврологических стационарах [Flint A. et al., 2005; Bourazza A., 2008; Madhusudhan M., 2009]. На сегодняшний день нет «золотых стандартов» критериев диагностики нейросифилиса ни в одних рекомендациях и протоколах. Наибольшая частота выявления поздних форм нейросифилиса наблюдается в неврологических стационарах, где регистрируется до 43,5% больных [Бакулев А.Л. и др., 2002]. Многие авторы указывают на слабое взаимодействие врачей различных специальностей, недостаточную компетентность неврологов в вопросах нейросифилиса, отсутствие единого взгляда дерматовенерологов и неврологов на ведение серопозитивных по сифилису больных, выявленных в неврологических стационарах. [Лосева О.К., Аншуков А.В., 2006; Сурганова В.И., 2007].

До настоящего времени нет удовлетворительного объяснения причин случаев, когда реакция микропреципитации в цереброспинальной жидкости сохраняется позитивной на протяжении многих лет, несмотря на адекватное лечение [Милич, М.В. 1987].

Среди всех форм современного НС доминирует менингovasкулярный сифилис. В то же время данных об уровне заболеваемости ранними формами НС в литературе нет, в частности, потому, что во многих странах, например, в России и США, эта нозология исключена из статистических отчетов.

Анализ предоставленных из дерматовенерологических учреждений сведений с позиций применения комплексного исследования ликвора

методами микроскопии, биохимии и иммунологии показал, что ряд лабораторий (16%) вообще не осуществляют диагностику нейросифилиса лабораторными методами. Такой подход к диагностике нейросифилиса приводит к значительному снижению эффективности практической работы врачей дерматовенерологов, влияет на правильное и своевременное установление диагноза нейросифилиса, назначение адекватной терапии и контроль эффективности проведенного лечения больных нейросифилисом. [Катунин Г.Л, Фриго Н.В. и др., 2011].

Оценка эффективности лечения сифилиса только на основании серологических тестов затруднена, так как до сих пор не определены точные критерии скорости и степени снижения титров НТТ и ТТ. Отмечено, что в сыворотке крови высокие титры РПР могут снижаться более быстрыми темпами, чем низкие титры [Romanowski B., Sutherland R., 1991]. И чем меньше продолжительность болезни, тем быстрее снижаются титры РПР и ВДРЛ. Говорить об оценке эффективности поздних форм сифилиса только по динамике серологических тестов крайне затруднительно. [Brown S.T., Zaidi A., 1985]. Как при раннем, так и при позднем нейросифилисе имеют место неврологические нарушения, выраженность которых зависит от длительности заболевания. Так, при раннем нейросифилисе чаще в патологический процесс вовлекаются оболочки головного мозга, таким образом, основой для формирования всех проявлений поражения нервной системы при позднем нейросифилисе является асимптомный менингит. В дальнейшем формирование патологического процесса в тканях или сосудах головного мозга зависит от многих факторов. [Hook E.W., 1994; Hook E.W., 1997; Должиков Л.Т. и др., 1974].

Симптомы позднего нейросифилиса очень разнообразны, частыми клиническими проявлениями могут быть нарушения мозгового кровообращения, психические отклонения, поражения периферической нервной системы, что редко принимается во внимание неврологами [Nieman E.A. 1991; Hadrane L., et al 2008; Яковлев и др. 2004; Запесошная 1967].

В разные периоды нейросифилиса в патологический процесс вовлекаются как сосудистая стенка, так и собственно мозговая ткань, что может говорить об аутоиммунном характере патогенетического механизма повреждения с процессами демиелинизации. [Дунаева Г.А., 1979; Данисламов Г.Г., 1992; Haunes B.F., Doloric O. et al., 1989].

При нейросифилисе отмечается ослабление кислородо-зависимой (бактерицидной) переваривающей активности фагоцитов и усиление кислородонезависимого фагоцитоза. [Казиев А.Х. 2010].

1.7. Пенициллин при нейросифилисе.

Схемы лечения нейросифилиса, рекомендованные ВОЗ, Центром контроля и профилактики заболеваний (CDC) США [WHO 1999], Европейским руководством по ведению больных сифилисом [Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006] предусматривают внутривенное введение водорастворимой бензилпенициллина натриевой соли кристаллической (БНСК) в дозе 12—24 млн ЕД ежедневно в течение от 10 до 21 сут. Другие антибиотики предлагаются как альтернативные средства терапии.

В настоящее время неизвестно, почему только у части пациентов, заболевших сифилисом, поражается ЦНС [Jay C.A., 2006]. Частота поражений нервной системы при сифилисе колеблется в пределах 3—6% у нелеченых больных и зависит от стадии болезни, в которой исследовалась спинномозговая жидкость (СМЖ), сопутствующих факторов риска (травмы, интоксикации и др.) и адекватности предшествующего лечения антибиотиками [Родиков М.В., 2003; Nagano I., 2004].

Существующие методики терапии поздних форм нейросифилиса с использованием водорастворимых форм пенициллина не всегда позволяют добиться трепонемоцидной концентрации антибиотика в СМЖ и достичь полной санации нервной системы, что значительно ухудшает прогноз при данном заболевании [Родиков М.В., 2009; Stingl B., 1990; Simon R.P., 1985]. Причиной отсутствия бензилпенициллина в спинномозговой жидкости

больных может являться нормальное функционирование гематоэнцефалического барьера (интима кровеносных сосудов, эпандима желудочков мозга, хориоидный эпителий, мозговые оболочки и их взаимодействие), которое предотвращает попадание различных веществ (экзо- или эндогенных) в ликвор и паренхиму мозга человека [Stern L., 1972; Wolteis E.A. et al., 1988; Astrup J. et al., 1981; Самцов А.В., 2006].

1.8. Цефтриаксон при нейросифилисе.

В зарубежной литературе в последние 15 лет все больше сообщений и исследований эффективности лечения поздних форм сифилиса с ВИЧ – ко-инфекцией. [Morshed M.G. et al., 2008; Choe P.G., 2009; Guiloff, R.J., 1992; Tsai H.C., 2011].

При оценке распределения цефтриаксона в спинномозговой жидкости у детей с менингитом, при введении 75 мг/кг в сутки, через три часа после введения средний уровень цефтриаксона в цереброспинальной жидкости составлял от 2,1 мкг/мл до 5,7 мкг/мл. Через 6 часов концентрация сохранялась достаточной. Диффузия не коррелировала с количеством лейкоцитов или содержанием белка или глюкозы в спинномозговой жидкости [Latif R., 1984].

Отмечена низкая способность цефалоспоринов проникать через поврежденный ГЭБ. Средний уровень проникновения препарата в цереброспинальную жидкость через воспаленные мозговые оболочки составляет 1,5%. Но этот уровень обладает бактерицидным действием против большинства патогенных микроорганизмов, вызывающих менингит [Chandrasekar P.H. et al., 1984; Lutsar I., 2000].

Лечение менингококковых менингитов у детей внутримышечным введением цефтриаксона позволяло сохранять его концентрацию в СМЖ от 5,7 до 2,6 мкг/мл, что существенно выше МТК [Bradley J.S. et al., 1994]. При исследовании фармакодинамики цефтриаксона в спинномозговой жидкости у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом параметры при ведении 2г

1 раз в сутки и 2 г 2 раза в сутки существенно не отличаются. Скорость проникновения цефтриаксона через ГЭБ медленная, но достаточно высокая концентрация (0,55мкг/мл) сохраняется в течение 36 часов после инъекции [Yanli Zhao, B. S. et al., 2014].

Достаточно часто в США и странах Европы цефтриаксон применяется для лечения разных форм сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией [Dowell M.E., 1992; Стрибук П.В., Лосева О.К., 2016].

В одном из исследований эффективности цефтриаксона, вводимого по 1-2 г в день в течение 10-14 дней у ВИЧ-инфицированных пациентов эры до ВААРТ с нейросифилисом положительный результат достигнут у 65% пациентов, получавших цефтриаксон, против 62% пациентов, получавших бензилпенициллин [Marra C.M. et al., 2004]. В другом рандомизированном экспериментальном исследовании при оценке эффективности цефтриаксона и пенициллина G установлена равная эффективность в части санации ликвора и большее (на 67%) снижение титров РПР у пациентов, получавших цефтриаксон [Marra C.M. et al., 2000]. Введение цефтриаксона как внутривенно, так и внутримышечно, показало схожую эффективность со схемами лечения с использованием пенициллина при сифилисе у ВИЧ-инфицированных пациентов. [Dowell E, et al 1992; Spornraft-Ragaller,S. et al. 2011].

В то же время, несмотря на то, что цефтриаксон при введении 1,0 или 2,0 г достигает высоких уровней в сыворотке крови и спинномозговой жидкости, лечение в течение 10 - 14 дней было неэффективным у 23% ВИЧ-инфицированных пациентов со скрытым сифилисом или бессимптомным нейросифилисом [Tsai H.C. et al., 2012; Dowell E, et al., 1992].

В ретроспективных анализах отмечается недостаточная эффективность как лечения внутривенным введением цефтриаксона, так и внутримышечным введением пенициллина G у ВИЧ-1 инфицированных пациентов. [Gordon S.M. et al., 1994; Marra C.M. et al., 1996; Hook E.W. et al., 1986].

Таким образом, сегодня идет дискуссия об эффективности цефтриаксона при поздних формах сифилиса, в то время как его использование при данной патологии все больше расширяется, без достаточной доказательной базы, т.е. соответствующих научных исследований.

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Базой для проведения исследования являлся Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер и Дубненская городская больница.

Объект исследования:

Пациенты с поздними формами сифилиса (скрытый поздний, поздний нейросифилис) получавшие лечение бензилпенициллина натриевой солью и цефтриаксоном.

Медицинская документация: 328 медицинских карт амбулаторных больных.

Пациенты были разделены на несколько групп в зависимости от диагноза и проводимого лечения.

Контрольной была избрана группа пациентов, получавших лечение бензилпенициллина натриевой солью по схемам МЗ РФ.

Методы исследования:

Клинический: сбор анамнеза, осмотр.

Лабораторный (серологический, ликворологический).

Дополнительные методы исследования: УЗИ, ЭКГ, МРТ, ЭХО-КГ.

Аналитический: анализ амбулаторных карт и историй болезни.

Главным критерием отбора была возможность на основании имеющихся в амбулаторных картах данных установить достоверно диагноз и проследить результаты клинико-серологического контроля на всех его этапах.

Немаловажным фактом для нашего исследования также являлось выполнение лабораторных тестов в одной и той же лаборатории на всем протяжении КСК.

Статистический анализ полученных результатов исследования проводился с помощью программного обеспечения Microsoft Excel, Statistic for Windows 10.

Глава III. АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ ПОЗДНЕГО СИФИЛИСА

Случайным способом проводилась выборка медицинских карт пациентов с поздними формами сифилиса (поздний скрытый сифилис, поздний нейросифилис), получавших лечение в 2010- 2013 годах.

В дальнейшем пациенты формировались в группы в зависимости от диагноза и полученного лечения.

1 группа больных (270 человек) с диагнозом: сифилис скрытый поздний.

2 группа (31): поздний асимптомный нейросифилис.

3 группа (27): поздний нейросифилис с симптомами.

Каждая из групп была разделена на основную (лечение цефтриаксоном) и контрольную (лечение бензилпенициллина натриевой солью) подгруппы.

Критериями положительного эффекта лечения были выбраны: полный или частичный регресс клинических проявлений заболевания (если таковые наблюдались), санация ликвора (полная или частичная), снижение титров (или негативация) МРП и снижение титров РПГА в 4 и более раз.

3.1. Поздний скрытый сифилис.

Характеристика больных I группы по полу и возрасту представлена на рис.1.

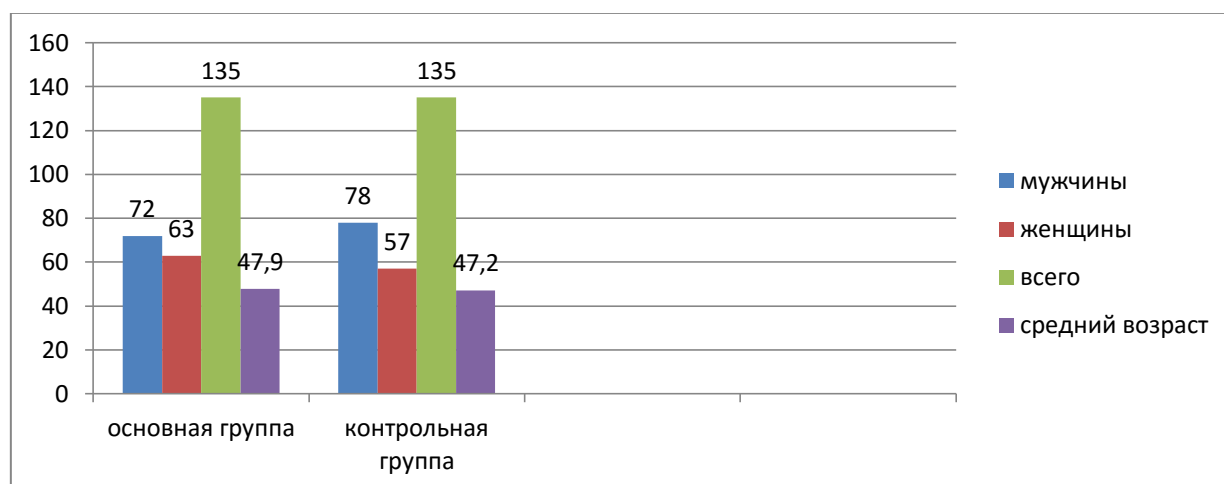


Рисунок 1. Характеристика I группы пациентов по полу и возрасту.

Мы провели также разделение пациентов в основной и контрольной группах в зависимости от места проживания для оценки влияния доступности медицинской помощи на выбор метода лечения (таблица 5).

Таблица 5. Распределение больных в зависимости от места жительства (n-270).

Диагноз	Городские жители		Сельские жители	
	П	Ц	П	Ц
Сифилис скрытый поздний	81	61	54	74

Примечание: в данной таблице и во всех следующих:

Ц – лечение цефтриаксоном.

П – лечение пенициллином.

Полученные данные позволяют говорить о предпочтении выбора цефтриаксона для лечения сельских жителей (54,8%). Доля городских жителей, получавших цефтриаксон, была значительно ниже (45,2%), чем число пациентов, лечившихся пенициллином (60%).

В основной группе первичное лечение проводилось цефтриаксоном в разовых дозах от 1 до 2 г двумя курсами общей продолжительностью от 30 до 40 дней (рисунок 2).

Методики лечения пациентов в основной группе отличались выбором дозы и длительностью курсов лечения. Основной причиной увеличения дозы вводимого цефтриаксона были высокие титры НТТ и ТТ (рисунок 2).

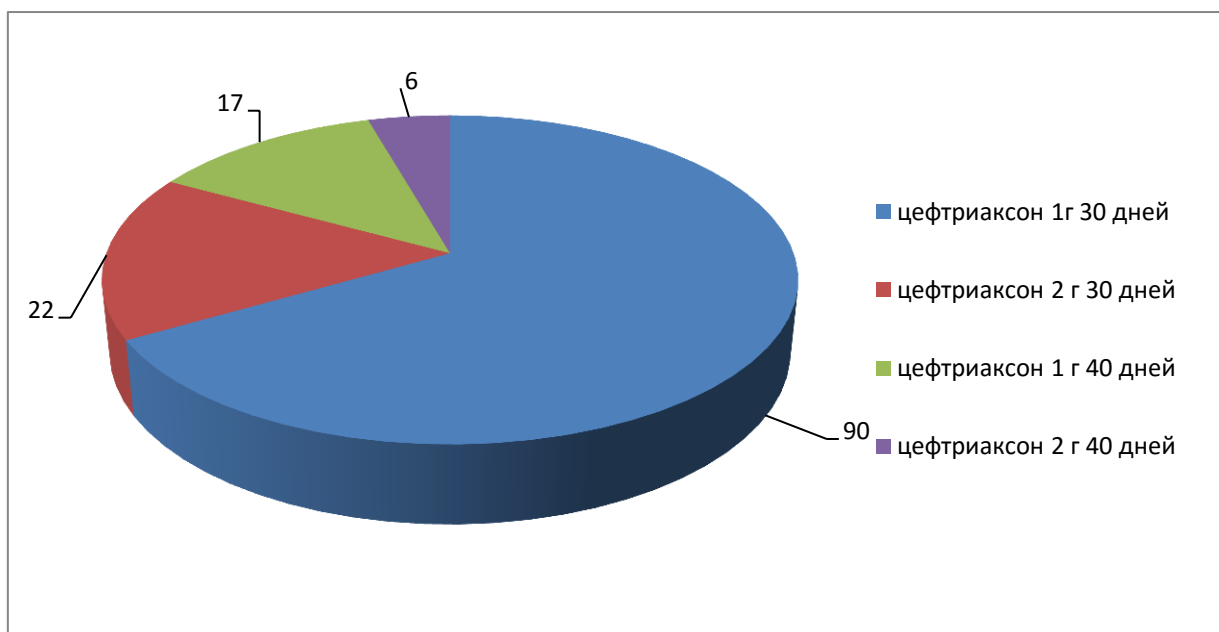


Рисунок 2. Схемы лечения в основной группе (n = 135).

Из данных, представленных на рисунке 2, видно, что в большинстве случаев разовая доза цефтриаксона была 1,0 г, а на курс 30,0 г. В 16,3 % случаев для лечения позднего скрытого сифилиса разовая доза цефтриаксона повышалась до 2,0 г, при сохранении длительности лечения. У 12,6% больных были увеличены сроки терапии до 40 дней, при этом у 4,4% также увеличена доза цефтриаксона.

При анализе причин изменения рекомендованных доз и длительности применения цефтриаксона нами были проанализированы по данным амбулаторных карт некоторые аспекты анамнеза, такие, как предполагаемая длительность заболевания, отказ от дообследования (ЭХО-КГ, ликворологическое исследование). Но корреляции выявлено не было. После этого мы разделили больных, которые получали цефтриаксон в отличных от рекомендованных схем дозах, на подгруппы в зависимости от высоты титров НТТ и ТТ до лечения (рисунки 3,4).

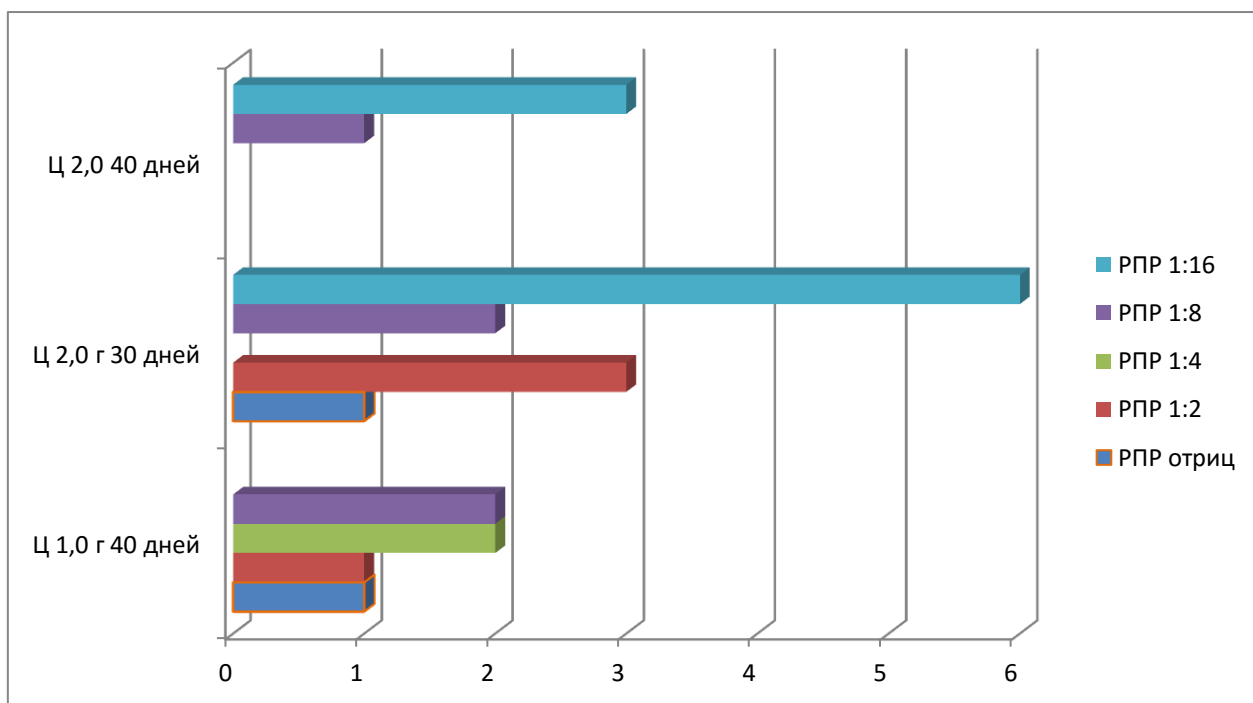


Рисунок 3. Изменения разовой и курсовой дозы в зависимости от титров РПР (n=22).

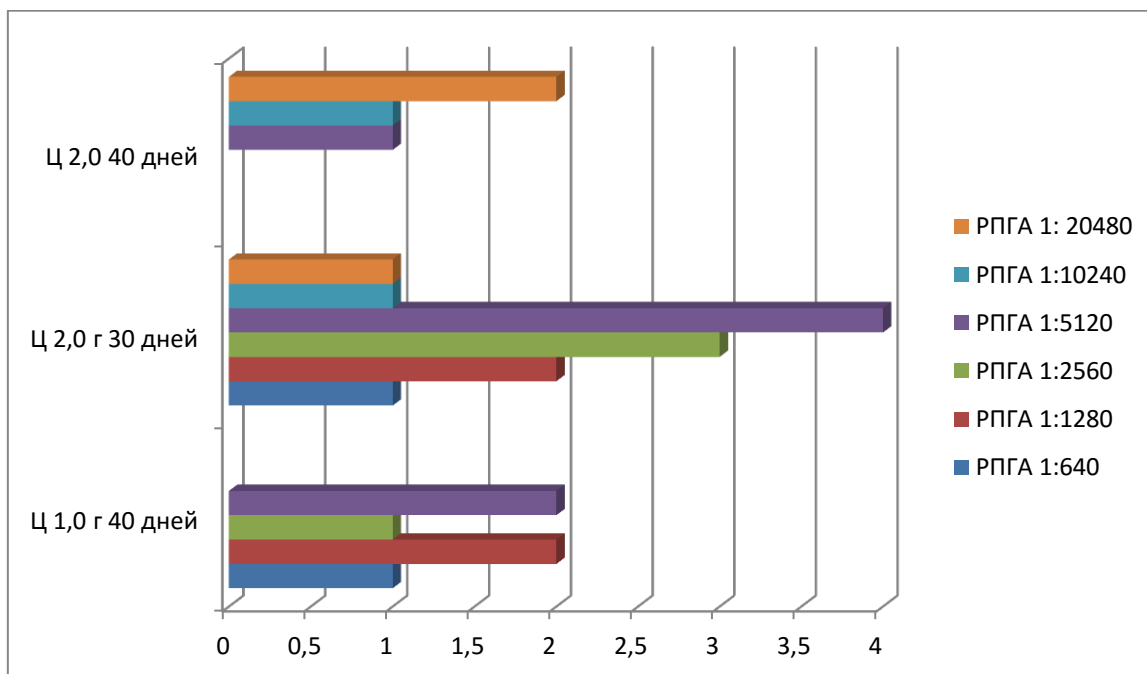


Рисунок 4. Изменения разовой и курсовой дозы в зависимости от титров РПГА.

Из рисунков 3 и 4 можно сделать вывод, что изменение методики лечения в сторону увеличения дозы и длительности введения цефтриаксона определялись преимущественно титрами РПР и РПГА до начала лечения.

Так, максимальные дозы терапии выбирались врачами для лечения пациентов с титрами НТТ 1:8 – 1:16 (13 человек (59%)), тогда как увеличение длительности курса было характерно для случаев с более низкими титрами НТТ до лечения. При оценке влияния титров РПГА на выбор доз и длительности лечения результат был схожим: при титрах 1:5120 – 1:20480 в 10 случаях (45,5%) разовая доза увеличивалась до 2,0 г в сутки.

Распределение больных по возрасту в основной группе графически представлено на рисунке 5.

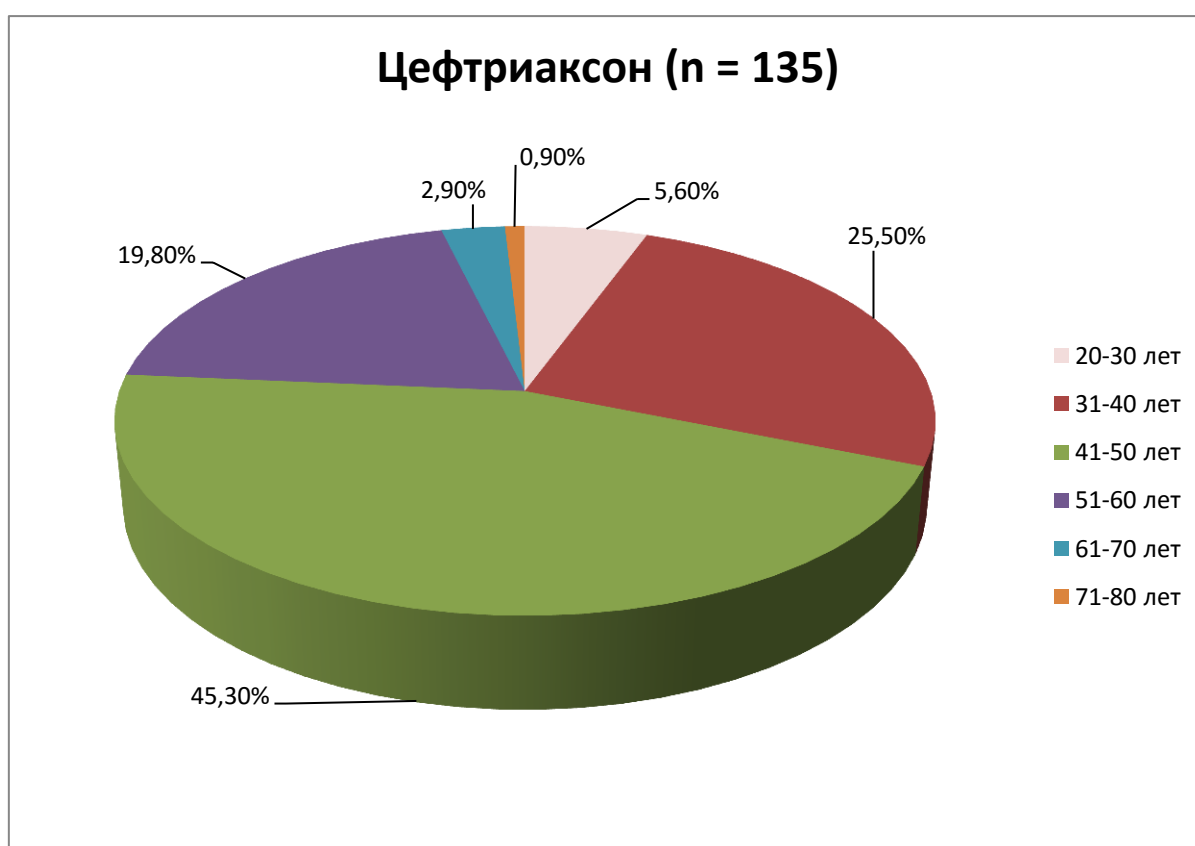


Рисунок 5. Распределение пациентов по возрасту в основной группе (n = 135).

Контрольная группа.

Пациенты в группе контроля получали лечение бензилпенициллина натриевой солью внутримышечно по 1 млн ЕД 6 раз в сутки в течение 28 дней, затем через 10 дней - второй курс в аналогичной дозе продолжительностью 14 дней.

Пациенты в группе контроля были распределены в подгруппы по возрасту. Возрастные характеристики пациентов контрольной группы показаны на рисунке 6.

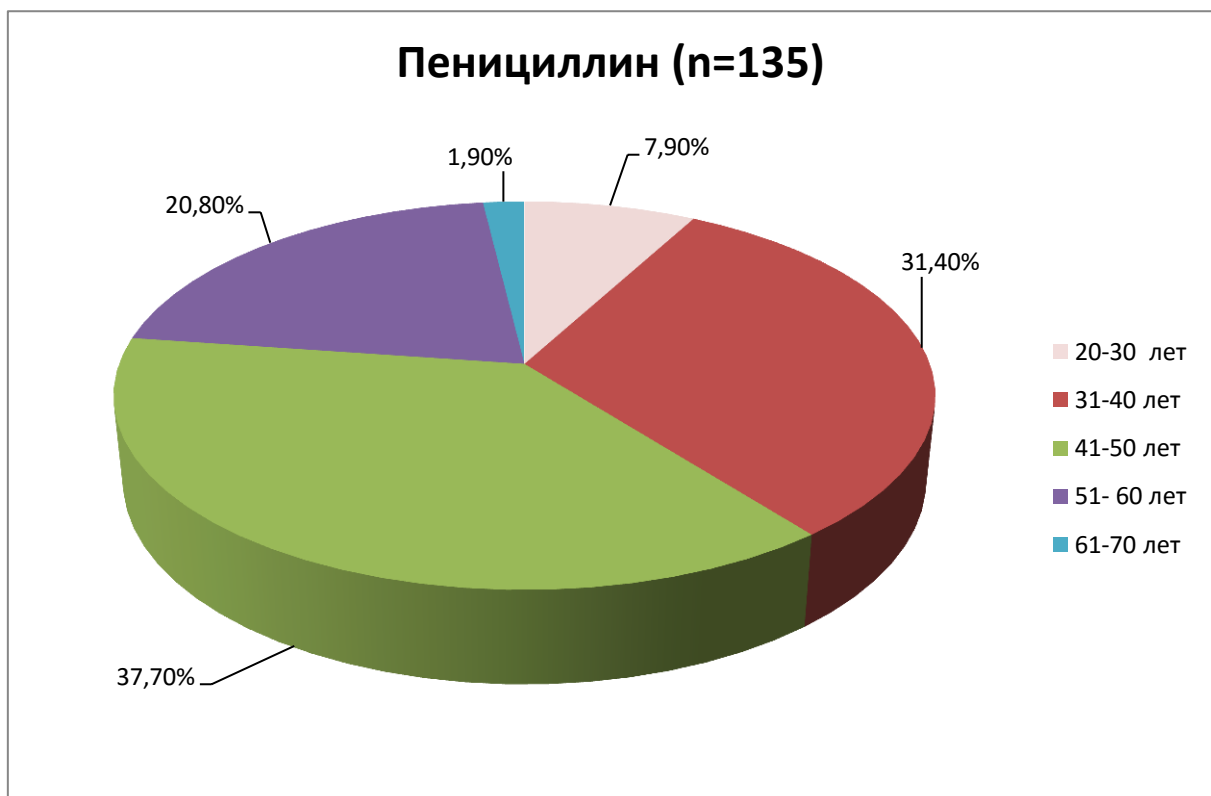


Рисунок 6. Распределение пациентов по возрасту в контрольной группе (n = 135).

Сравнение основной и контрольной групп по возрасту отображено на рисунке 7.

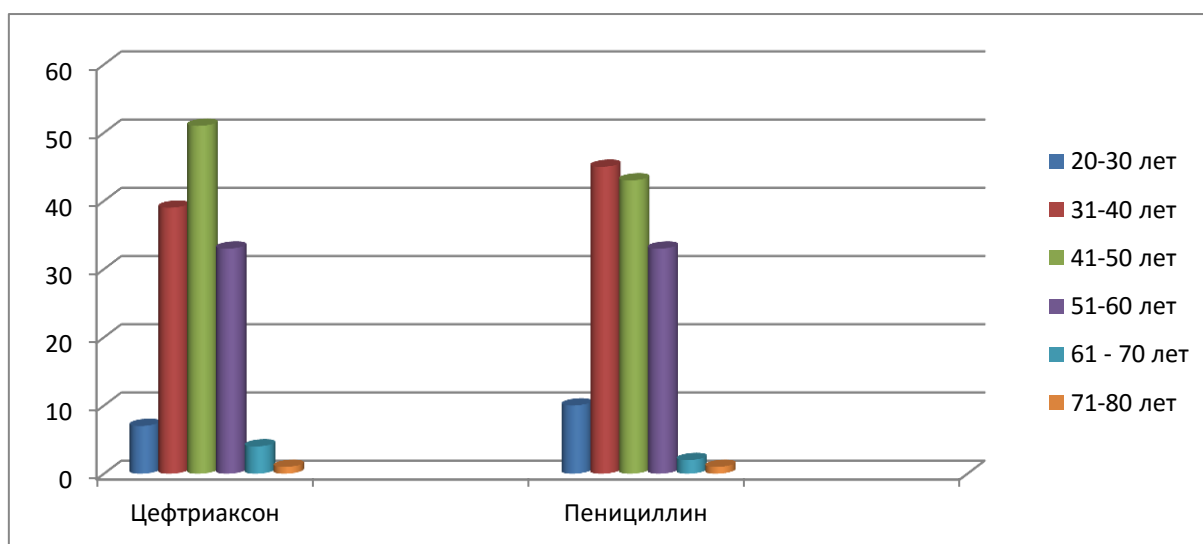


Рисунок 7. Возраст пациентов с поздним скрытым сифилисом в основной и контрольной группах (n = 270).

Из представленных на рисунках 5,6,7 данных видно, что при лечении как цефтриаксоном, так и пенициллином, наибольшее число больных приходилось на группу в возрасте 31 – 50 лет. Обращает на себя внимание, что в группе контроля число пациентов в возрасте 31-40 лет было на 5% больше, а число пациентов в возрасте 41 – 50 лет на 6% меньше. Таким образом, суммарно группы 31-50 лет, представляющие трудоспособный, социально активный пласт общества были практически идентичны.

Стоит также отметить, что в группе больных в возрасте 20 - 30 лет лечение пенициллином выбиралось чаще, чем цефтриаксоном (7,4% случаев против 5,2%). Удивительным был факт более частого (3% против 1,5% случаев) выбора цефтриаксона для лечения пациентов в возрасте 61 год и старше, так как продолжительность заболевания и соответственно риск органических поражений на наш взгляд были выше.

При проведении клинко-серологического контроля оценивались результаты лабораторных тестов (РМП, ИФА, РПГА) через 6, 12, 18, 24 и 36 +/- 1,3 месяцев после окончания лечения. Пациенты, у которых не были выполнены контрольные лабораторные исследования в указанные сроки, или исследование проводились в разных лабораториях, исключались из выборки.

Пациенты, не получавшие дополнительного лечения за весь срок наблюдения, были выделены в отдельную группу.

Таким образом, были сформированы основная и контрольная группы. В таблицах 2, 3 представлены результаты клинико-серологического контроля пациентов из основной группы на разных сроках наблюдения, которым проводилось 2 курса лечения цефтриаксоном по 1,0 в/м 1 раз в сутки, общей продолжительностью 30 суток, не получавшие дополнительного лечения за все время наблюдения.

Таблица 6. Результаты клинико-серологического контроля (РПР) на разных сроках наблюдения, лечение цефтриаксоном по 1,0 в/м 1 раз в сутки (n =75).

Число больных	РПР до лечения	РПР-6 мес.	РПР-12 мес.	РПР-24 мес.	РПР-36 мес.
23	1:4 (23)	1:4 (20) 1:2 ()	1:4 (15) 1:2 (3) Отр. (5)	1:4 (11) 1:2 (5) Отр. (7)	1:4 (7) 1:2 (6) Отр. (10)
21	1:8 (21)	1:8 (17) 1:4 (1) 1:2 (3)	1:8 (7) 1:4 (7) 1:2 (6) Отр. (1)	1:4 (12) 1:2 (8) Отр. (1)	1:4 (11) 1:2 (8) Отр. (2)
19	1:16 (19)	1:16 (16) 1:4 (3)	1:8 (15) 1:4 (3) 1:2 (1)	1:8 (11) 1:4 (5) 1:2 (3)	1:8 (4) 1:4 (8) 1:2 (5) Отр. (2)
10	1:32 (10)	1:32 (5) 1:16 (2) 1:8 (3)	1:16 (5) 1:8 (3) 1:4 (2)	1:16 (3) 1:8 (4) 1:4 (3)	1:8 (5) 1:4 (3) 1:2 (2)
2	1:64 (2)	1:32 (2)	1:16 (2)	1:8 (2)	1:8 (1) 1:4 (1)

Данные таблицы 6 показывают, что диагностически значимое снижение титров РМП через 36 месяцев произошло у 47 пациентов (62,6%). Стоит отметить, что более высокие титры снижались более быстрыми темпами. Это касается случаев, когда начальный уровень РМП был 1:8 и выше. **Таблица 7. Результаты клинико-серологического контроля (РПГА) на разных сроках наблюдения, лечение цефтриаксоном по 1,0 в/м 1 раз в сутки (n =75).**

Число больных	РПГА до лечения	РПГА через 6 мес.	РПГА-12 мес.	РПГА-24 мес.	РПГА-36 мес.
21	1:1280(21)	1:1280 (16) 1:640 (5)	1:1280 (15) 1:640 (2) 1:320 (4)	1:1280(10) 1:640 (3) 1:320 (8)	1:1280 (9) 1: 640 (4) 1:320 (8)
16	1:2560(16)	1:2560 (12) 1:1280 (3) 1:640 (1)	1:2560 (11) 1:1280 (3) 1:640 (1) 1:320 (1)	1:2560 (10) 1:1280 (2) 1:640 (3) 1:320 (1)	1:2560 (4) 1:1280 (5) 1:640 (6) 1:320 (1)
18	1:5120(18)	1:5120 (11) 1:2560 (2) 1:1280 (5)	1:5120 (11) 1:2560 (2) 1:1280 (5)	1:5120 (8) 1:2560 (2) 1:1280 (6) 1:640 (2)	1: 2560 (8) 1:1280 (7) 1:640 (3)
13	1:10240(13)	1:10240 (4) 1: 5120 (4) 1:2560 (5)	1:10240 (1) 1:5120 (5) 1:2560 (7)	1:5120 (3) 1:2560 (8) 1:1280 (2)	1:5120 (2) 1: 2560 (7) 1: 1280 (4)
7	1:20480(7)	1:10240 (5) 1:5120 (2)	1:10240 (4) 1:5120 (3)	1:10240 (2) 1:5120 (3) 1:2560 (2)	1:10240 (1) 1:5120 (4) 1:2560 (2)

Из таблицы 7 можно сделать вывод о достоверно значимом снижении титров РПГА в 4 и более раз у 45 (56%) больных, причём, чем выше были начальные титры РПГА, тем в большем числе случаев произошло достоверное (в 4 и более раз) снижение титров.

В контрольную группу вошли пациенты с поздним скрытым сифилисом, получавшие терапию бензилпенициллина натриевой солью, без проведения дополнительного лечения за время КСК.

Таблица 8. Результаты клинико-серологического контроля (РПР) на разных сроках наблюдения, лечение бензилпенициллина натриевой солью по 1 млн. ЕД в/м 6 раз в сутки (n=75).

Число больных	РПР до лечения	РПР через 6 мес.	РПР-12 мес.	РПР-24 мес.	РПР-36 мес.
25	1:4 (25)	1:4 (21) 1:2 (4)	1:4 (13) 1:2 (7) Отр. (5)	1:4 (10) 1:2 (2) Отр. (11)	1:4 (2) 1:2 (5) Отр. (18)
19	1:8 (19)	1:8 (12) 1:4 (5) 1:2 (2)	1:8 (5) 1:4 (9) 1:2 (3) Отр. (2)	1:4 (11) 1:2 (5) Отр. (3)	1:4 (6) 1:2 (5) Отр. (8)
21	1:16 (21)	1:16 (14) 1:8 (3) 1:4 (4)	1:8 (13) 1:4 (5) 1:2 (3)	1:8 (5) 1:4 (7) 1:2 (8) Отр. (1)	1:8 (2) 1:4 (6) 1:2 (10) Отр. (3)
7	1:32 (2)	1:32 (1) 1:16 (1)	1:16 (1) 1:8 (4) 1:4 (2)	1:8 (3) 1:4 (4)	1:4 (6) 1:2 (1)
3	1:64 (3)	1:36 (3)	1:16 (1) 1:8 (2)	1:8 (3)	1:8 (2) 1:2 (1)

Анализ данных, приведенных в таблице 8, показал, что диагностически значимое снижение титров РМП через 36 месяцев произошло у 59 (78,6%).

Таблица 9. Результаты клинико-серологического контроля (РПГА) на разных сроках наблюдения, лечение бензилпенициллина натриевой солью 1 млн. ЕД в/м 6 раз в сутки (n=75).

Число больных	РПГА до лечения	РПГА через 6 мес.	РПГА-12 мес.	РПГА-24 мес.	РПГА-36 мес.
20	1:1280 (20)	1:1280 (19) 1:640 (1)	1:1280 (16) 1:640 (2) 1:320 (2)	1:1280(11) 1:640 (2) 1:320 (7)	1:1280 (6) 1: 640 (2) 1:320 (12)
19	1:2560 (19)	1:2560 (15) 1:1280 (2) 1:640 (2)	1:2560 (15) 1:1280 (2) 1:640 (2)	1:2560 (10) 1:1280 (3) 1:640 (6)	1:2560 (3) 1:1280 (4) 1:640 (9) 1:320 (3)
17	1:5120 (17)	1:5120 (11) 1:2560 (2) 1:1280 (4)	1:5120 (9) 1:2560 (1) 1:1280 (7)	1:5120 (3) 1:2560 (2) 1:1280 (8) 1:640 (4)	1:2560 (5) 1:1280 (2) 1:640 (7) 1:320 (3)
11	1:10240(11)	1:10240 (3) 1: 5120 (2) 1:2560 (6)	1:10240 (2) 1:5120 (1) 1:2560 (8)	1:5120 (3) 1:2560 (6) 1:1280 (2)	1: 2560 (6) 1: 1280 (5)
8	1:20480(8)	1:10240 (3) 1:5120 (5)	1:10240 (2) 1:5120 (6)	1:5120 (8)	1:5120 (6) 1:2560 (2)

Из таблицы 9 можно сделать вывод о значимом снижении титров РПГА в 4 и более раз у 56 (74,6%) больных. Чем выше были начальные титры РПР и РПГА, тем в большем числе случаев произошло значимое снижение титров.

В дальнейшем группы пациентов были разделены на подгруппы в зависимости от начальных показателей НТТ и ТТ.

Для каждой группы построены графики, отображающие темпы снижения титров серологических реакций в зависимости от выбранного метода лечения.

Темпы снижения количества больных, у которых титры РПР оставались неизменными, представлены в таблицах и графиках.

Таблица 10. Темп снижения числа больных с неизменными титрами РПР.

гр. А; исходные титры РПР 1:4				
Сроки КСК	РПР 6мес	РПР12мес	РПР 24мес	РПР 36мес
Осн. группа	100,00%	78,26%	69,57%	52,17%
Контр группа	100,00%	80,00%	48,00%	32,00%

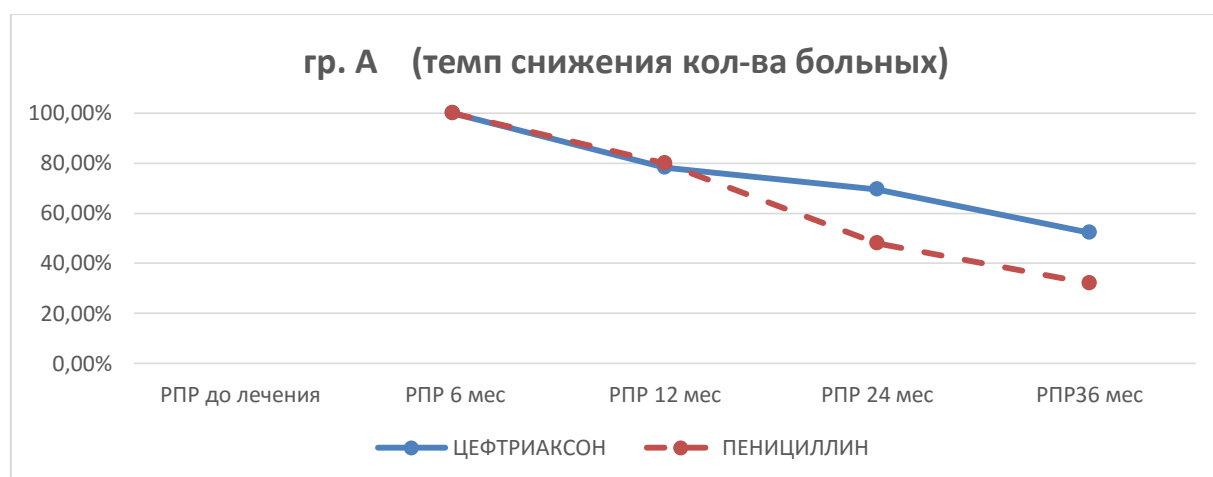


Рисунок 8. Темп снижения числа больных с неизменными титрами РПР.

Таблица 11. Темп снижения числа больных с неизменными титрами РПР.

гр. В; исходные титры РПР 1:8				
Сроки КСК	РПР 6мес	РПР12мес	РПР 24мес	РПР 36мес
Осн. Группа	95,24%	66,67%	57,14%	52,38%
Контр. Группа	100,00%	89,47%	57,89%	31,58%

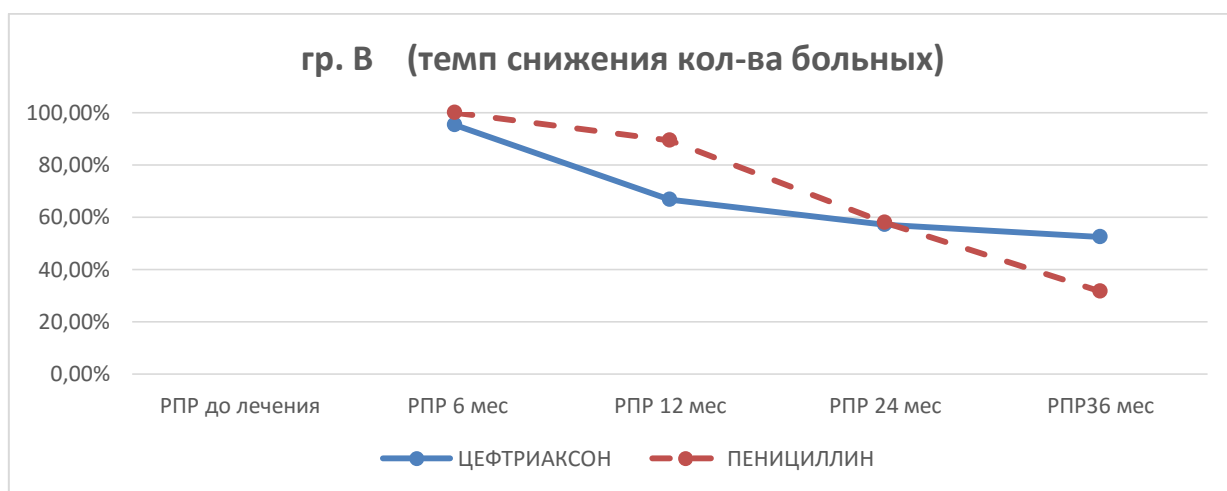


Рисунок 9. Темп снижения числа больных с неизменными титрами РПР.

Таблица 12. Темп снижения числа больных с неизменными титрами РПР.

гр. С; исходные значения РПР 1:16				
Сроки КСК	РПР 6мес	РПР12мес	РПР 24мес	РПР 36мес
Осн. группа	84,21%	78,95%	57,89%	42,11%
Контр. группа	80,95%	61,90%	23,81%	14,29%

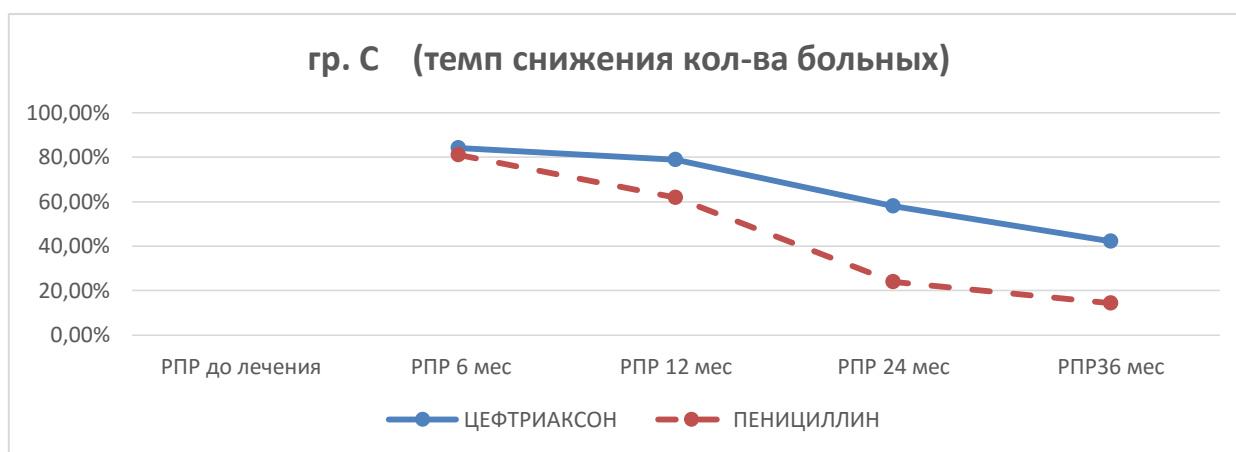


Рисунок 10. Темп снижения числа больных с неизменными титрами РПР.

Таблица 13. Темп снижения числа больных с неизменными титрами РПР.

гр. Д; исходные значения РПР 1:32				
Сроки КСК	РПР 6мес	РПР12мес	РПР 24мес	РПР 36мес
Осн. группа	70,00%	70,00%	30,00%	0,00%
Контр группа	28,57%	14,29%	0,00%	0,00%

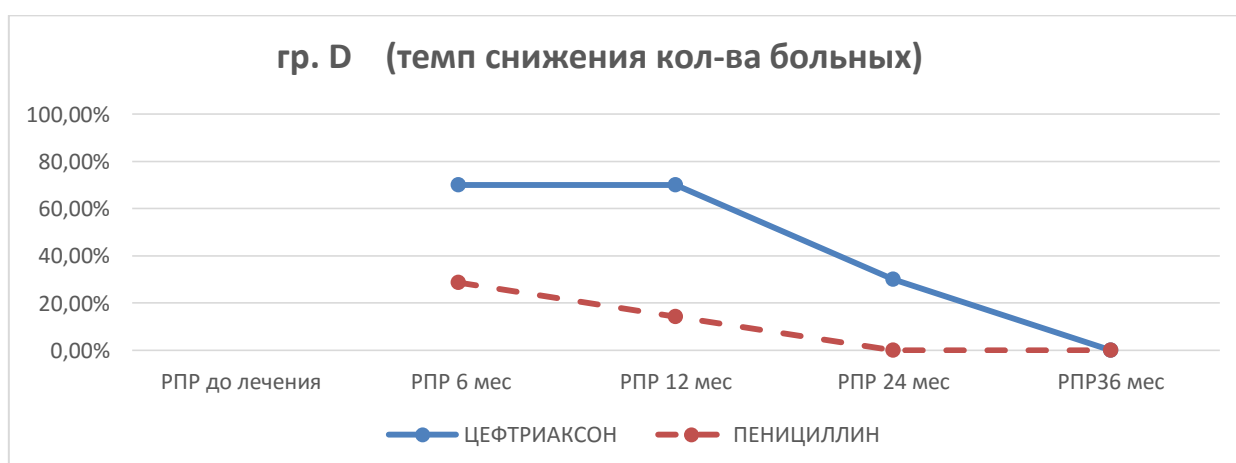


Рисунок 11. Темп снижения числа больных с неизменными титрами РПР.

Таблица 14. Темп снижения числа больных с неизменными титрами РПР.

гр. Е; исходные значения РПР 1:64				
Сроки КСК	РПР 6мес	РПР12мес	РПР 24мес	РПР 36мес
Осн. группа	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Контр группа	66,67%	0,00%	0,00%	0,00%

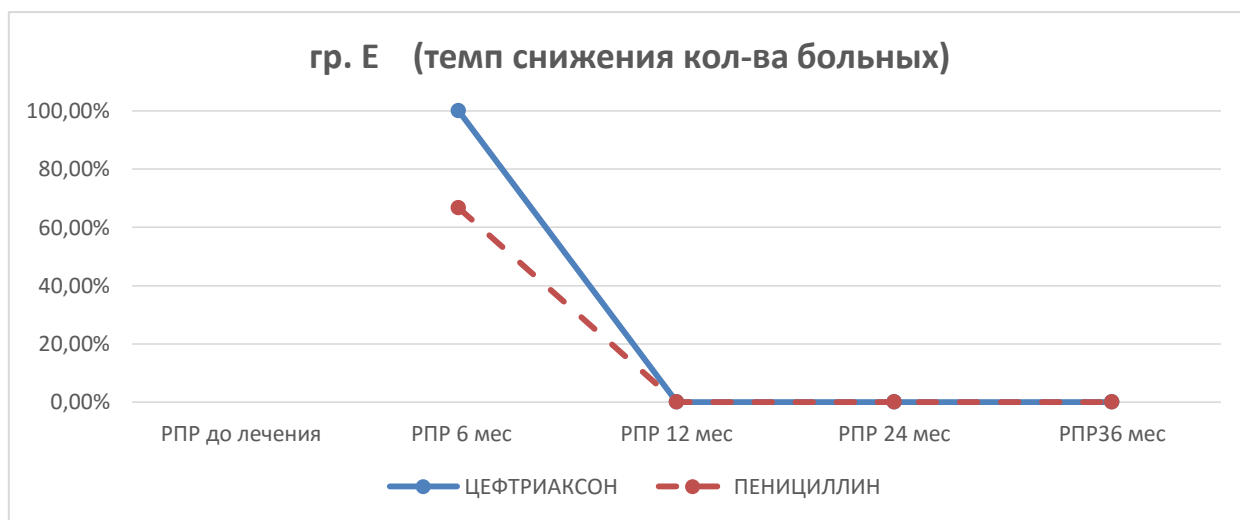


Рисунок 12. Темп снижения числа больных с неизменными титрами РПР.

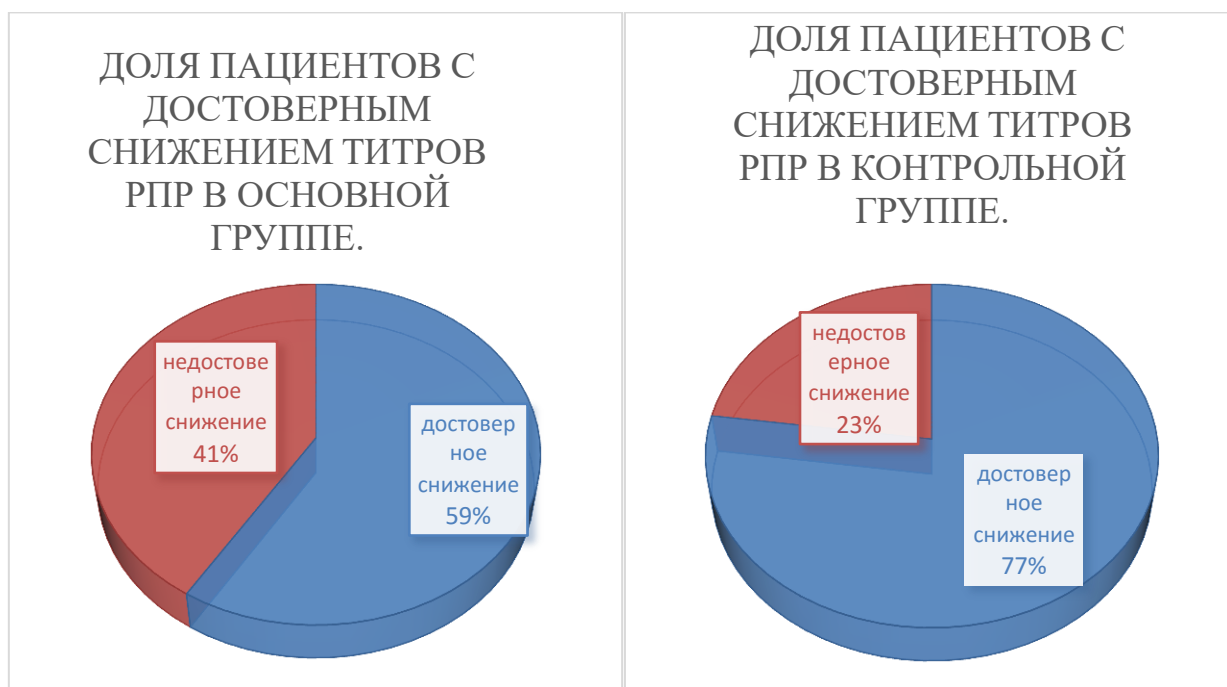


Рисунок 13. Сравнение долей с достоверным снижением титров РПР в основной и контрольной группах.

Таким образом, анализируя полученные данные, получаем диагностически значимое снижение РПР в 59% случаев в основной группе и 77% в контрольной группе.

Таким же образом разделим пациентов из основной и контрольной групп на подгруппы по значению титров РПГА до начала лечения.

Таблица 15. Темп снижения числа больных с неизменными титрами РПГА.

гр. А; исходные титры РПГА 1:1280				
Сроки КСК	РПГА 6мес	РПГА 12мес	РПГА 24мес	РПГА 36мес
Осн. группа	80,95%	80,95%	61,90%	61,90%
Контр группа	95,00%	90,00%	65,00%	40,00%

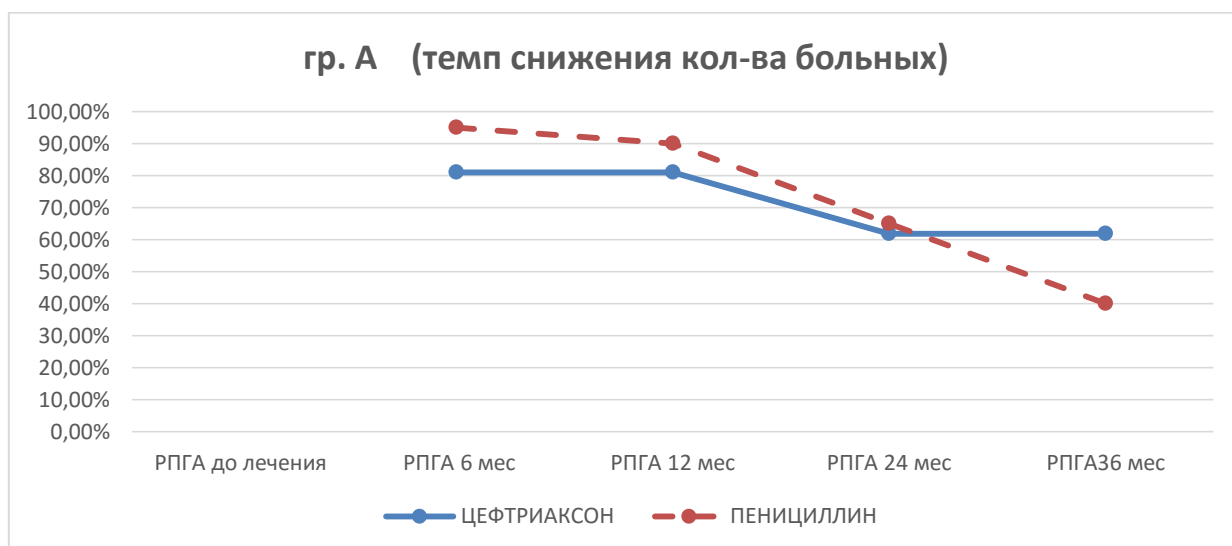


Рисунок 14. Темп снижения числа больных с неизменными титрами РПГА.

Таблица 16. Темп снижения числа больных с неизменными титрами РПГА.

Гр. В; исходные титры РПГА 1:2560				
Сроки КСК	РПГА 6мес	РПГА 12мес	РПГА 24мес	РПГА 36мес
Осн. Группа	75,00%	68,75%	56,25%	56,25%
Контр группа	89,47%	89,47%	52,63%	31,58%

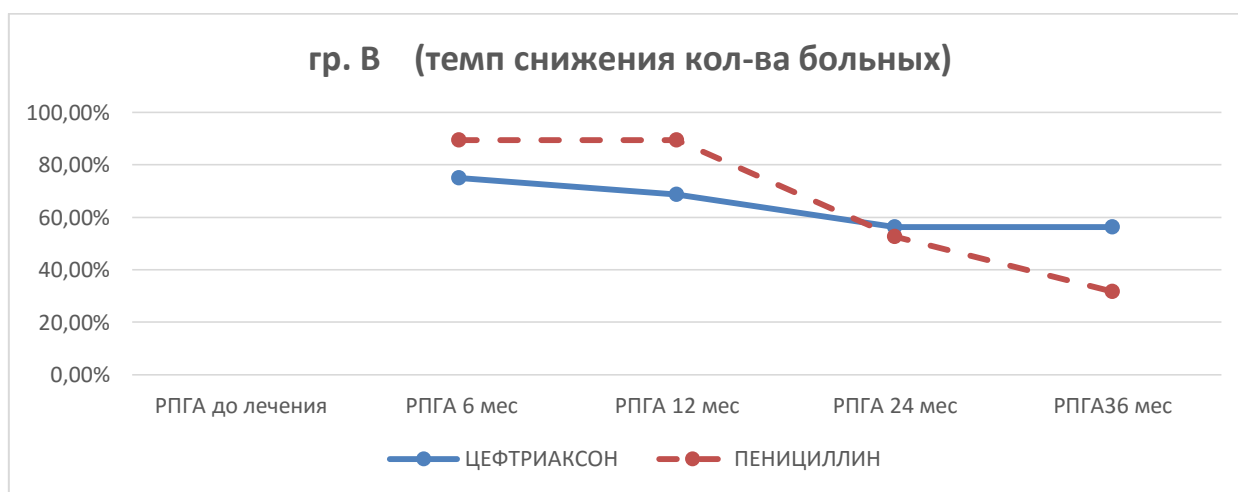


Рисунок 15. Темп снижения числа больных с неизменными титрами РПГА.

Таблица 17. Темп снижения числа больных с неизменными титрами РПГА.

гр. С; исходные титры РПГА 1:5120				
Сроки КСК	РПГА 6мес	РПГА 12мес	РПГА 24мес	РПГА 36мес
Осн. группа	72,22%	72,22%	55,56%	44,44%
Контр группа	76,47%	58,82%	41,18%	29,41%

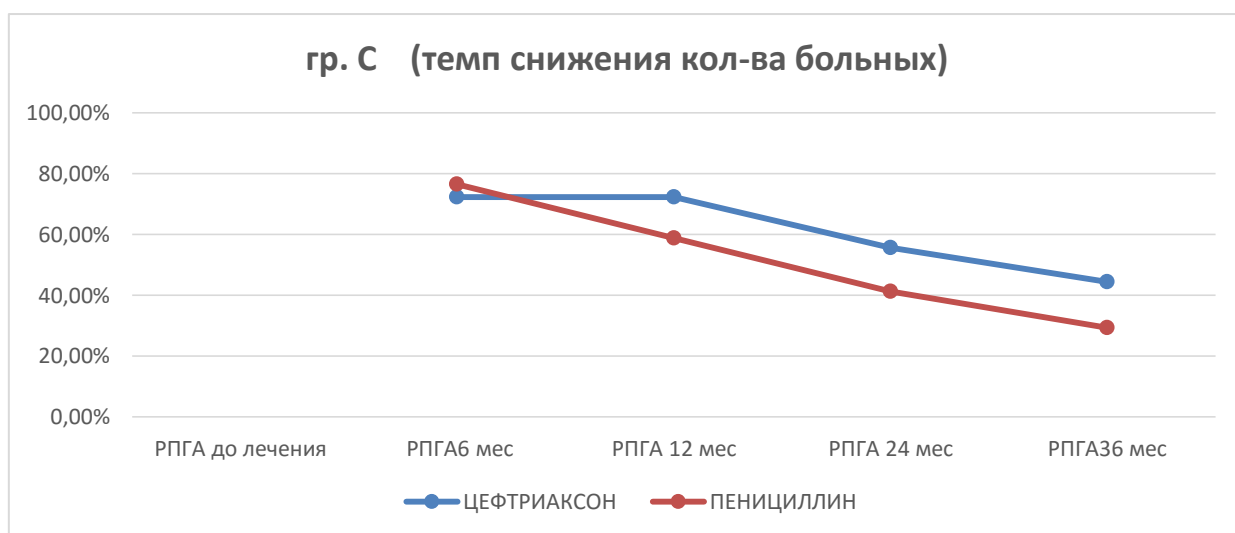


Рисунок 16. Темп снижения числа больных с неизменными титрами РПГА.

Таблица 18. Темп снижения числа больных с неизменными титрами РПГА.

гр. Д; исходные титры РПГА 1:10240				
Сроки КСК	РПГА 6мес	РПГА 12мес	РПГА 24мес	РПГА 36мес
Осн. группа	61,54%	46,15%	23,08%	15,38%
Контр группа	45,45%	27,27%	27,27%	0,00%

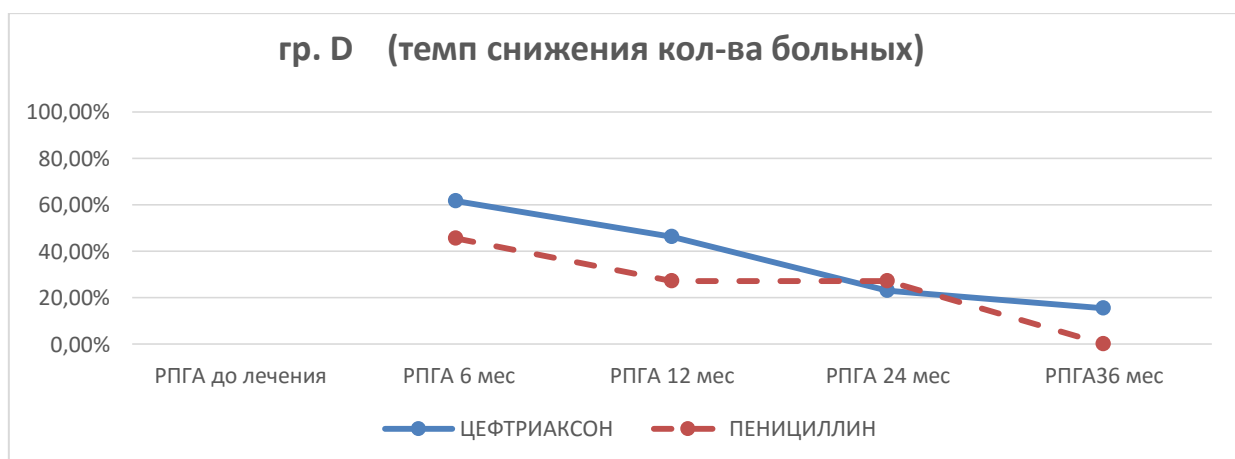


Рисунок 17. Темп снижения числа больных с неизменными титрами РПГА.

Таблица 19. Темп снижения числа больных с неизменными титрами РПГА.

гр. Е; исходные титры РПГА 1:20480.				
Сроки КСК	РПГА 6мес	РПГА12мес	РПГА 24мес	РПГА 36мес
Осн. группа	71,43%	57,14%	28,57%	14,29%
Контр группа	37,50%	25,00%	0,00%	0,00%

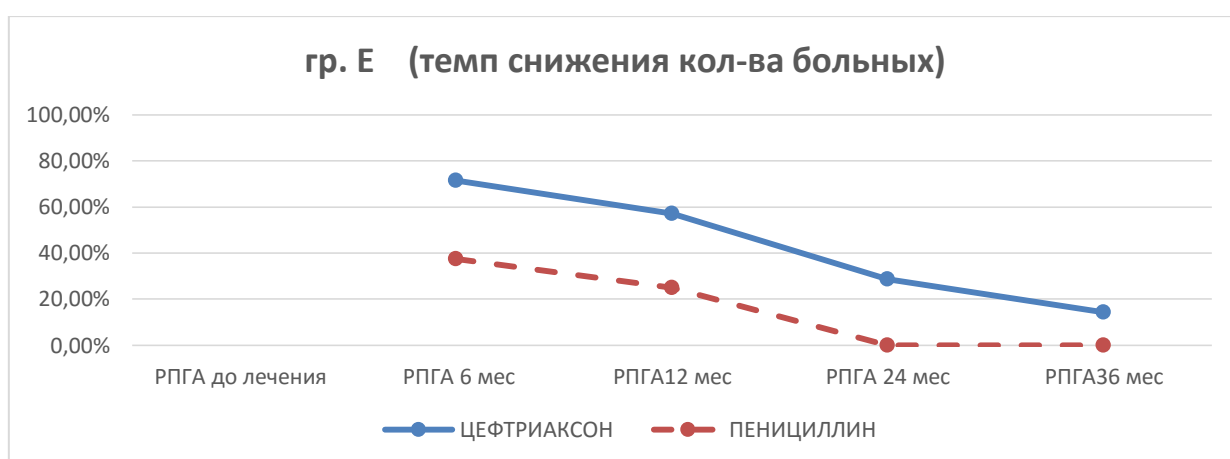


Рисунок 18. Темп снижения числа больных с неизменными титрами РПГА.

Таким образом, анализируя полученные данные, получаем диагностически значимое снижение РПГА в 56% случаев в основной группе и 75% в контрольной группе.

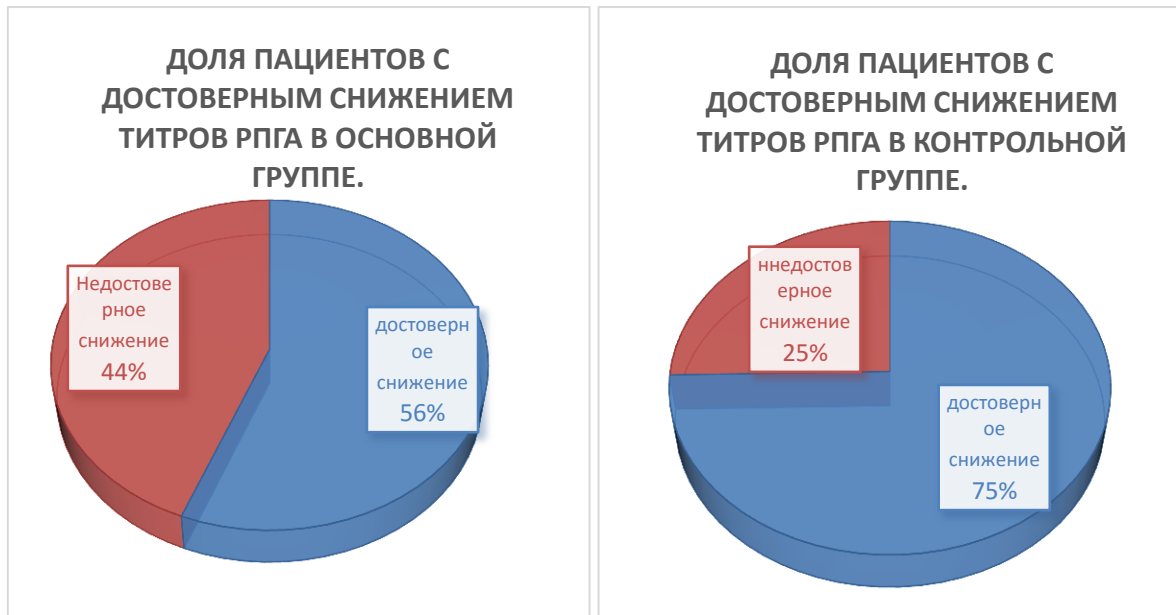


Рисунок 19. Сравнение долей с достоверным снижением титров РПГА в основной и контрольной группах.

Для математического анализа полученных данных был применен метод сравнения долей, который представляет собой проверку нулевой гипотезы о равенстве долей. Для этого используется критерий z , аналогичный критерию Стьюдента t : разность выборочных долей. О статистически значимом различии долей можно говорить, если значение z окажется «большим». Отличие состоит в том, что t подчиняется распределению Стьюдента, а z — стандартному нормальному распределению. Соответственно, для нахождения «больших» значений z нужно воспользоваться стандартным нормальным распределением. Однако, поскольку при увеличении числа степеней свободы распределение Стьюдента стремится к нормальному, критическое значение z для 5% уровня значимости составляет 1,96, для 1% — 2,58. Кроме того должна быть применена поправка Йейтса на непрерывность. Для компенсации излишнего «оптимизма» критерия z введена поправка Йейтса, называемая также поправкой на непрерывность. Поправка Йейтса слегка уменьшает значение z , уменьшая тем самым расхождение с нормальным распределением.

Расчеты для определения критерия z производятся по формуле

$$Z = \frac{|p_1 - p_2| - \frac{1}{2}\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}{\sqrt{p(1-p)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}$$

Где p_1 и p_2 — выборочные доли, а n_1 и n_2 - объемы двух выборок, тогда подставляя полученные данные, получаем значение Z , для оценки достоверности при исследовании РПР в основной и контрольной группах.

$$Z = \frac{|0,586 - 0,773| - \frac{1}{2}\left(\frac{1}{75} + \frac{1}{75}\right)}{\sqrt{0,680(1-0,680)\left(\frac{1}{75} + \frac{1}{75}\right)}} = 2,275$$

Для РПГА значение Z несколько ниже, но превышает необходимые критерии достоверности.

$$Z = \frac{|\hat{p}_1 - \hat{p}_2| - \frac{1}{2}\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}{\sqrt{p(1-p)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} = \frac{|0,560 - 0,747| - \frac{1}{2}\left(\frac{1}{75} + \frac{1}{75}\right)}{\sqrt{0,653(1-0,653)\left(\frac{1}{75} + \frac{1}{75}\right)}} = 2,23$$

Следовательно, есть все основания говорить о достоверных различиях в эффективности при использовании этих двух методов лечения, и о том, что лечение пенициллином позднего скрытого сифилиса достоверно эффективнее, чем лечение цефтриаксоном.

Пациенты, получавшие дополнительное лечение, были определены в отдельные группы в зависимости от кратности курсов дополнительного лечения и выбора препарата для их проведения.

Так, в основной группе один курс дополнительного лечения проводился в 57 (53,8%) случаях, в 6 (10,6%) препаратом выбора была бензилпенициллина натриевая соль, а в 51 (89,4%) цефтриаксон. В первый год КСК дополнительное лечение проведено 22 (38,5%) пациентам, причем 20 (90,1%) цефтриаксоном. Во второй год дополнительное лечение получил 31 (54,8%) пациент, цефтриаксоном - 16 (51,6%). На третьем году клинико-серологического контроля дополнительное лечение проводилось 4 (7%)

пациентам, все они в качестве дополнительного лечения получали бензилпенициллина натриевую соль.

Два курса дополнительного лечения были проведены 12 (11,3%) пациентам; 5 (41,6%) человек получали только цефтриаксон, 6 (50%) человек получали бензилпенициллина натриевую соль и цефтриаксон. 1 (8,4%) лечился двумя курсами бензилпенициллина натриевой соли, причем в последнем случае бензилпенициллин вводился внутривенно 2 раза в сутки в течение 10 дней в дозе 10 млн ЕД на инфузию.

Три курса дополнительного лечения прошли 4 (3,7%) пациента, курсы проводились как цефтриаксоном, так и бензилпенициллина натриевой солью.

В контрольной группе дополнительное лечение проводилось в 38 случаях (37,8%), в 28 (73,6%) случаев был использован цефтриаксон, а в 10 (26,4%) - бензилпенициллина натриевая соль. В первый год КСК дополнительное лечение проведено 20 (52,6%) пациентам, во всех случаях цефтриаксоном. Во второй год дополнительное лечение получили 12 (31,5%) пациентов: 6 (15,7%) получали цефтриаксон, 6 (15,7%) бензилпенициллина натриевую соль. На третьем году КСК дополнительное лечение проводилось 2 (5,2%) пациентам, все они получали цефтриаксон.

Два курса дополнительного лечения получили 11 человек (28,9%), во всех случаях - цефтриаксон.

Таким образом, более используемым препаратом для проведения дополнительного лечения являлся цефтриаксон.

Анализ результатов дополнительного лечения позволил установить некоторые закономерности (рис 20,21).

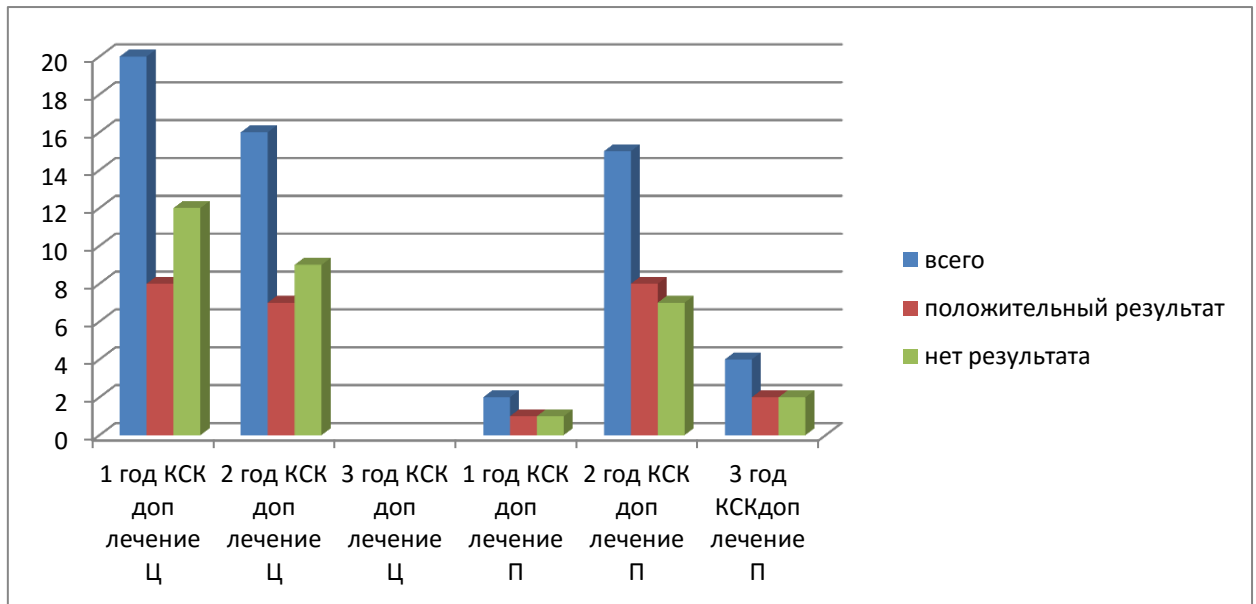


Рисунок 20. Результаты дополнительного лечения в основной группе.

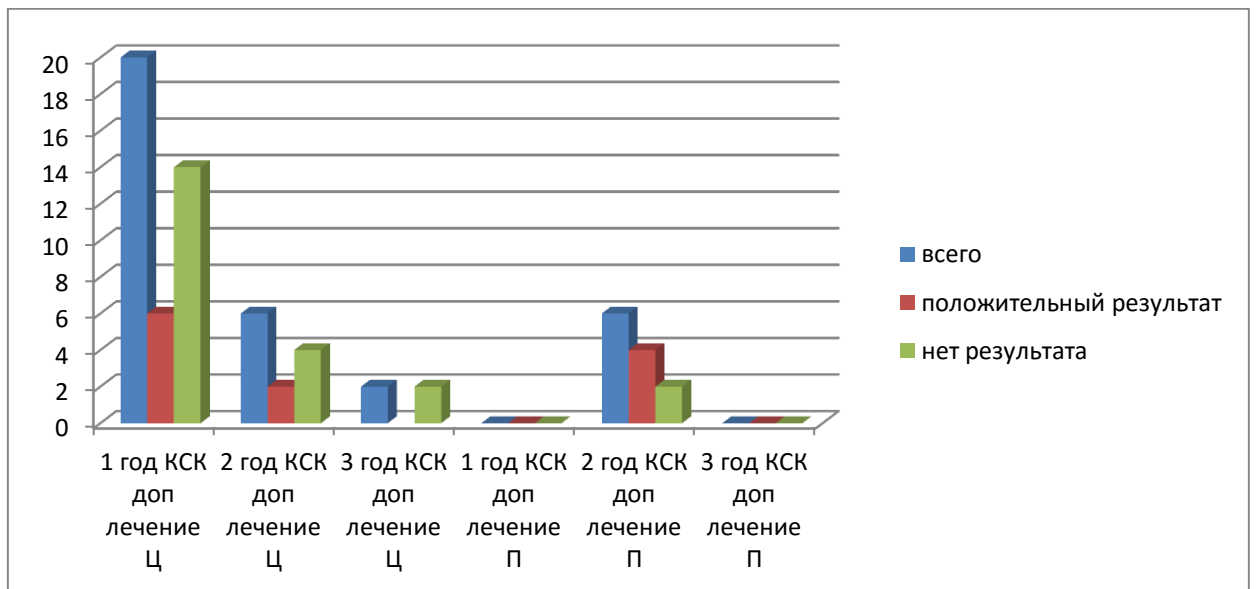


Рисунок 21. Результаты дополнительного лечения в контрольной группе.

Из анализа рисунков 20 и 21 видно, что эффективность дополнительного лечения пенициллином, как в основной, так и в контрольной группах, была выше.

При этом сроки его проведения не оказывали значительного влияния на результат. Учитывая вышесказанное, преимущественное использование цефтриаксона для дополнительного лечения при позднем скрытом сифилисе представляется необоснованным.

При проведении двух и более курсов дополнительного лечения были использованы различные схемы. В подавляющем числе случаев применяли пенициллин и цефтриаксон, как в основной, так и в контрольной группах. Доксициклин для дополнительного лечения использовался в одном случае и сочетался с лечением цефтриаксоном, таким образом, оценить его влияние на эффективность лечения не представляется возможным.

Стоит отметить, что как в основной, так и в контрольной группе варьировались длительность и дозировки вводимого цефтриаксона при проведении дополнительного лечения. В контрольной группе пенициллин как дополнительное лечение не назначался через год и через 3 года после основного лечения. В основной группе на 3-й год КСК не назначался цефтриаксон.

Какой-либо корреляции между увеличением дозы или длительности лечения и его эффективностью выявлено не было.

При анализе полученных данных нами были выявлены следующие закономерности:

- Пациенты, дополнительное лечение которым было проведено в первый год после основного курса лечения с применением пенициллина, показывали в дальнейшем достоверно более быстрое снижение титров НТТ и ТТ.
- У пациентов, которым проводилось основное и дополнительное лечение только цефтриаксоном, скорость снижения титров НТТ и ТТ были достоверно ниже, чем у больных, которым для дополнительного лечения назначался пенициллин,

Таким образом, на выбор метода дополнительного лечения основное влияние оказывало использование препарата для основного курса терапии, и при недостаточном эффекте, особенно на первом и третьем году КСК, применялся другой метод терапии.

3.2. Поздний нейросифилис.

В отдельные группы выделены пациенты с поздним нейросифилисом.

Проанализирован катамнез 58 пациентов с поздним нейросифилисом. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от диагноза: к I из них отнесён 31 пациент с поздним асимптомным НС, ко II - 27 больных с поздним НС с симптомами.

Внутри групп больные распределялись в зависимости от полученного основного лечения.

- I. Основная группа - пациенты, получавшие лечение цефтриаксоном.
- II. Контрольная группа - пациенты, получавшие лечение пенициллином.

Дополнительное лечение проводилось в сроки от 1 года до 2 лет после основного лечения. Поводом для его назначения для группы с поздним асимптомным нейросифилисом были - отсутствие санации ликвора и/или отсутствие динамики серологических реакций.

Для группы с поздним нейросифилисом с симптомами – отсутствие санации ликвора и/или регресса клинических проявлений. Всем пациентам с диагнозом поздний асимптомный нейросифилис дополнительное лечение проводилось внутримышечным введением цефтриаксона в дозе 1.0 - 2.0 г/сутки в течение 14 – 20 дней. В группе больных поздним нейросифилисом с симптомами дополнительное лечение во всех случаях проводилось внутривенными инфузиями пенициллина по 12 млн. ЕД 2 р/сутки 14 дней.

В настоящее время выбор критериев эффективности лечения поздних форм сифилиса достаточно ограничен, однако, в случае нейросифилиса есть по крайней мере один несомненный критерий – это санация ликвора, а при манифестных формах – ещё и динамика клинических проявлений. В соответствии с этим для больных поздним асимптомным нейросифилисом критерием эффективности служила санация ликвора, а для больных поздним нейросифилисом с симптомами – санация ликвора и регресс клинических проявлений (больные осматривались неврологом/психиатром до начала

лечения, в процессе клинико-серологического контроля и перед снятием с учета). В качестве относительного критерия эффективности лечения рассматривалось снижение позитивности нетрепонемного теста.

3.2.1. Поздний асимптомный нейросифилис.

Пациенты первой группы с поздним асимптомным НС были разделены на 3 подгруппы. В подгруппу I вошли 8 человек с диагнозом «поздний асимптомный НС», получавшие лечение цефтриаксоном внутривенно в дозе 2,0 г/сутки, двумя курсами по 20 дней с интервалом 10 суток.

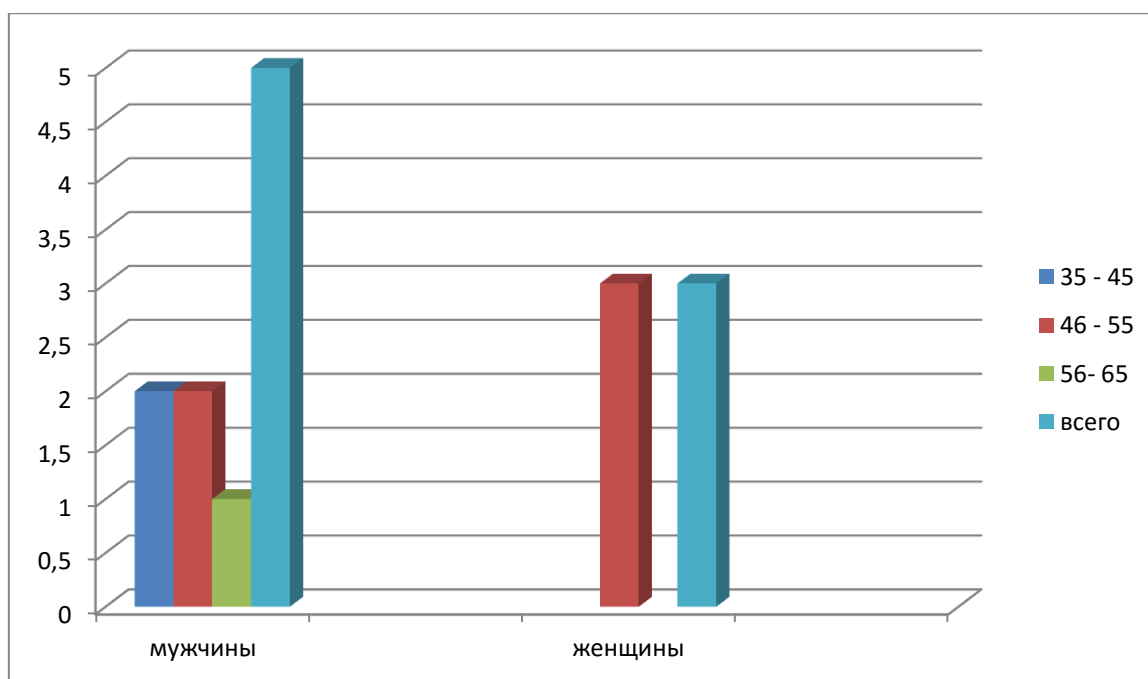


Рисунок 22. Распределение больных, получавших цефтриаксон, по полу и возрасту.

На рисунке 22 видно, что все пациенты были трудоспособного возраста.

Средний возраст мужчин 46,6 лет, женщин - 49,6 лет.

Положительный результат был получен у 7 больных: у 4 после основного и у 3 после дополнительного лечения цефтриаксоном по 1.0 в/м ежедневно в течение 10 дней. В одном случае больной отказался от контрольной пункции, и после дополнительного лечения у него не наблюдалось снижения позитивности НТТ, что было расценено как сомнительный результат.

Подгруппа II состояла из 13 пациентов с установленным диагнозом «поздний асимптомный НС», получавших лечение пенициллином внутривенно капельно, в стандартных дозировках и длительности.

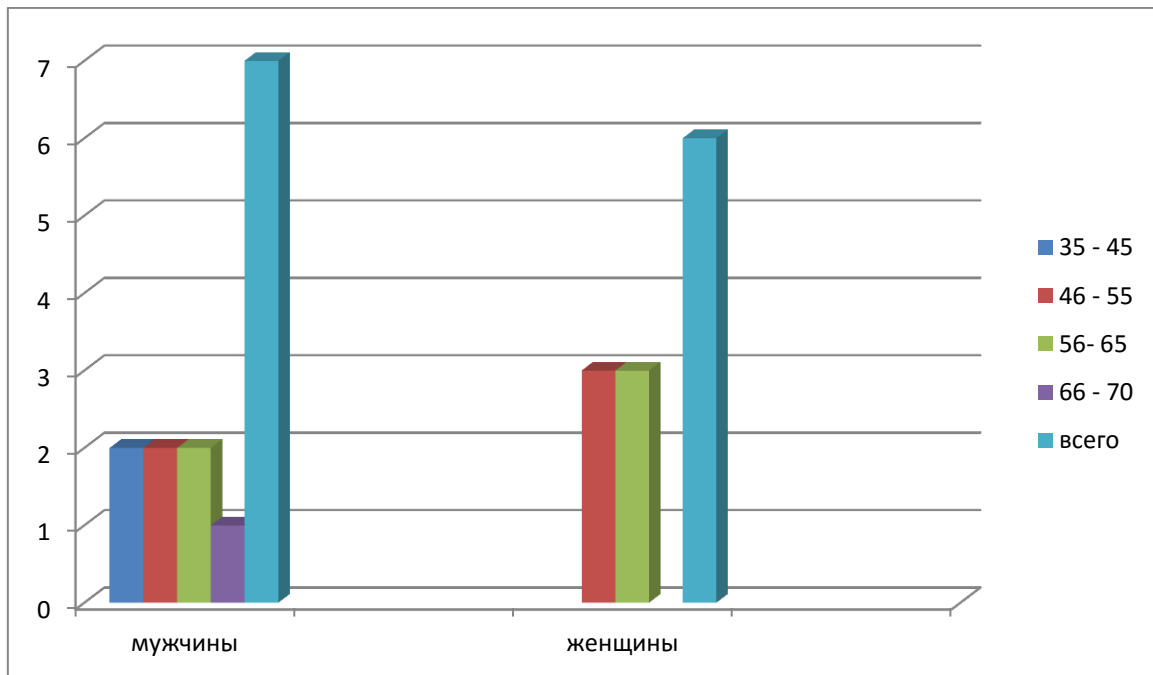


Рисунок 23. Распределение больных, получавших пенициллин, по полу и возрасту.

На рисунке 23 видно превалирование мужчин трудоспособного возраста (86%). Среди женщин, больных поздним асимптомным нейросифилисом, доля трудоспособных составила 50%. Средний возраст мужчин – 51,6 лет, женщин - 54,7 лет.

Положительные результаты в виде санации ликвора и снижения позитивности НТТ были получены в 11 случаях: в 7 - после основного и в 4 - после дополнительного лечения. Ещё 2 больных отказались от контрольного ликворологического обследования, получили дополнительное лечение и не показали снижения позитивности НТТ в сыворотке крови. Результат лечения этих больных был расценен как сомнительный.

Подгруппа III: пациенты (10 человек) с диагнозом позднего асимптомного НС, ранее получавшие лечение по поводу скрытого позднего сифилиса.

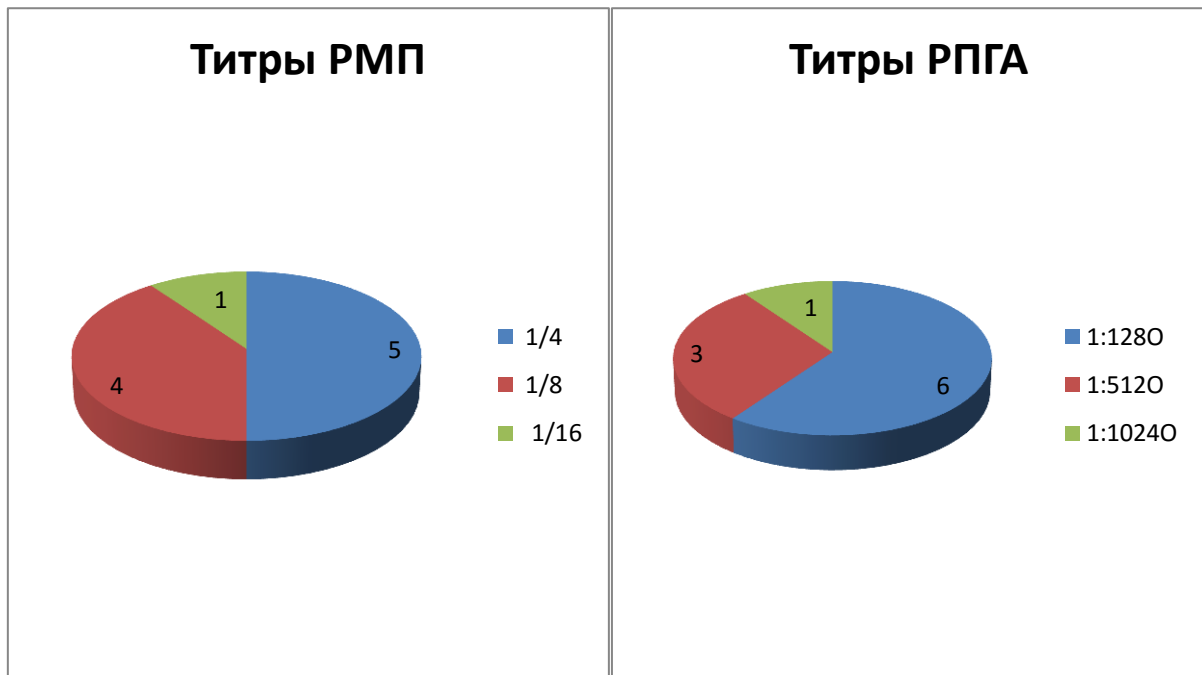


Рисунок 24. Титры НТТ и ТТ у пациентов с поздним асимптомным нейросифилисом, получавших ранее лечение по поводу скрытого позднего сифилиса.

Из рисунка 24 следует, что наибольшее число пациентов (50%) имели невысокие значения титров НТТ и ТТ, что дает основание говорить о возможном значительно большем числе пациентов с недиагностированным скрытым поздним нейросифилисом, поскольку больным с более низкими титрами НТТ и ТТ реже проводились исследования СМЖ.

Поводом для проведения ликворологического исследования (и установления на его основании диагноза асимптомного НС) во всех случаях послужило отсутствие достаточного снижения титров НТТ после предшествовавшего лечения с диагнозом скрытого позднего сифилиса.

Лечение позднего асимптомного НС проводилось пенициллином внутривенно. Эта группа разделена на 2 подгруппы по методике предшествовавшего лечения:

А) Получавшие ранее внутримышечно пенициллин по поводу скрытого позднего сифилиса (5 больных). После лечения в одном случае удалось добиться санации ликвора, при неизменных серореакциях. В четырех случаях от контрольного ликворологического исследования пациенты отказались, и относительные выводы о результатах проведенного лечения можно сделать лишь на основании снижения титров НТТ. В трех случаях титры снизились, в 3 и более раз и результат условно расценен как положительный. В одном случае не произошло изменений титров НТТ (результат условно неопределенный).

Б) Пациенты (5 человек), получавшие ранее лечение по поводу позднего скрытого сифилиса внутримышечным введением цефтриаксона, у которых при дальнейшем наблюдении был выявлен поздний асимптомный нейросифилис. В двух случаях результат был положительный (произошла санация ликвора и снижение позитивности НТТ). Трое пациентов отказались от проведения контрольного ликворологического исследования, им проводился курс дополнительного лечения цефтриаксоном внутримышечно. В одном случае результат может быть признан условно положительным (произошло снижение позитивности серореакций), в двух – неопределенным, ввиду отсутствия динамики НТТ. Сравнительные результаты представлены в таблице 20.

Таблица 20. Оценка эффективности пенициллина и цефтриаксона при лечении асимптомного нейросифилиса.

	Всего б-х	Санация ликвора	Отказ от контрольной СМП, снижение НТТ	Отказ от контрольной СМП, отсутствие снижения НТТ
Пациенты с АНС получавшие пенициллин в/в	13	11		2
Пациенты с АНС получавшие цефтриаксон в/в	8	7		1
Пациенты с АНС получавшие ранее пенициллин в/м	5	1	3	1
Пациенты с АНС получавшие ранее цефтриаксон в/м	5	2	1	2

Из данных, представленных в таблице 20, видно, что при позднем асимптомном нейросифилисе санации ликвора удалось добиться в 84,6% случаев при лечении пенициллином, и в 87,5 % случаев применения цефтриаксона. Учитывая, что выборка небольшая, разницей в 2,9 % можно пренебречь.

3.2.2. Поздний нейросифилис с симптомами.

Проведен анализ 27 амбулаторных карт и историй болезни пациентов с поздним нейросифилисом с симптомами, которые получали стационарное

лечение в период с 2006 по 2010 годы. Пациенты разделены на 2 группы в зависимости от полученного лечения.

Критерием эффективности терапии были выбраны: регресс клинических проявлений, который оценивался на основании заключений врачей специалистов (больные осмотрены неврологом до начала лечения, в процессе КСК и перед снятием с учета) и санация ликвора.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от методики лечения: основная группа: пациенты, получавшие лечение по поводу позднего нейросифилиса с симптомами внутривенным введением цефтриаксона - 9 человек (7 мужчин в возрасте от 28 до 67 лет, средний возраст 50.5 лет, и 2 женщины 56 и 49 лет, средний возраст 52.5 года).

Внутри групп пациенты также были разделены по полу и в зависимости от формы поражения центральной нервной системы.

Полученные данные отображены на рисунке 25.

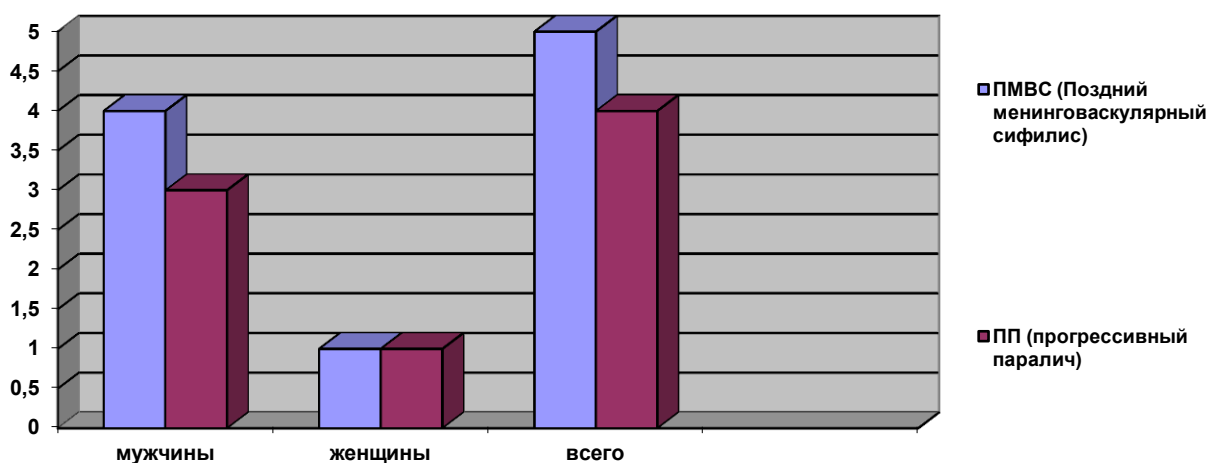


Рисунок 25. Распределение по полу и диагнозам больных поздним нейросифилисом с симптомами (основная группа).

Все пациенты получали лечение внутривенным введением цефтриаксона по 2.0 в сутки, двумя курсами по 20 дней с перерывом 10 суток.

Дополнительное лечение проводилось в 5 случаях внутривенным введением бензилпенициллина натриевой соли по 20 млн. ЕД в сутки на 2 введения в течение 20 дней: все случаи ПП и в одном случае ПМВС.

В 4 случаях ПМВС положительный результат достигнут после основного лечения. В одном случае для достижения положительного результата проводился 1 курс дополнительного лечения пенициллином. В случае ПП для достижения результата потребовалось проведение дополнительного лечения, так как после основного курса через 1 год не произошло полной санации ликвора, после дополнительного лечения пенициллином отмечена санация ликвора.

Во всех случаях ПП (4) проводилось дополнительное лечение пенициллином. В 1 случае результат нами расценен как неудовлетворительный: несмотря на регресс симптомов, добиться полной санации ликвора не удалось, сохранялось повышение уровня белка в ликворе до 0.65 г/л, несмотря на 2 курса дополнительного лечения.

Контрольная группа. Пациентов, получавших лечение по поводу позднего нейросифилиса с симптомами внутривенным введением пенициллина, было 18 человек (12 мужчин в возрасте от 30 до 62 лет, средний возраст 48.8 лет и 6 женщин в возрасте от 33 до 60 лет, средний возраст 48.3 года). Стоит отметить что при одинаковой продолжительности курсов специфической терапии (28 дней – первый курс и 14 - второй) разовые дозы варьировались от 10 до 12 млн. ЕД на одно введение.

Распределение больных по диагнозам наглядно представлено на рисунке 26.

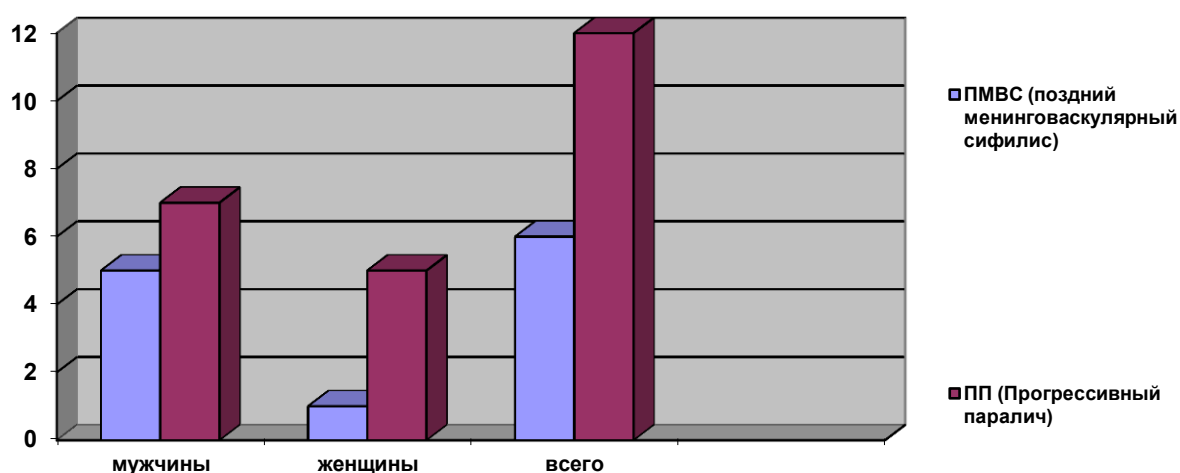


Рисунок 26. Распределение по полу, возрасту и диагнозам больных поздним НС с симптомами (контрольная группа).

Положительный результат от основного лечения был достигнут в 5 случаях ПМВС, в одном случае проводилось дополнительное лечение инфузиями пенициллина 12 млн. ЕД внутривенно 2 раза в сутки в течение 14 дней, поводом было отсутствие динамики НТТ и ТТ в крови при санации ликвора.

При ПП дополнительное лечение проводилось в 4 случаях: двоим пациентам в связи с отсутствием санации ликвора, двоим другим - в связи с отсутствием динамики НТТ и ТТ в крови при санации ликвора после основного курса специфической терапии. Дополнительное лечение проведено пенициллином в дозе 10 млн. ЕД 2 раза в сутки внутривенно в течение 14 дней. После проведения дополнительного лечения санация ликвора зарегистрирована у всех пациентов. Стоит отметить, что в нашем исследовании увеличение разовой, а как следствие и курсовой дозы пенициллина не повлияло на результат лечения.

Сравнение результатов лечения наглядно представлено на рисунках 27, 28.

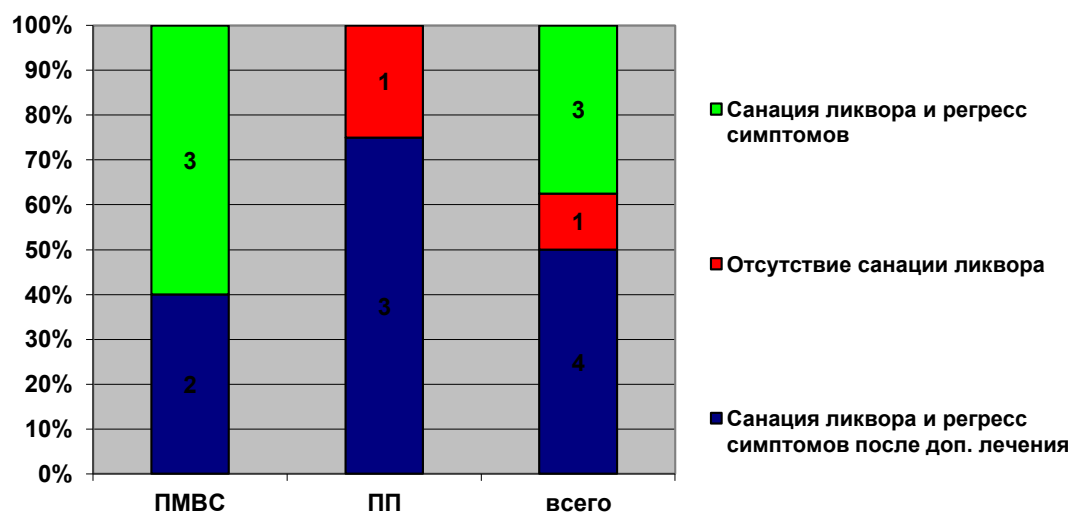


Рисунок 27. Результаты лечения в основной группе больных поздним НС с симптомами.

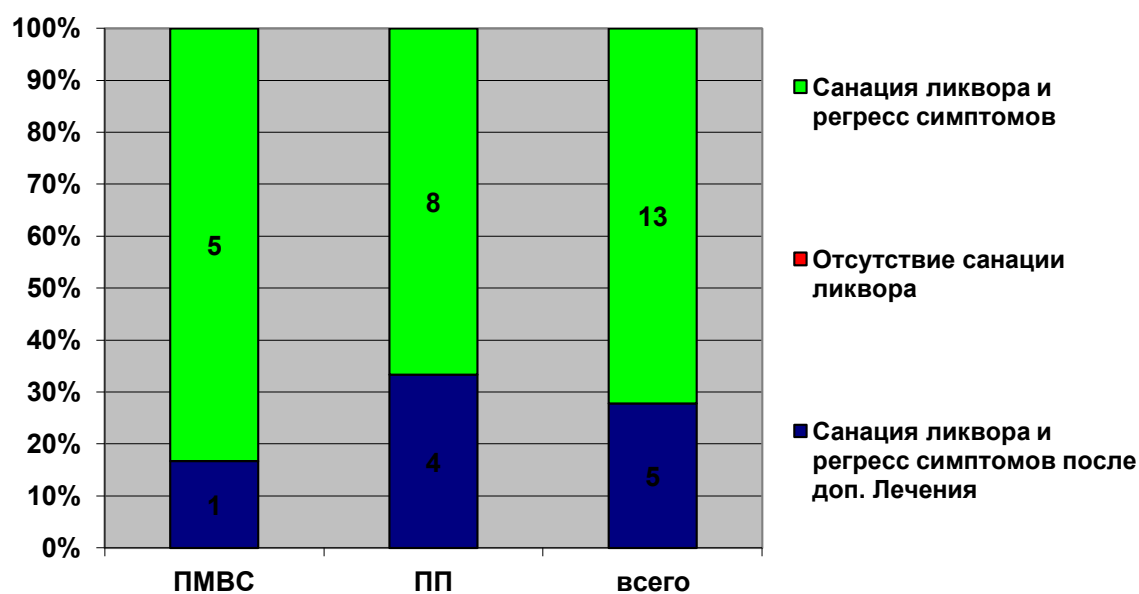


Рисунок 28. Результаты лечения в контрольной группе больных поздним НС с симптомами.

Сравнение результатов лечения.

Санация ликвора после основного лечения ПМВС отмечена в 4 из 5 случаев в основной группе и во всех 6 случаях в контрольной. Всем пациентам с ПП в основной группе для санации ликвора потребовалось дополнительное лечение, и в 1 из 4 случаев оно оказалось неэффективным. В группе контроля для нормализации ликворологических показателей только 2 из 12 пациентов потребовалось дополнительное лечение. Частота случаев регресса неврологической симптоматики после основного курса лечения ПМВС в основной и контрольной группах сопоставимы.

При лечении ПП регресс клинических проявлений в основной группе наблюдался только после дополнительного лечения пенициллином, или не наблюдался вовсе. В контрольной группе улучшение психического статуса наблюдалось как после основного (6 случаев), так и после дополнительного лечения (у 2 пациентов).

Эффективность пенициллина в отношении санации ликвора у больных поздним нейросифилисом с симптомами значительно выше. А если учесть, что дополнительное лечение в основной группе проводилось в 5 из 9 случаев, и только пенициллином (в 4 из 5 с эффектом), то преимущество пенициллинотерапии становится ещё более очевидным.

Сравнение эффективности пенициллина и цефтриаксона при позднем НС с симптомами представлено в таблице 21.

Таблица 21. Оценка эффективности пенициллина и цефтриаксона при позднем НС с симптомами.

	Всего человек	Санация ликвора Через 1 год после лечения	Санация ликвора после доп. лечения	регресс клинических проявлений после основного лечения	Регресс клинических проявлений после доп. лечения	Ликвор не санирован	Регресса клинических проявлений не отмечено
Пациенты с ПМВС получавшие пенициллин	6	6		5	1		
Пациенты с ПМВС получавшие цефтриаксон	5	4	1	5			
Пациенты с ПП получавшие пенициллин	12	10	2	6	2		
Пациенты с ПП получавшие цефтриаксон	4		3		2	1	2

Таким образом, при лечении позднего паренхиматозного нейросифилиса (прогрессивного паралича) внутривенное введение пенициллина более эффективно. Во всех случаях лечения этой формы позднего НС пенициллином отмечена санация ликвора, а при лечении цефтриаксоном

санации ликвора достичь не удалось в 1 случае из 9, несмотря на последующие курсы дополнительного лечения пенициллином. В 2 случаях не наблюдалось регресса клинической симптоматики.

При использовании пенициллина для лечения позднего НС с симптомами реже возникали показания для дополнительного лечения (4 человека из 18 против 5 из 9 в основной группе). Внутримышечное введение как пенициллина, так и цефтриаксона для лечения позднего асимптомного нейросифилиса неэффективно, поскольку у части больных поздним скрытым сифилисом, не прошедших ликворологического исследования, в дальнейшем диагностировали асимптомный нейросифилис, что указывает на необходимость проведения ликворологического исследования до начала терапии.

ГЛАВА IV. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

В данной главе представлен анализ двух клинических случаев, когда в лечении поздних форм сифилиса применялся цефтриаксон. По каким причинам для лечения был выбран цефтриаксон, а не бензилпенициллина натриевая соль, неизвестно, несмотря на то, что использование препаратов резерва возможно только при документально подтвержденной аллергической реакции на пенициллин.

1. Поздний нейросифилис с симптомами (спинная сухотка).

Пациент Л., 1954 г. р., 12.04.2014г. поступил в терапевтическое отделение городской больницы г. Дубна с жалобами на слабость в левых конечностях. Из анамнеза: инвалид 2 группы в связи с невропатией нижних конечностей (предположительно алкогольного генеза). Дважды в год проходит осмотр невролога. Сифилис в анамнезе отрицает, на это заболевание не обследовался.

При появлении жалоб на слабость был осмотрен неврологом в интернате, направлен на госпитализацию в Дубненскую городскую больницу. При поступлении осмотр дежурного терапевта. Неврологический статус: высшие корковые функции - сознание ясное. Поведение адекватное, в контакт вступает. Ориентация в месте и времени сохранена полностью. Интеллект снижен. Память снижена. Речь не изменена. Со стороны ЧМН без особенностей. Двигательно-рефлекторная сфера: монопарез левой стопы. Рефлексы со стоп снижены, чувствительность на стопах снижена. Диагноз: ОНМК, левосторонний гемипарез на фоне невропатии нижних конечностей.

При исследовании серологических тестов на сифилис 14.04.2014г.: РМП 4+, т. 1:8; РПГА 4+, т. 1:2560, ИФА (IgM+IgG) полож., КП=11,7, ИФА (IgG) полож., КП=11,7, ИФА (IgM) отр.

Результаты ликворологического обследования: МР 1+; РПГА 1+, т. 1:160; ИФА (IgM+IgG) положит., КП=2,7, ИФА (IgG) сомн., ИФА (IgM) отр. Белок

0,9 г/л, цитоз 1; р-я Панди +.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 85 в мин. Нормальное положение ЭОС. Дистрофические изменения в миокарде левого желудочка.

Rg ОГК: остаточные изменения Тбс в верхней доле правого легкого в виде плотных очагов на фоне ограниченного пневмосклероза и малоинтенсивная очаговая инфильтрация в S1-2 левого легкого.

ЭХО КГ: Глобальная систолическая функция левого желудочка не нарушена, ФВ=67%. НДФ 1, E/A= 0.6. Камеры сердца не расширены. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Уплотнение стенок аорты, створок АК.

УЗИ брюшной полости: Диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы.

УЗДС БЦА: Гемодинамически незначимый стеноз экстракраниальных отделов БЦА.

МРТ шейного отдела позвоночника и головного мозга. Заключение: Распространенный остеохондроз шейного отдела позвоночника с наличием протрузий межпозвоночных дисков различной степени выраженности (Рис.29).

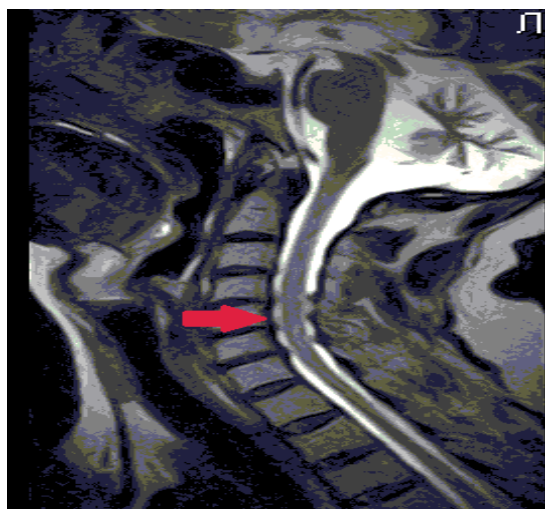


Рисунок 29. МРТ шейного отдела позвоночника и головного мозга.

Данных за наличие задней грыжи дисков и органическое поражение спинного мозга не выявлено.

Получены данные, указывающие на атеросклероз сосудов шеи (Рис. 30).

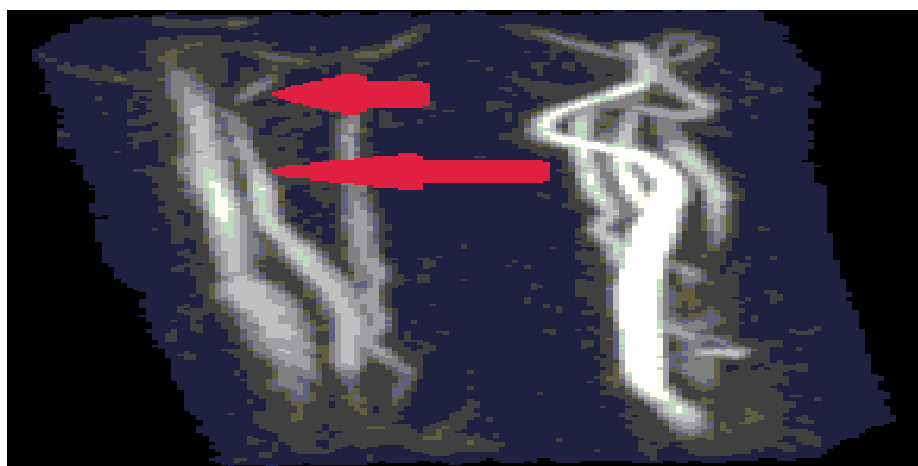


Рисунок 30. МРТ-ангиография сосудов шеи.

Проведена МРТ головного мозга 17.04.2014г. Заключение: МР данных за интракраниальный объемный процесс, очаги демиелинизации, видимые проявления НМК не выявлено.

Имеются признаки смешанной гидроцефалии. (Рис. 31).

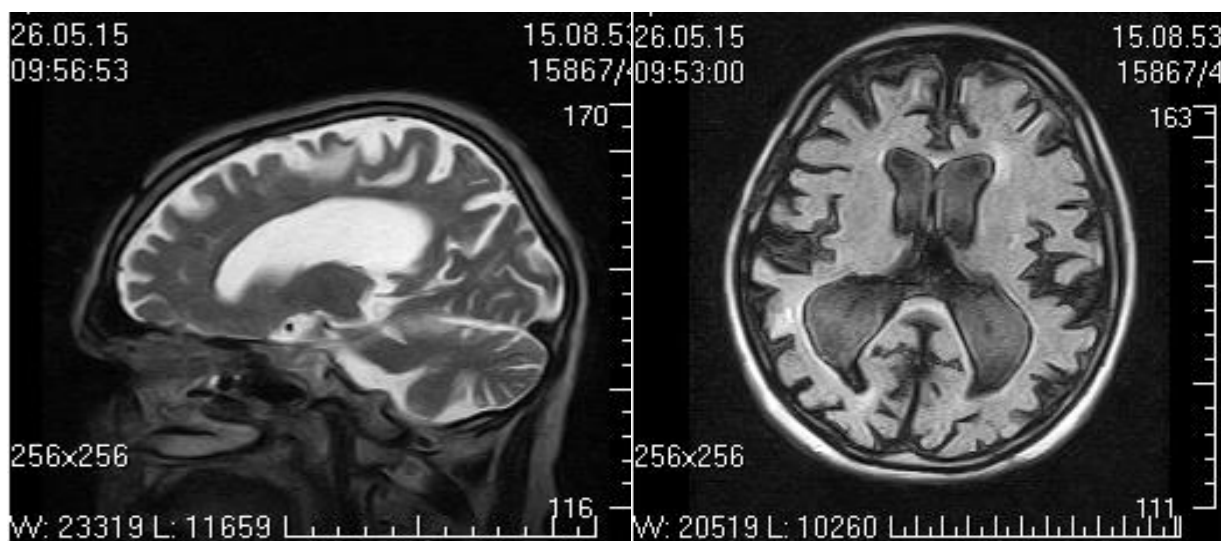


Рисунок 31. МР признаки Смешанной гидроцефалии.

На рисунке 32 можно видеть МРТ признаки атеротромбоза

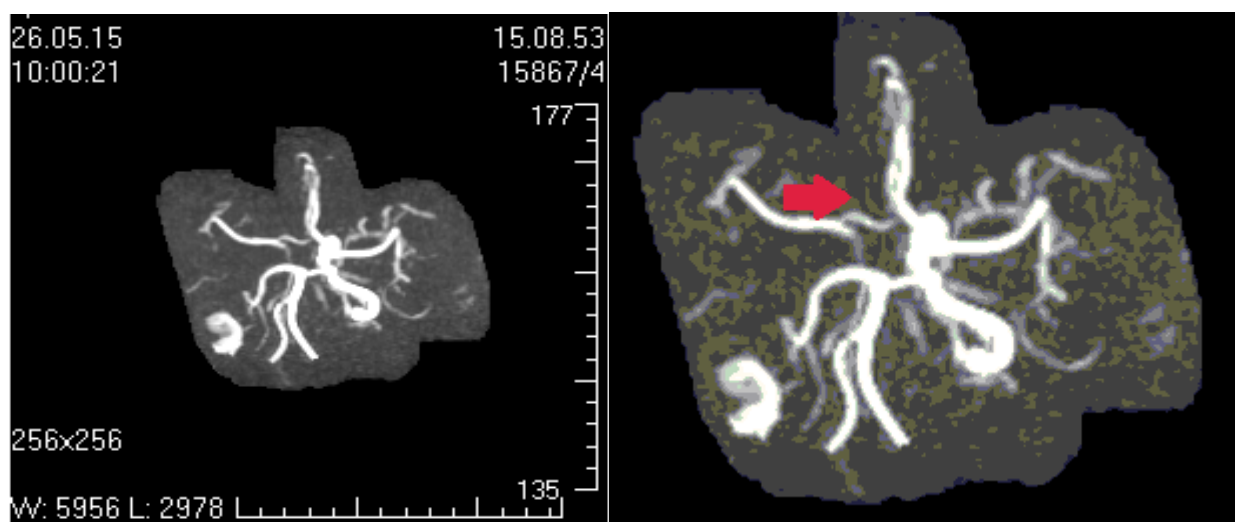


Рисунок 32. МР признаки атеротромбоза сосудов головного мозга.

На МРТ сосудов головного мозга с контрастированием выявлено следующее: Тромбоз правой внутренней сонной артерии (атеросклероз). Гипоплазия интракраниального сегмента правой позвоночной артерии. Ослабление периферического кровотока. Вариант развития Виллизиева круга (Рис. 32) .

Консультация офтальмолога: гипертоническая ангиопатия. ОУ: нарушение венозного оттока.

Осмотр невролога: пациент в сознании, менингеальных знаков нет. Глазные щели D=S. Зрачки OS>OD. С-м Аргайла-Робертсона-положительный. Когнитивные расстройства. Память, способность к концентрации внимания снижены. Стойкий мелкоразмахистый горизонтальный нистагм. Не доводит глазные яблоки в стороны на 1-2 мм. Лицо симметрично. Язык с девиацией влево со следами атрофии справа. Речь с дизартрией. Глубокий парез в левой стопе. Сухожильные рефлексy D=S живые. С-м Маринеску-Радовичи (+) с 2-х сторон. Подошвенные по N типу, оживлены. ПНП - с интенцией и промахиванием с 2-х сторон. КПП - с грубой атаксией и дисметрией с 2-х сторон. Вялый парез в левой стопе, грубая атаксия нижних конечностей, нарушение глубокой чувствительности. В позу Ромберга встает с поддержкой с широкой опорой, во 2-ю фазу - падение. Походка с грубой атаксией, не может передвигаться без дополнительной поддержки.

Дифференциальный диагноз. Среди основных клинических форм нейросифилиса особое внимание уделяют дифференциальной диагностике спинной сухотки, которую необходимо проводить с алкогольной полинейропатией, атаксией Фридрайха, фуникулярным миелозом и рассеянным склерозом. При алкогольной полинейропатии описаны проявления периферического псевдотабеса - нарушение проприоцептивной чувствительности, которое приводит к сенситивной атаксии, выпадение коленных и ахилловых рефлексов. В отличие от спинной сухотки в случае алкогольной полинейропатии ведущими симптомами являются нарушения поверхностной чувствительности по полиневритическому типу, вегетативно-трофические нарушения, отрицательные серологические реакции. Атаксия Фридрайха развивается в молодом возрасте (6-15 лет). На первый план выступает атаксия, которая имеет черты сенситивной и мозжечковой. Во время обследования больных определяют нистагм, интенционное дрожание, адиадохокинез, скандированную речь. Одновременно с неврологическими нарушениями наблюдаются деформации стоп и позвоночника. Важное диагностическое значение имеет наличие стопы Фридрайха. Эти признаки не являются характерными для спинной сухотки. Фуникулярный миелоз проявляется клиническим объединением симптомов со стороны задних и боковых канатиков спинного мозга. Но иногда поражение задних канатиков в течение продолжительного времени является единственным проявлением заболевания: стреляющая боль, сенситивная атаксия, гипотония мышц. В отличие от спинной сухотки для этой болезни характерны соматические проявления: пернициозная анемия, ахилия, гунтеровский язык. В случае одной из клинических форм рассеянного склероза, когда в патологический процесс вовлекаются преимущественно задние канатики спинного мозга, наблюдается сенситивная атаксия. Вместе с тем, для рассеянного склероза характерны повышение сухожильных рефлексов, наличие патологических стопных рефлексов, изменения на глазном дне. Важное значение имеет МРТ головного и спинного мозга, которая позволяет выявить очаги

демиелинизации в Т2-взвешенном режиме. В этом случае серологические реакции отрицательные. Таким образом, у пациента в клинической симптоматике доминируют прогрессирующая двигательная атаксия и зрачковый синдром Аргайла-Робертсона на фоне положительных серологических тестов на сифилис – как нетрепонемных, так и трепонемных, как в крови, так и в ликворе. В последнем – высокое содержание белка. Всё это даёт основание для постановки диагноза позднего специфического поражения нервной системы.

Основной диагноз: Поздний нейросифилис – спинная сухотка. Специфический энцефаломиелополирадикулоневрит. Глубокий парез в левой стопе.

Сопутствующий: Смешанная гидроцефалия. Посттуберкулезный пневмосклероз в верхних долях легких. Стенозирующий атеросклероз БЦА. Тромбоз правой внутренней сонной артерии. Гипертоническая болезнь 2 стад., 2 степ., риск ССО 3.

Назначено лечение: цефтриаксон 2,0 в/в капельно 2 раза в сутки 20 дней, через 2 недели проведен 2-й курс лечения: цефтриаксон 2,0 в/в 1 раз в сутки 20 дней.

Через 14 месяцев (22.05.2015г.) проведена повторная госпитализация для контрольного обследования и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения. Осмотр при поступлении: отмечается умеренная положительная динамика. Снижение выраженности синдрома Аргайла-Робертсона (справа реакция на свет отсутствует, слева низкая). Снижение выраженности дизартрии. Уменьшение глубины пареза в левой стопе. Восстановление глубокой чувствительности. Сохраняется стойкий мелкоразмашистый горизонтальный нистагм. Не доводит глазные яблоки в стороны на 1 мм. Синдром Маринеску-Радовичи положителен с 2-х сторон. ПНП - с интенцией и промахиванием с 2-х сторон. ПКП - с грубой атаксией и дисметрией с обеих сторон, больше слева. Походка с грубой атаксией.

Серологические тесты на сифилис: РМП 2+, т. 1:2; РПГА 3+, т. 1:640; ИФА

(IgM+IgG) полож., КП=10,7, ИФА (IgG) полож., КП=6,5.

Исследование СМЖ от 06.2015: РМП отр; РПГА 1+, т. 1:40; ИФА +, КП=2,0; белок 0,35 г/л, цитоз 1 кл, реакция Панди отр.

Контрольное обследование от 07.07.2017г. Серореакции крови: РМП 3+, т. 1:2; РПГА 4+, т. 1:1280; ИФА (IgM+IgG) положит., КП=11,0, ИФА (IgG) положит., КП=10,2.

Обсуждение. Этот случай – безусловно просмотренная (пропущенная) тяжёлая специфическая неврологическая патология. На каком этапе она могла или, точнее, должна была быть выявлена? Прежде всего, при диагностике той самой «нейропатии нижних конечностей», по поводу которой больной благополучно получил инвалидность. А ведь это та самая патология, которая часто проявляется на поздних стадиях сифилитической инфекции, и, следовательно, больного были обязаны серологически обследовать на сифилис ещё тогда, и не только при установлении диагноза нейропатии, но и при прохождении МСЭ. В течение 3 лет пребывания в интернате пациент по крайней мере 6 раз был у невролога (по основному заболеванию, а не просто при случайной консультации), и ни разу невролог не проверил зрачковые реакции. Неизвестно, знаком ли этот невролог с синдромом Аргайла-Робертсона, но это же патогномоничный признак спинной сухотки! Спинная сухотка в принципе очень слабо поддаётся лечению, можно рассчитывать только на прекращение дальнейшего прогрессирования симптомов. Но у данного больного клинически всё же некоторое улучшение было достигнуто, и произошла санация ликвора, что обещает остановку в прогрессировании процесса. Стоит заметить, что в лечении применялся не пенициллин, а цефтриаксон, который обнаружил заметную эффективность. Есть основания думать, что при более раннем выявлении специфического поражения нервной системы эффект лечения был бы более выраженным. Хотелось бы отметить некоторую особенность в картине ликвора в момент диагностики: обращает на себя внимание высокое содержание белка при нормальном цитозе и слабой позитивности серологических тестов. Эта картина типична именно для

позднего нейросифилиса (высокий уровень белка за счёт распада нервной ткани).

2. Поздний нейросифилис у пациента с туберкулезом легких.

Пациент А., 1959 г. рожд. Контакт с больными туберкулезом неизвестен. Туберкулезом не болел. В МЛС не был. Последняя ФГ — более 15 лет назад - патологических изменений не выявлено, без вызова на контроль.

Процесс выявлен в июне 2016 г.

23.06.2016г. был установлен диагноз: инфильтративный туберкулез С1-2 правого легкого в фазе распада. МБТ отрицательный, направлен на стационарное лечение. Госпитализирован в Московский городской научно-исследовательский центр по борьбе с туберкулезом.

30.06.2016 начато стационарное лечение по схеме I РХТ. Позже, в связи с лекарственной устойчивостью переведен на другую схему - РХТ IV интенсивная фаза.

Серологические тесты 01.07.2016: РМП 4+, ИФА(IgG + IgM) положительный КП =16,3, РПГА 4+.

ЭГДС от 07.2016: поверхностный гастрит, аксиальная хиатальная грыжа 2 ст.;

ФБС от 07.2016: патологических изменений не выявлено;

УЗИ ОБП и почек от 07.2016: диффузные изменения в паренхиме, печени, деформация желчного пузыря;

Окулист от 07.2016: **анизокория**, ангиопатия сетчатки.

ЭХО-КГ 07.2016: МР+, ТР+, умеренная легочная гипертензия, незначительная гипертрофия ЛЖ, зоны нарушения локальной сократимости четко не определяются.

Консультация дерматовенеролога 29.07.16 (+ НТТ и ТТ от 01.07.2016) установлен диагноз: А53.0 «сифилис скрытый неуточненный как ранний или поздний» (в связи с тяжелым общим состоянием спинномозговая пункция не проведена),

Назначено лечение: цефтриаксон 1,0 в/м 1 курс - 20 дней. Через 2 недели 2-й курс 10 дней.

Лечение проведено с 30.07.16г. по 15.09.16г.

На рисунке 33 представлен результат компьютерной томографии органов грудной клетки.



Рисунок 33. КТ органов грудной клетки 05.07.2016.

Рентгенологическая картина более соответствует инфильтративному туберкулезу в/д правого легкого с трансформацией во множественные туберкуломы с распадом.

В связи с подозрением на сочетание туберкулезного процесса с опухолевым направлен на пульмонологическую комиссию. Было рекомендовано оперативное лечение 03.10.2016 - верхняя лобэктомия правого легкого (рисунок 34).

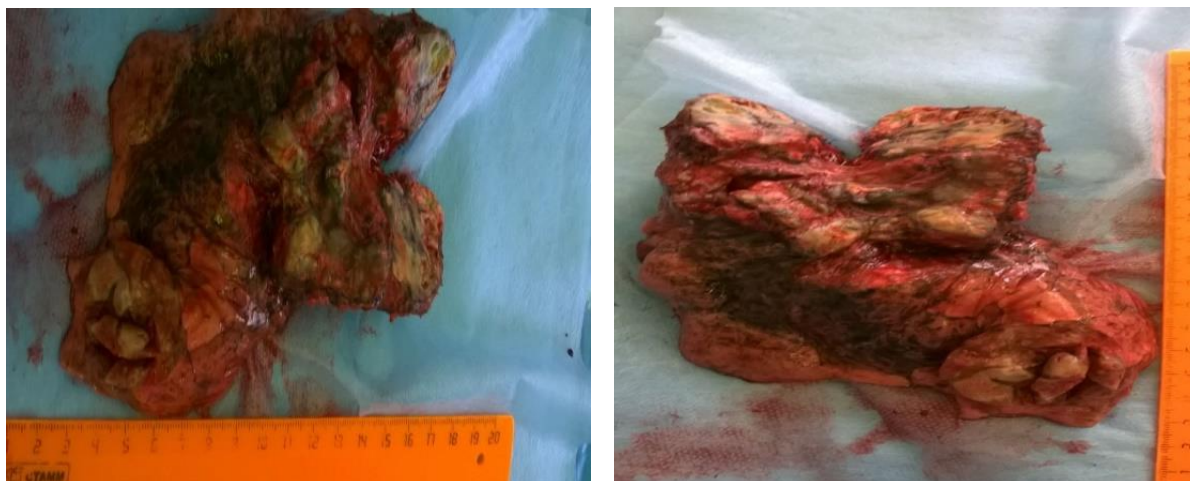


Рисунок 34. Часть удаленного легкого.

На рисунке - макроскопически на разрезе препарата – каверна, в основном, заполненная замазкообразным казеозом, крупные казеозные очаги и буллезная эмфизема с фиброзом. При гистологическом исследовании – туберкуломы легкого в фазе слабовыраженного прогрессирования.

Послеоперационный период (октябрь 2016г.).

По данным лабораторных исследований — лейкоцитоз, повышение СОЭ, мочевины, креатинина, гипоальбуминемия. Назначены: цефтриаксон 2,0х2р в\в 10 дней, метронидазол 0,5 х2 р в\в, глюкоза 10 %-500 мл с аскорбиновой к-той 1,0 в\в, глюкоза 5 % - 200 мл с пентоксифиллином 10 мл х 2 р\д в\в, пентаса 1000 мг х 3р, пробифор 2к. х 3р.

Консультации специалистов:

27.10.2016. Психотерапевт: жалобы на слабость, головокружение, пошатывание при ходьбе, снижение аппетита и настроения.

Объективно: самостоятельно передвигается с трудом из-за головокружения. Отмечаются пошатывания и падения вбок. Психопродуктивной симптоматики нет.

07.11.2016 Невролог: Движения в полном объеме. В позе Ромберга пошатывается, выражены симптомы орального автоматизма.

Диагноз: Психоорганический синдром с субдепрессией. Выраженные когнитивные нарушения.

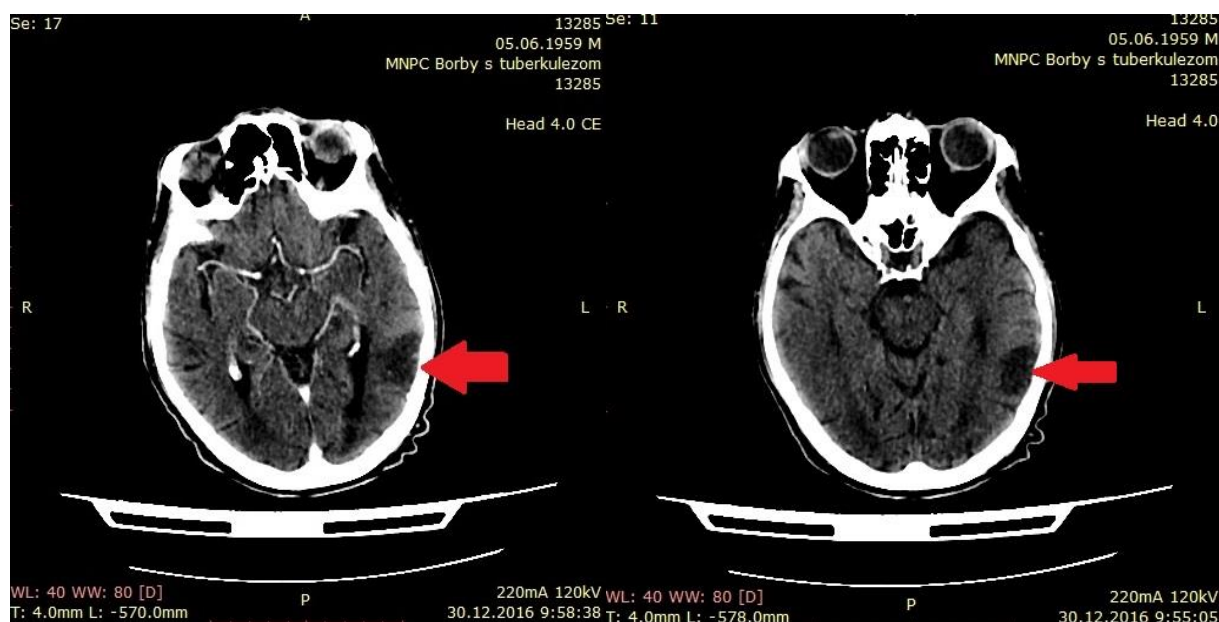
Ухудшение состояния 26.12.16г. Жалобы на плохое самочувствие, затруднение в формировании фраз, ощущение «тяжелой головы».

Объективно: Неврологическая симптоматика проявляется лишь в нарушении речи. Очаговой симптоматики, менингеальных знаков нет. Нарушения речи расценены как возможное побочное действие циклосерина, препарат отменен. В связи с тахикардией по рекомендации терапевта назначен верапамил 80 мг х 3р/д.

Ухудшение самочувствия продолжается. Проводится обследование.

Динамика состояния: 30.12.16г.: жалобы на плохое самочувствие, ощущение «тяжелой головы», головную боль. Состояние средней тяжести. Пациент плохо координирует движения, отклоняется в позе Ромберга, с трудом держит равновесие при ходьбе. Дыхание бронхиальное, справа ослаблено в н/о, хрипов нет. АД 100/60мм рт.ст., Р-100 уд/мин, t-N. Живот мягкий, безболезненный. Стул и диурез в норме. Отеков нет.

Для уточнения диагноза направлен на КТ ГМ (рис.35).



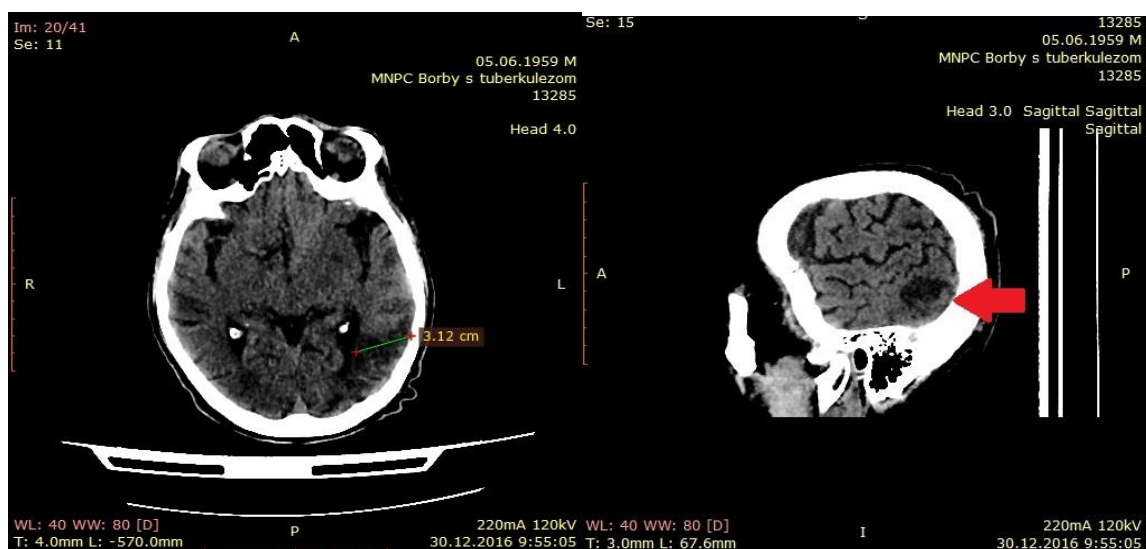


Рисунок 35. Компьютерная томография головного мозга.

На КТ: ишемический инсульт в левой гемисфере в височно-теменной области.

Консультирован неврологом: ишемический инсульт базального отдела левой височной доли от 27.12.2016, показаний для госпитализации в нейрореанимацию нет.

В связи с ухудшением состояния переведен в ОАиР для продолжения лечения согласно рекомендациям невролога. К 04.01.2017 состояние пациента ухудшилось, заподозрен повторный инсульт. Пациент переведен в отделение нейрореанимации ГКБ им. братьев Бахрушиных, где установлен клинический диагноз: ишемический инсульт базального отдела левой височной доли от 27.12.2016.

Ограниченная хр. эмпиема ОПП с бронхоплевральным свищем справа. Операция: верхняя лобэктомия справа от 03.10.2016 по поводу множественных туберкулом в фазе распада и обсеменения, МБТ (+), МЛУ (SHRE). Операция: дренирование ОПП справа от 14.10.2016 и от 31.10.2016. АБ-ассоциированный колит. Ангиопатия сетчатки. Lues latens неуточненный от 27.07.2016г. Хронический гастрит, аксиальная хиатальная грыжа 2 ст. Дорсопатия шейного отдела позвоночника, корешковый синдром.

04.01.2017.

На момент поступления: состояние тяжелое, жалоб не предъявляет в связи с тяжестью состояния, $t - 37,8^{\circ} \text{C}$. Сознание: вялый, адинамичный. Сенсомоторная афазия. Глаза открывает, взор фиксирует, инструкции выполняет непостоянно. ОД=ОС, фотореакции, корнеальные рефлексy сохранены. Менингеальные симптомы не определяются. Правосторонняя гемиплегия, симптом Бабинского справа.

Был установлен катетер в правую подключичную вену, назначен цефтриаксон 2,0 в/в 1 раз в сутки №14. 06.01.17 переведен на ИВЛ.

Лабораторные исследования и консультации специалистов.

04.01.2017 ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 100 уд/мин. ЭОС нормальная. Нарушение внутрижелудочковой проводимости.

04.01.2017 КТ ГМ: признаки ишемического инсульта левой височно-теменно-затылочной области. Признаки сфеноидита, мастоидита, двустороннего среднего отита.

04.01.2017 УЗИ БЦА: атеросклероз БЦА, стеноз левой ОСА 40-45%, стеноз левой каротидной бифуркации 25-30%, стеноз левой ВСА 15-20%, левой НСА 15-20%.

05.01.2017 ЭГДС: аксиальная хиатальная грыжа 2 степени, хронический рефлюкс-эзофагит, атрофический гастрит, поверхностный дуоденит.

05.01.2017 и 24.01.2017 УЗИ ОБП: гепатомегалия. Диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Взвесь в желчном пузыре, незначительное количество свободной жидкости в БП.

Лабораторные исследования и консультации специалистов.

10.01.2017г. Серология крови: РМП отр., ИФА (IgM+IgG) положительный, ИФА (IgG) положительный, ИФА (IgM) отрицательный. HBsAg, aHCV: не обнаружены.

13.01.2017г. Дерматовенеролог: ЛПР, дообследование.

16.01.2017г. РГ ОГК двусторонняя полисегментарная пневмония. Ателектаз правого легкого. ЭХО-КГ: небольшая недостаточность МК и ТК,

дегенеративные изменения корня аорты, створок АК без нарушения функции.

Инфекционист: Вторичный гнойный менингит. **Исключить нейросифилис.**

30.01.2017 УЗДГ вен НК: окклюзионный тромбоз вены камбаловидной мышцы слева без признаков флотации.

17.01.2017 и 24.01.2017 Бактериологическое исследование ликвора: микрофлора не обнаружена.

20.01.2017 Ликвор: цитоз 348 /З, белок 0,4 г/л, глюкоза 3,5 ммоль/л, лимф 9,3%, нейтр 89,6%.

23.01.2017 Ликвор: цитоз 173/З, белок 0,3 г/л, нейтр 67,3%, лимф 33,6%.

31.01.2017 Ликвор: цитоз 24/З, белок 1,8 г/л, глюкоза 1,8 ммоль/л, лимф 70,8%, нейтр 27,9%.

02.02.2017г. Ликвор: РИФц 4+, РИБТ 54%. 02.02.2017г. Серореакции крови: РИФ 3+, РИБТ 48%.

06.02.2017 снят с ИВЛ, в дальнейшем состояние стабилизировалось.

09.02.2017г. Дерматовенеролог (повторно), диагноз: нейросифилис менинговаскулярная форма. Назначен цефтриаксон 2,0 в/в 20 дней.

25.01.2017г. проведена заочная консультация со специалистами Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы: Заключение: данных за реактивацию туберкулезного процесса нет. При успешном реабилитационном периоде после инсульта планируется консультация торакального хирурга.

07.03.2017г. Кардиолог: ГБ 3 стадии. АГ 3 степени, риск 4.

21.02.2017 Окулист: OD=OS, OU - начальная катаракта, ангиосклероз сетчатки.

10.02.2017 Психолог: Выраженная диффузная дисфункция подкорковых стволовых структур, дисфункция лобно-теменно-височной области слева. Выраженные нарушения нейродинамики психических процессов. Тотальная афазия.

В неврологическом отделении (февраль- начало марта 2017 г.).

Выписан под наблюдение невролога, терапевта, хирурга по месту жительства 08.03.2017.

При выписке: в неврологическом статусе существенной динамики очаговой неврологической симптоматики нет. Пациент в сознании. Лежит с открытыми глазами. Активно следит за врачом. На обращенную речь шевелит губами, пытается говорить. Сенсомоторная афазия. Продуктивному контакту недоступен. Менингеальных знаков нет. Глазные щели симметричны. Фотореакции сохранены, симметричны. Движения глазных яблок не ограничены. Нистагма нет. Лицо асимметричное, сглажена правая носогубная складка. Язык без четкой девиации. Правосторонняя гемиплегия. В левых конечностях минимальные движения. Сухожильные рефлексy D>S. Симптом Бабинского справа. Координацию и чувствительность проверить невозможно, в соматическом статусе в настоящее время состояние средней тяжести. Печень у края реберной дуги. В области крестца глубокий пролежень, дыхание самостоятельное, питание зондовое.

Умер дома 10.03.17г.

Заключительный клинический диагноз:

Основное заболевание: Нейросифилис, менингovasкулярная форма, остаточные явления перенесенного инсульта с глубоким тетрапарезом, грубыми речевыми нарушениями, нарушением тазовых функций.

Осложнение: Нижняя трахеостомия от 06.01.17. Вторичный гнойный менингит.

Сопутствующие: ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. ХОБЛ, бронхитический тип в стадии нестойкой ремиссии. Диффузный, метатуберкулезный пневмосклероз легких. Состояние после верхней лобэктомии справа по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (03.10.16). ГРЭБ: Аксиальная хиатальная грыжа 2 ст. Хронический рефлюкс-эзофагит 1 ст. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Нормохромная анемия средней степени тяжести. Пролежень крестцовой области 3-4

степени. Двусторонний реактивный тубоотит. Хронический идиопатический ринит в ремиссии. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Секционное исследование №318/17. При проведении патоморфологического исследования выявлены специфические признаки сифилитического поражения органов.

Фотоматериалы исследований и описание макро и микропрепаратов защищены авторскими правами и любезно предоставлены врачом патоморфологом, зав. патологоанатомическим отделением ГБУЗ ЦПАО ИФБ №2 к.м.н. Зюзя Ю.Р.

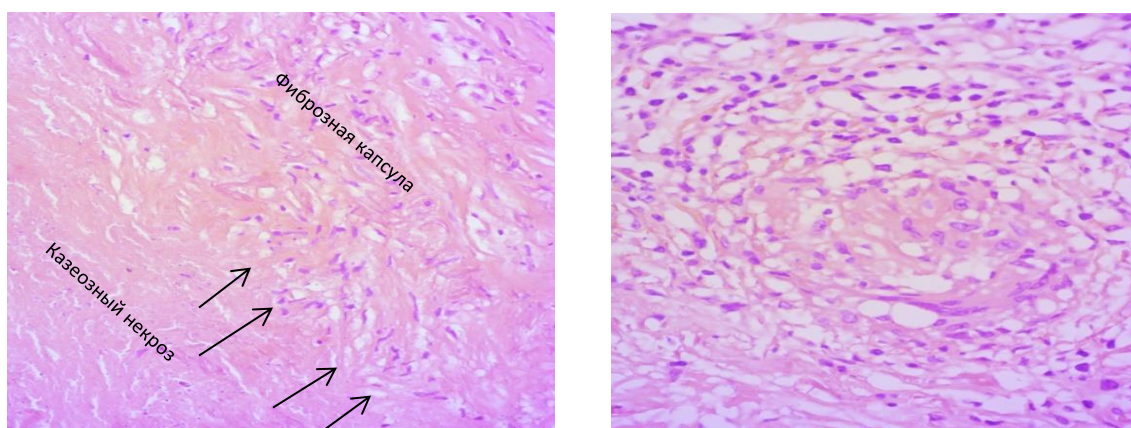


Рисунок 36. Операционный материал №50506-14/16. Туберкулома легкого в фазе организации.

На рисунке 36 четко виден край казеозно-некротического очага — сформированная фиброзная капсула, по краю некроза единичные эпителиоидные клетки (указаны стрелками). Справа организованная мелкая гранулема в легком.

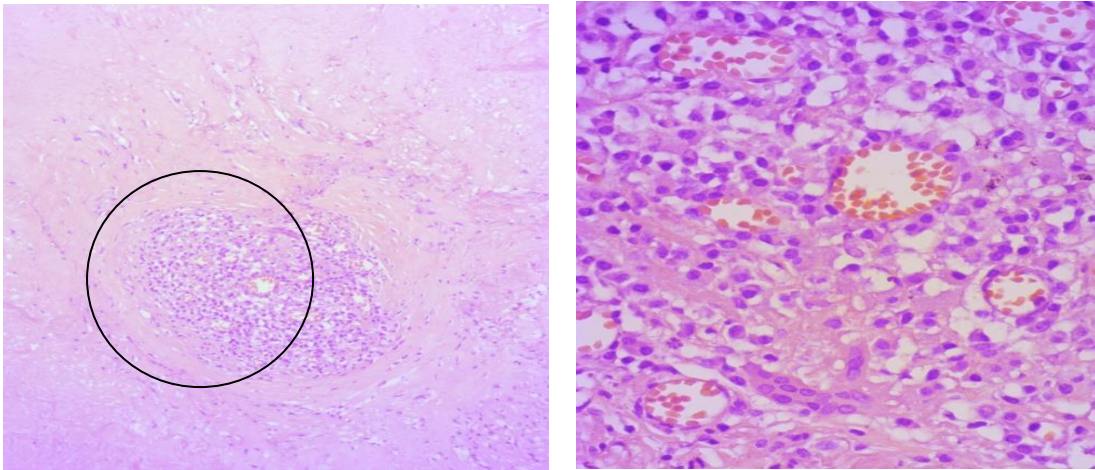


Рисунок 37. Единичный мелкий очажок плазмочитарной инфильтрации в ткани легкого (обведен). Справа - инфильтрат из плазматических клеток (фрагмент).



Рисунок 38. Головной мозг, макропрепарат.

На рисунке 38 виден обширный очаг деструкции в головном мозге — кашицеобразные массы, очаг без четких границ.

При микроскопии очагов деструкции головного мозга выявлены специфические изменения (рис. 39, 40, 41).

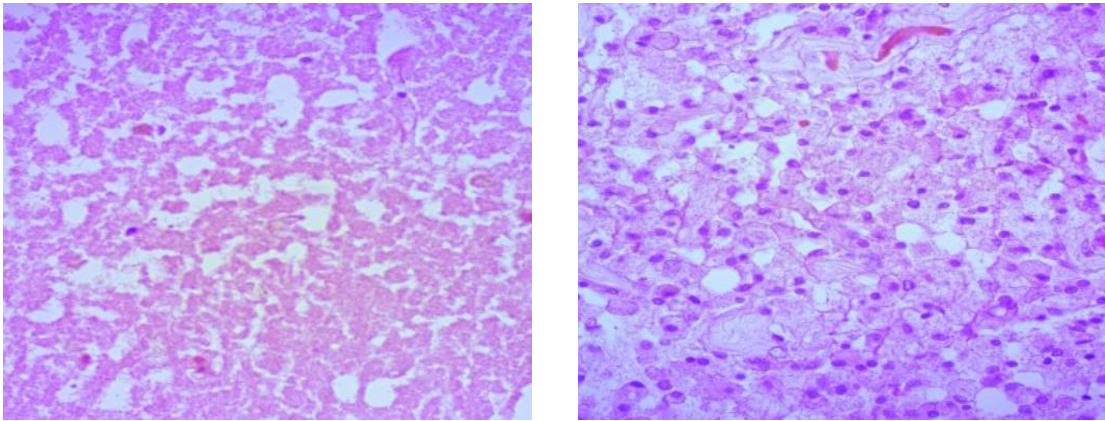
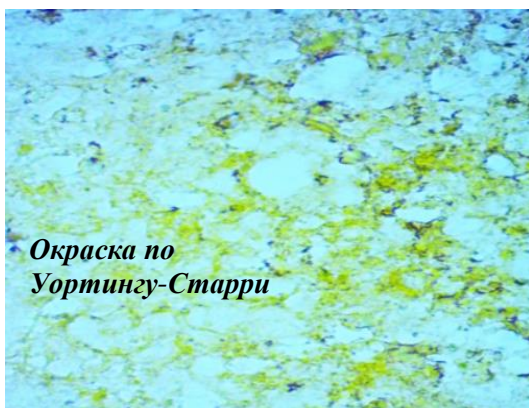
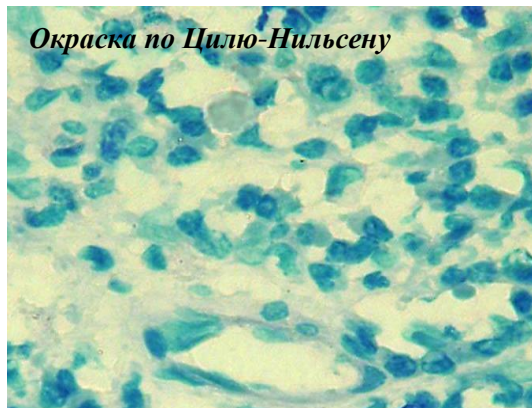


Рисунок 39. Микропрепарат очагов деструкции головного мозга.

Видны однородные массы безъядерных клеток. Справа участок ишемического инфаркта мозга - клетки «зернистых шаров», макрофаги со светлой мелкозернистой цитоплазмой, выполняют функцию фагоцитоза.



*Окраска по
Уорthing-Старри*



Окраска по Цилю-Нильсену

Рисунок 40. Микропрепарат очагов деструкции головного мозга.

В очаге деструкции головного мозга обнаружены спирохеты в большом количестве (мелкие черные структуры). Справа - возбудитель туберкулеза не найден (окраска на кислотоустойчивые бактерии).

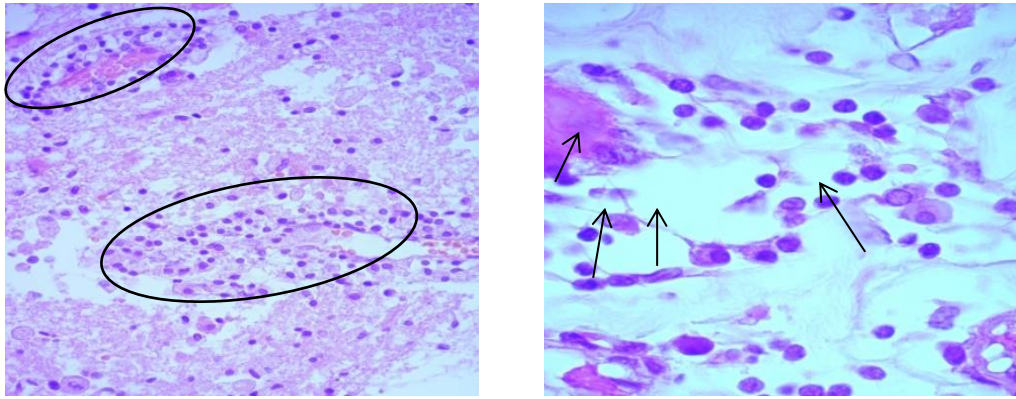


Рисунок 41. Микропрепарат очагов деструкции головного мозга.

Обведена - периваскулярная лимфоидно-плазмоцитарная инфильтрация.

Справа – фрагмент, плазматические клетки указаны стрелками.

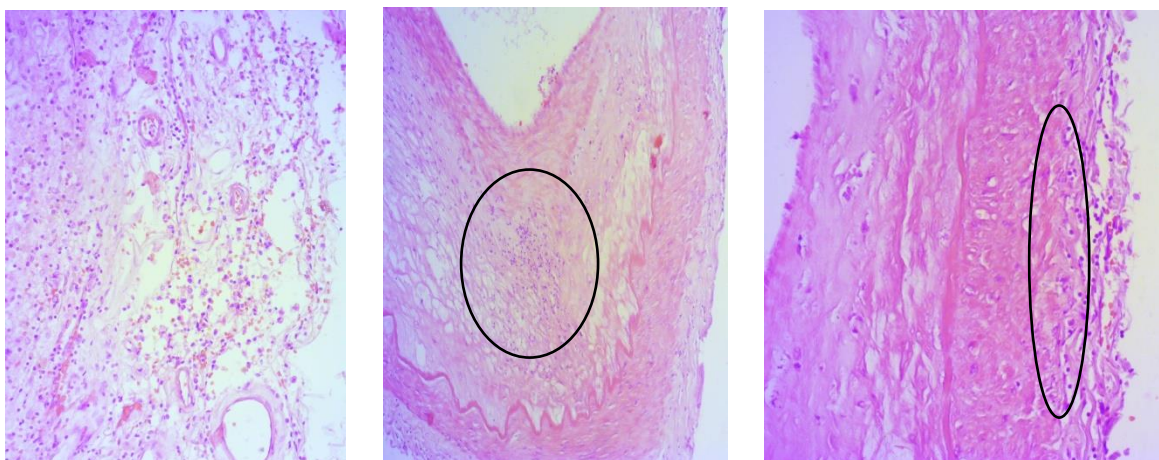


Рисунок 42. Менинговаскулярное поражение (микропрепарат).

Продуктивный менингит – лимфо-плазмоцитарная инфильтрация мягкой мозговой оболочки. Справа - Продуктивный васкулит сосудов основания мозга – очаговая лимфоцитарная инфильтрация (обведен).

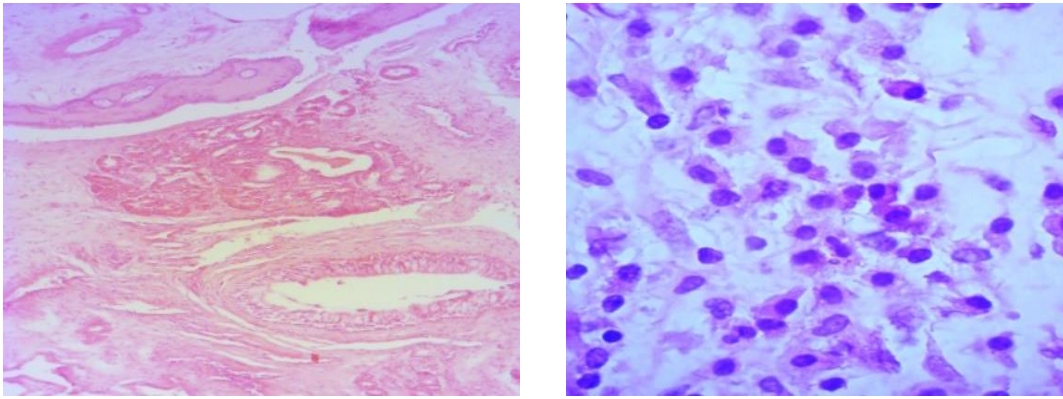


Рисунок 43. Пазухи черепа (микропрепарат).

Слева - слизистая оболочка пазухи черепа с диффузной клеточной инфильтрацией. Справа - инфильтрат из плазматических клеток в слизистой оболочке пазухи черепа (фрагмент).

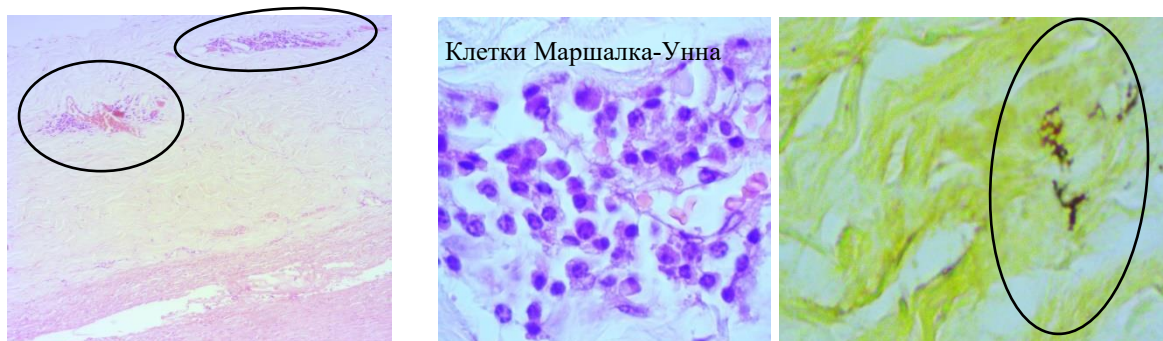


Рисунок 44. Микроскопическое исследование тканей аорты – сифилитический мезаортит.

Плазмоцитарная инфильтрация вокруг vasa vasorum в стенке дуги аорты (обведены). Справа - в плазмоцитарном инфильтрате обнаружены спирохеты (обведены - мелкие черные структуры).

Гистологическое исследование печени (рис.45,46).

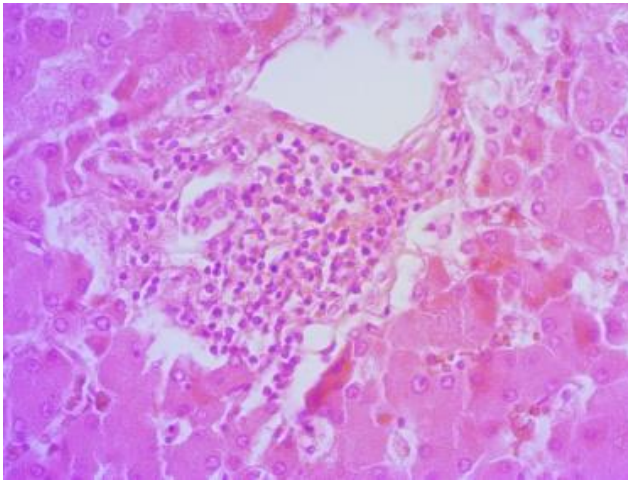


Рисунок 45. **Инфильтрат в портальном тракте печени.**

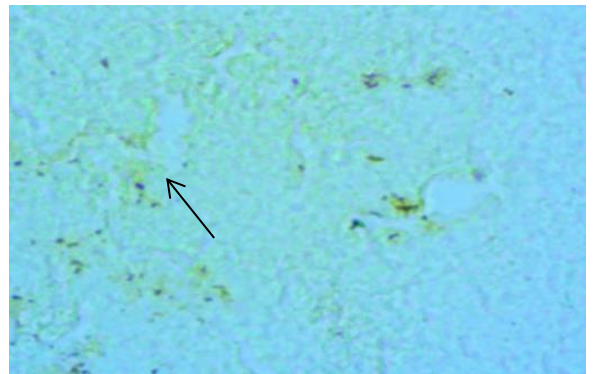
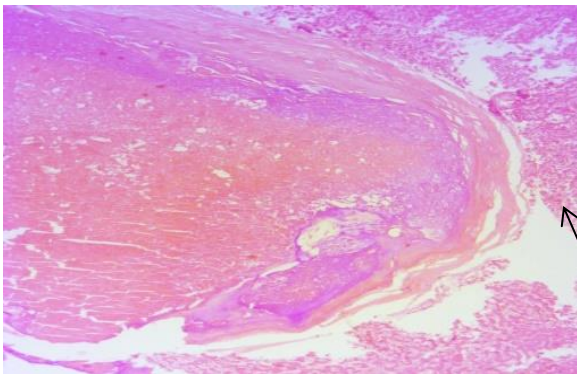


Рисунок 46. **Гумма печени.**

Инкапсулированный очаг некроза в печени. Справа – спирохеты в очаге некроза (указаны стрелками).

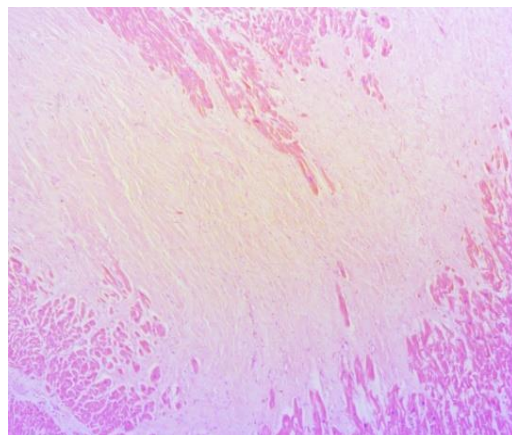
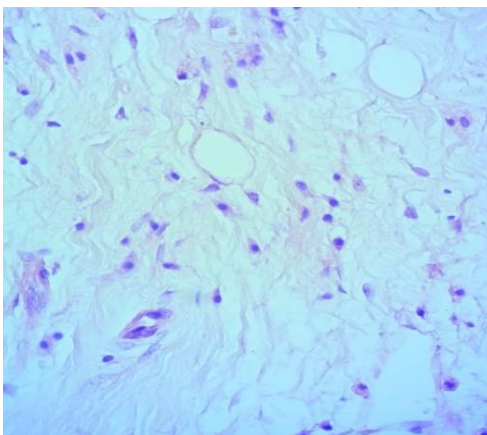


Рисунок 47. **Гистологическое исследование миокарда.**

Продуктивный периваскулит коронарных артерий. Справа – крупноочаговый кардиосклероз.

Патологоанатомический диагноз: сифилис, третичный период (висцеральный сифилис, нейросифилис с обширным ишемическим инфарктом головного мозга с поражением лобной, теменной, височной долей и подкорковых ядер левого полушария, продуктивный васкулит сосудов основания головного мозга, продуктивный менингоэнцефалит, продуктивное воспаление сосудистых сплетений боковых желудочков.; гистобактериоскопически при окраске по Уорthingу-Старри в участках поражения головного мозга выявлены скопления спирохет. Кардиоваскулярный сифилис: сифилитический мезаортит дуги аорты, продуктивное воспаление коронарных артерий. Малая сифилитическая гумма печени, продуктивный гепатит. Продуктивное воспаление слизистых оболочек пазух черепа. Осложнения: отек и набухание головного мозга. Двусторонняя полисегментарная мелкоочаговая фибринозно-гнойная пневмония с элементами аспирационной пневмонии. Хроническое легочное сердце — умеренная дилатация полостей правых отделов сердца, гипертрофия миокарда правого желудочка 0,5 см. Отек легких. Острые геморрагические эрозии слизистой оболочки желудка. Кахексия. Пролежень крестцово-копчиковой области. Анемия (ОАК эритроциты 3,27 млн., гемоглобин 97 г/л, гематокрит 29,7%).

Сопутствующие заболевания: Остаточные туберкулезные изменения — плевросклероз правого легкого, спаечный процесс в правой плевральной полости, очищенная воздушная осумкованная остаточная плевральная полость справа. Крупноочаговый кардиосклероз передней стенки левого желудочка. Осложненный атеросклероз коронарных артерий с поражением 70% поверхности интимы, с наличием кальцинированной бляшки длиной 2 см в 1 см от устья передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, с полной облитерацией просвета. Атеросклероз церебральных

артерий с поражением 75% поверхности интимы и стенозом до 50%. Спаечный процесс в эпигастрии.

Операция: Правосторонняя верхнедолевая лобэктомия (гист. заключение № 50506-14/16 — туберкулемы легкого), октябрь 2016 г. Трахеостомия (06.01.17). Срединная лапаротомия (давняя операция).

Заключение о причине смерти.

Смерть больного последовала от нейросифилиса с обширным ишемическим инфарктом головного мозга и развитием в финале отека головного мозга.

Комментарии к тактике ведения больного.

Ведение пациента с сочетанной патологией из 2 тяжёлых инфекций представляет действительно трудную проблему во многих отношениях. Одна инфекция «заслоняет» другую, поскольку её симптомы более очевидны и привлекают внимание врача в первую очередь. В этом случае таковым стал туберкулёз, в то время как причиной смерти – всё же сифилис.

Есть достаточно много публикаций о высокой частоте сочетания подобных инфекций у одних и тех же пациентов, поскольку эти люди обладают рядом общих поведенческих черт, делающих их уязвимыми: это так называемые «группы риска». Поэтому так важны результаты скрининга, и внимание ко всем подробностям этих результатов, даже если они на первый взгляд кажутся второстепенными.

Уже в октябре у пациента отмечается головокружение, нарушение равновесия, т.е. неврологическая симптоматика, которая развивается вплоть до инсульта 27.12.16г. Показано ликворологическое обследование. Однако, пунктируют пациента (причём многократно) только в конце января, уже в отделении реанимации. Ранее проведённое противосифилитическое лечение было внутримышечным, что неадекватно для НС. Серологические тесты с ликвором проводят только при пятой по счёту пункции, причём и тогда НТТ не ставят. Был ли НТТ назначен?

Клинические и лабораторные данные позволяли предполагать у пациента специфическое поражение не только нервной системы, но и внутренних

органов («дегенеративные изменения корня аорты и АК», «гепатомегалия, диффузные изменения печени и поджелудочной железы», повышение печёночных ферментов и мочевины). Это требовало консультаций дерматовенеролога, кардиолога, терапевта.

После госпитализации в связи с ОНМК при консультации дерматовенеролога предполагались ЛПР на сифилис, видимо, в связи с получением отрицательного ответа в РМП. Между тем, полгода назад пациент получил специфическую терапию по схеме скрытого сифилиса, что могло повлиять на результаты реакций. В то же время тяжёлая клиническая неврологическая симптоматика остаётся в тени, а ликвор всё ещё не исследован. После получения данных ликвора, почти через месяц, устанавливается диагноз «нейросифилис, менингovasкулярная форма» и назначается вновь лечение цефтриаксоном.

При выписке состояние больного нельзя оценить иначе, как тяжёлое: питание зондовое, в контакт не вступает, афазия; кстати, тут впервые указывается на наличие «глубокого пролежня». Это больной для стационара, а не «наблюдения по месту жительства».

Основная причина неудачи в лечении этого пациента – это отсутствие оперативного взаимодействия врачей различных специальностей, которые должны были участвовать в диагностике и терапии. Уже установление диагноза скрытого сифилиса, не уточнённого как ранний или поздний, требует обследования на НС. Это было выполнено только через полгода, что вызвало непростительное запоздание с началом лечения.

Клинические и лабораторные данные о возможном распространённом поражении сифилитической инфекцией многих внутренних органов не вызвали необходимого внимания консультирующих дерматовенерологов.

Таким образом, эффективность цефтриаксона при лечении поздних форм сифилиса на примере приведенных клинических случаев представляется неоднозначной. В одном из случаев специфического поражения нервной системы применение цефтриаксона привело к санации

ликвора и даже частичному регрессу симптомов спинной сухотки. Возможно, отчасти это зависело от рациональной схемы лечения (2,0 – 4,0 в сутки внутривенно), тогда как при рассмотрении схемы лечения второго пациента вводился 1,0 препарата в сутки и внутримышечно.

Также обращает на себя внимание наличие тяжелой сопутствующей патологии (туберкулез), что может свидетельствовать о нарушениях в функционировании иммунной системы. Кроме того, во втором клиническом случае имело место одновременное назначение большого количества лекарственных препаратов для лечения туберкулеза и цефтриаксона, что в свою очередь могло повлиять на эффективность последнего. Так или иначе, при явной неэффективности цефтриаксона, не было сделано попытки сменить основной лечебный препарат на пенициллин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост заболеваемости поздними формами сифилиса заставляет оценивать эффективность различных методов лечения, но на сегодняшний день нет четких критериев оценки эффективности лечения позднего скрытого сифилиса, тогда как для оценки эффективности терапии позднего нейросифилиса у нас есть все инструменты.

В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям, цефтриаксон может использоваться для лечения поздних форм сифилиса только в случае непереносимости пенициллина. На практике же из 600 амбулаторных карт, проанализированных в ходе исследования, в 46 % применялся цефтриаксон, и в 29% из них не было указания на непереносимость пенициллина.

Мы пытались найти ответ в публикациях на тему эффективности цефтриаксона для лечения пациентов с поздними формами сифилиса, но большинство данных литературы нельзя отнести к категориям «А» или «В» по уровню доказательности. Это означает, что мы используем цефтриаксон при поздних формах сифилиса только на основании изучения его эффективности при ранних формах.

Выбор доз и длительности лечения основывается зачастую на личных убеждениях лечащего врача, другого объяснения вариаций схем, где в 4 раза отличается количество вводимого препарата и на 30% длительность курса лечения, нет. Если ситуация с доступностью пенициллина и стационарной помощью заставляет все чаще использовать цефтриаксон, то нужно внести в схемы лечения необходимые коррективы.

Беспокойство вызывает факт все более широкого использования цефтриаксона для лечения позднего нейросифилиса. Пациенты с данными формами заболевания находятся в стационаре, соответственно, фактор «удобства» лечения можно опустить, тогда как сведения об отсутствии пенициллина или его непереносимости есть лишь в небольшой части медицинской документации. Разработанные, эффективные схемы лечения

ранних форм сифилиса цефтриаксоном просто были перенесены на поздние формы без достаточного обоснования.

Нами был проведен ретроспективный анализ медицинской документации: 328 медицинских карт амбулаторных больных. Пациенты были разделены на несколько групп в зависимости от диагноза и проводимого лечения. Контрольной была избрана группа пациентов, получавших лечение бензилпенициллина натриевой солью по схемам МЗ РФ. Критериями положительного эффекта лечения были выбраны: полный или частичный регресс клинических проявлений заболевания (если таковые наблюдались), санация ликвора (полная или частичная), снижение титров (или негативация) МРП и снижение титров РПГА в 4 и более раз.

Методики лечения пациентов в основной группе отличались выбором дозы и длительностью курсов лечения. Основной причиной увеличения дозы и длительности лечения цефтриаксоном были высокие титры НТТ и ТТ до начала терапии; в большинстве случаев разовая доза цефтриаксона была 1,0 г, а на курс 30,0 г. В 16,3 % случаев для лечения позднего скрытого сифилиса разовая доза цефтриаксона повышалась до 2,0 г, при сохранении длительности лечения. У 12,6% больных были увеличены сроки терапии до 40 дней, при этом у 4,4% также увеличена доза цефтриаксона.

Из основной группы выбрана часть пациентов, которым проводилось 2 курса лечения цефтриаксоном по 1,0 в/м 1 раз в сутки, общей продолжительностью 30 суток, не получавших дополнительного лечения за все время наблюдения. В контрольную группу вошли пациенты с поздним скрытым сифилисом, получавшие терапию бензилпенициллина натриевой солью, без проведения дополнительного лечения за время КСК.

Достоверность результатов оценивалась на основании значения z , который составил 2,28 и 2,26 для сравнения эффективности терапии по уровню снижения значений РПР и РПГА соответственно, что при переводе в числовой вариант общепринятого критерия достоверности (коэффициент

Стьюдента - р) составляет $< 0,05$. Таким образом, математическая обработка показала достоверное преобладание эффективности лечения пенициллином больных поздним скрытым сифилисом в сравнении с эффективностью цефтриаксона.

Дополнительное лечение проводилось в 55,5 % всех случаев.

Эффективность дополнительного лечения пенициллином как в основной, так и в контрольной группах, была выше. При этом сроки его проведения не оказывали значительного влияния на результат. Тем более неоправданным представляется факт доминирования использования цефтриаксона для дополнительного лечения пациентов с поздними формами сифилиса.

При анализе полученных данных нами были выявлены следующие закономерности:

- Пациенты, дополнительное лечение которым было проведено в первый год после основного курса лечения с применением пенициллина, показывали в дальнейшем достоверно более быстрое снижение титров НТТ и ТТ.
- У пациентов, которым проводилось основное и дополнительное лечение только цефтриаксоном, скорость снижения титров НТТ и ТТ были достоверно ниже, чем у больных, которым для дополнительного лечения назначался пенициллин.

Таким образом, дополнительное лечение пенициллином оказалось также более эффективным.

При позднем асимптомном нейросифилисе санации ликвора удалось добиться в 84,6% случаев при лечении пенициллином, и в 87,5 % случаев применения цефтриаксона. Учитывая, что выборка небольшая, разницей в 2,9 % можно пренебречь и считать эффективность обоих антибиотиков при этой форме нейросифилиса сравнимой.

При анализе 27 амбулаторных карт и историй болезни пациентов с поздним нейросифилисом с симптомами, критериями эффективности терапии были выбраны: регресс клинических проявлений, который

оценивался на основании заключений врачей специалистов и санация ликвора. Эффективность пенициллина в отношении санации ликвора у больных поздним нейросифилисом с симптомами значительно выше. А если учесть то, что дополнительное лечение в основной группе проводилось в 5 из 9 случаев, и только пенициллином (в 4 из 5 с эффектом), то преимущество пенициллинотерапии становится ещё более очевидным.

В контрольной же группе положительный результат от основного лечения был достигнут в 5 случаях ПМВС, в одном случае проводилось дополнительное лечение инфузиями пенициллина 12 млн. ЕД внутривенно 2 раза в сутки в течение 14 дней, поводом было отсутствие динамики НТТ и ТТ в крови при санации ликвора.

У больных ПП дополнительное лечение проводилось в 4 случаях, у двоих пациентов в связи с отсутствием санации ликвора, двоим другим - в связи с отсутствием динамики НТТ и ТТ в крови при санации ликвора после основного курса специфической терапии. Дополнительное лечение проведено пенициллином в дозе 10 млн. ЕД 2 раза в сутки внутривенно в течение 14 дней. После проведения дополнительного лечения санация ликвора зарегистрирована у всех пациентов.

Таким образом, при лечении позднего нейросифилиса с симптомами внутривенное введение пенициллина более эффективно.

Необходимость тщательного анализа развивающейся клинической картины и наблюдение эффективности проводимого лечения иллюстрируют приведённые в заключительной части работы клинические случаи.

В одном из них при лечении цефтриаксоном скрытого позднего сифилиса в форме спинной сухотки, при которой редко удаётся добиться какого-либо регресса клинических проявлений, и приходится при проведении лечения рассчитывать только на прекращение дальнейшего прогрессирования симптомов, лечение цефтриаксоном в адекватных дозах неожиданно привело не только к санации ликвора, но и к частичному регрессу клинических симптомов. В другом клиническом случае, несмотря

на многократное применение цефтриаксона (суммарно 182 грамма в течение 1 года), в органах и тканях были выявлены не только специфические поражения (лимфо-плазмочитарные инфильтраты), но и бледные трепонемы.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны критерии эффективности лечения поздних форм сифилиса: 1) при позднем скрытом сифилисе – степень и темпы снижения позитивности количественных серологических тестов – РПР и РПГА; 2) при позднем асимптомном НС – санация ликвора; 3) при позднем манифестном НС – регресс клинических проявлений и санация ликвора.
2. Лечение позднего скрытого сифилиса более эффективно при использовании бензилпенициллина натриевой соли в сравнении с цефтриаксоном, что подтверждается полученными в настоящем исследовании данными и результатами их математической обработки.
3. Согласно данным настоящего исследования, эффективность лечения позднего асимптомного нейросифилиса внутривенным введением пенициллина и цефтриаксона сопоставимы.
4. Внутримышечное введение как пенициллина, так и цефтриаксона для лечения/профилактики позднего асимптомного нейросифилиса неэффективно, поскольку у части леченых больных поздним скрытым сифилисом, не прошедших ликворологического исследования, в дальнейшем диагностировали асимптомный нейросифилис.
5. При сравнении результатов обращает на себя внимание значительно большая эффективность пенициллина у больных поздним НС с симптомами. Это касается как санации ликвора, так и снижения позитивности серологических тестов, и возникновения показаний к дополнительному лечению.
6. Представляется нецелесообразным назначение цефтриаксона для лечения поздних форм сифилитической инфекции при отсутствии непереносимости пенициллина, особенно учитывая, что все

пациенты с этим диагнозом получают лечение в условиях стационара. Цефтриаксон служит препаратом резерва в случаях противопоказаний к применению пенициллина.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Поскольку проведённое исследование выявило преимущество бензилпенициллина натриевой соли над цефтриаксоном при лечении позднего скрытого и позднего нейросифилиса с симптомами, то при этих формах сифилиса следует отдавать предпочтение пенициллину. У больных поздним скрытым сифилисом, получающих цефтриаксон, рекомендуется увеличение его суточной дозы до 2,0, что повышает эффективность лечения.
2. Рекомендуется обязательное проведение исследования цереброспинальной жидкости всем больным с поздним скрытым сифилисом, для исключения/выявления нейросифилиса. При отказе или противопоказаниях для исследования СМЖ рекомендуется проведение лечения по схемам позднего асимптомного нейросифилиса.
3. Цефтриаксон при лечении поздних форм сифилиса является препаратом резерва. Лечение сифилитической инфекции цефтриаксоном показано при непереносимости препарата выбора – пенициллина.
4. Разработанные схемы лечения поздних форм сифилиса представлены в методических рекомендациях «Цефтриаксон в лечении больных поздними формами сифилиса».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНС - асимптомный нейросифилис

ИФА – Иммуноферментный анализ

КВД – кожно-венерологический диспансер

КТ – компьютерная томография

КП – коэффициент позитивности

КСК – клиникосерологический контроль

МРТ – магнитнорезонансная томография

МРП/РПР – реакция микропреципитации

НС - нейросифилис

НТТ – нетрепонемные тесты

ПП – прогрессивный паралич

ПМВС – поздний менингovasкулярный сифилис

РПГА – реакция пассивной гемагглютинации

СМЖ – спинномозговая жидкость

ТТ – трепонемные тесты

УЗИ – ультразвуковое исследование

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аковбян В.А., Прохоренков В.И., Соколовский Е.А. Сифилис. В кн.: Аковбян В.А. Инфекции, передаваемые половым путем. М. 2007. 742с.
2. Дмитриев Г.А., Доля О.В., Василенко Т.И. Сифилис : феномен, эволюция, новации. — М. : Бином, 2010. — С. 104-105.
3. Кубанова А.А. Анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки населения Российской Федерации, по данным официальной государственной статистики./ Кубанова А.А.// Вестник дерматологии и венерологии, 2008, №5 - С.8 -18.
4. Фриго Н.В., Дударева Л.А., Ротанов С.В., Топоровский Л.М., Иванов А.М. Исследование эффективности метода иммуноблоттинга (тест-система линейного иммуноферментного анализа «INNO- LIA™ SYPHILIS SCORE») у больных ранними формами сифилиса и у лиц, бывших в половом контакте с больными сифилисом/ тез. 2 конгресс РОДВ, - СПб 2007.
5. Китаева, Н.В. Актуальные проблемы сифилидологии. Современные технологии диагностики сифилитической инфекции / Н.В. Китаева, Н.В. Фриго, Л.Е. Мелехина // Вестн. дерматологии и венерологии,- 2008.- № 5,-С. 51-59.
6. Оценка эпидемиологической ситуации по инфекциям, передаваемым половым путем, грибковым заболеваниям и чесотке. Заболеваемость, ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений (2007-2008) (Аналитический обзор) [Текст]. – М.: ЦНИИОИЗ, 2009. – 128 с.
7. Долженицына, Н.А. Серорезистентность и нейросифилис [Текст] / Н.А. Долженицына, Н.А. Мирошникова // Тез. науч. раб. 1 Рос. конгр. дерматовенерологов. – СПб., 2003. – Т. II. – С. 53–54.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe, 1990-2009. Stockholm: ECDC; 2011. P. 17-19

9. Brown D, Frank J. Diagnosis and Management of Syphilis. Am Family Physician. 2003;68(2):283-290.
10. Заславский Д. В. Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем как медико-социальная, клиническая и организационная проблема регионального здравоохранения (на примере Ленинградской области) автореф д.м.н. СПб 2008. 62-63с.
11. Иванов О.Л., Ломоносов К.М. Профилактика сифилиса в России: прошлое и настоящее. //Российский журнал кожных и венерических болезней. 1998. - № 3. -С. 59-62.
12. Навроцкий А.Л. Медико-социальная профилактика венерических заболеваний среди несовершеннолетних: автореф. дис. ... канд. мед. наук. /А.Л.Навроцкий // - М.,1989. - 16 с.
13. Лосева О.К. Сексуальное поведение подростков, больных сифилисом / О.К. Лосева, Т.В. Чистякова. // Вестн. дерматол. венерол. - 1991. - №2. - С.45-49.
14. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации в 2010-2014 гг. [Текст] / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Л.Е. Мелехина [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 5. – С. 15–23.
15. Колоколов, О.В. Поражение нервной системы у больных сифилисом: современный патоморфоз, диагностика и профилактика [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук / О.В. Колоколов. – Саратов, 2013. – 30 с.
16. Нейросифилис, диагностированный в процессе диспансеризации лиц с серорезистентностью [Текст] / А.П. Суворов, О.В. Колоколов, А.Л. Бакулев [и др.] // Актуальные вопросы дерматовенерологии / под ред. А.И. Якубовича. – Иркутск: Полиграфический центр «Риэл», 2004. – С.136-137.
17. Нейросифилис: оптимизация лабораторных методов диагностики и тактики ведения пациентов [Текст] / Г.А. Дмитриев, О.В. Доля, А.В. Андрющенко [и др.] // Consilium Medicum. – 2014. – № 4, прил. Дерматология. – С. 28–31.

- 18.Лосева О. К. Тактамышева Э. Ш., Куприянова Л. В. и др. Нейросифилис возвращается. // Врач. — 1997. — № 4. С. 36-37.
- 19.Прохоренков В.И. Гринштейн А.Б. и др. К проблеме диагностики нейросифилиса // Вестник дерматол. венерол. 1998 - N1 - С. 35-38.
- 20.Nieman E.A. Neurosyphilis yesterday and today. // J.R.Coll. Physicians. Lond. 1991 vol 25. №4. p. 321-324.
- 21.Luger, A.F. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis / A.F. Luger, B.L. Schmidt, M. Kaulich // Int. J. STD AIDS. — 2000. — Vol. 11, № 4. — P. 224–234. 204.
- 22.Lumbar puncture for evaluation of latent syphilis in hospitalized patients High prevalence of cerebrospinal fluid abnormalities unrelated to syphilis / L.A. Caiey, M.J. Glesby, L.M. Mundy [et al.] // Arch Intern. Med. — 1995. — Vol. 155, № 15. — P. 1657–1662.
- 23.Roberts M.C., Emsley R.A., Jordan G.P. Screening for syphilis and neurosyphilis in acute psychiatric admissions. S. Afr. Med. J. 1992. - vol. 82. №1.P. 16-18.
- 24.Картамышев А.И. Кожные и венерические болезни. — М., 1953.-219 с.
- 25.Habershow S.O. On the injurious effect of mercury in the treatment of disease/ London: Jonn Churechil 1860.
- 26.The report of the royal commission on venereal diseases. BMJ. 1916;1:380–4.
- 27.The royal commission on the prevalence and effects of venereal disease. Lancet. 1913;182:1266.
28. Ehrlich P. Address in pathology, on chemotherapy. BMJ. 1913;2746:353–9.
- 29.Nichols H.J, Walker J.E. Experimental observations on the prophylaxis and treatment of syphilis. J Exp Med. 1923 Mar 31;37(4):525–542.
- 30.Розентул М. А. Осложнения при лечении сифилиса специфическими средствами. — М., 1949. С. 134-136.
- 31.Balzer M.T. Expirances sur la toxicite du bithmuth. Compt. Rend. Soc. De boil. 41: 537, 1889.

- 32.C. Levaditi, L. Fournier .The value of bismuth therapy in syphilis. 1928, Pages 692–697.
- 33.Аствацатуров К.Р. Сифилис, его диагностика и лечение. - М.: Медицина, 1971. - С. 221-225.
- 34.Лосева О.К. Лечение сифилиса: исторические вехи и современные представления / О.К. Лосева // Consilium Medicum. 2009. - №1. - С. 48- 50.
- G. L. M. McElligott, F. J. G. Jefferiss, R. R. Willcox Treatment of Early Syphilis with Penicillin, Neoarsphenamine, and Bismuth. Br J Vener Dis. 1948 Jun; 24(2): 45–49.
- 35.Пашков Б.М. Лечение больных сифилисом только пенициллином (обзор наблюдений зарубежных авторов).//Сов. Мед.-1958.-№4.-С.23-30.
- 36.Zaffiri L., Gardner J., Toledo-Pereyra L.H. History of antibiotics. From salvarsan to cephalosporins. J Invest Surg. 2012 Apr;25(2):67-77.
- 37.Розентул М.А. Современное лечение заразных форм сифилиса. // Вестн. дерматол.- 1959.-5.-С. 40-50.
- 38.Ильин И.И., Галеева А.С. Достоинства и недостатки пенициллинотерапии сифилиса по методу Зенина Б.А. /Клиника, патогенез, лечение и профилактика сифилиса.- Горький.-1983.-С.91-97.
- 39.Батунин М.П. Бициллин в терапии больных сифилисом. / Качан М.Э., Михайлов К. А.//Тр. V Всесоюзн. съезда дермато-венерол.. Л., 1961.- с. 376-378.
- 40.Коробейникова Э.А. Об эффективности лечения б-х сифилисом препаратами пенициллина. / Рахматуллин А.И., Шерстянникова ВВ.// Вестн. дерматол. и венерол.- 2003.- № 6.- 59-62.
- 41.Herrel W.E., Nichols D.H., Hollman F.R. Procain penicillin G (duracillin): a new salt of penicillin with prolongs action of penicillin. Proc Staff Meet Mayo Clin 1947;22:567 - 570.
- 42.Hobby C.L., Brown E., Patelski K.A. Biological activite of crystalline procaine penicillin in vitro and in vivo. Proc Soc Exp Biol Med 1948;67:6 - 14.

43. Whittlosay Ph., Hemitt W.L. Serum concentration of penicillin following administration of crystalline procain penicillin in aqueous suspension. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949;68:658 - 661.
44. Wiedmann M. 20 Jahre Penicillinbehandlung von Fruhlues. *Arch Klin Exp Dermatol* 1964;219.
45. Dunlop E.M., Al-Egaily S.S., Ilouang E.T. Penicillin levels in blood and CSF achieved by treatment of syphilis. *JAMA* 1979;241:23:2538 – 2540.
46. О.К. Лосева, Е.В. Клусова Опыт применения прокаин-пенициллина при ранних формах сифилиса. *Вестник дерматологии и венерологии*, № 1-1998. - С. 42-44.
47. Баратова В.А. Усовершенствованные методы специфического и профилактического лечения беременных, больных и болевших сифилисом: авто-реф. дис. . канд. мед. наук./ В.А. Баратова Москва, 1989. - 25 с.
48. Feldreich H. A follow up study of early syphilis cases treated with penicillin. *Acta Dermatol.* 1956;36:291 - 293.
49. Polnikorn N., Witoonpanich R., Vorachit M. et al. Penicillin concentration in cerebrospinal fluid after different treatment regimens for syphilis. *Br J Venerol. Dis.* 1980;56 (6):363 - 367.
50. Schoeter A.L., Lucas J.B., Pice E.K., Falcone V.H. Treatment for early syphilis and reactivity of serologic tests. *JAMA* 1972;221:471 – 476.
51. deShazo R.D., Kemp S.F. Allergic reactions to Drugs and Biologic Agents// *JAMA*.-1997/-Vol.278.-p.1895-1906.
52. Sullivan TJ: Drug allergy; in Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Yunginger JW, Busse WW (eds): *Allergy: Principles and Practice*, ed 4. St. Louis, Mosby, 1993, p. 1726–1746.
53. Rieder, M. J., In vivo and in vitro testing for adverse drug reactions. *Pediatric Clinics of North America* 1997, 44, 93-111.
54. Adkinson N.F.: *Drug allergy. Allergy, principles and practice*. 5th ed. St Louis, Mosby, 1998: 1212–1224.

55. Ressler, LMMendelsonSkin test for diagnosis of penicillin allergy—current status. *Ann Allergy.*- 1987. Vol.59.-P.167-170.
56. Yang C.J., Tang H.J., Chang S.Y., Hsieh S.M., Lee K.Y., Lee Y.T., Sheng W.H., Yang S.P., Hung C.C., Chang S.C. Comparison of serological responses to single-dose azithromycin (2 g) versus benzathine penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients in an area of low prevalence of macrolide-resistant *Treponema pallidum* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Mar;71 (3):775-82.
57. Bai Z.G.¹, Wang B., Yang K., Tian J.H., Ma B., Liu Y., Jiang L., Gai Q.Y., He X., Li Y. Azithromycin versus penicillin G benzathine for early syphilis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jun 13;(6) : 35-39.
58. Hook E.W. 3rd, Martin D.H., Stephens J., Smith B.S., Smith K. A randomized, comparative pilot study of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early syphilis. *Sex Transm Dis.* 2002 Aug;29(8):486-90.
59. Katz KA, Klausner JD. Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. *Curr Opin Infect Dis.* 2008 Feb;21(1):83-91.
60. Chico R.M., Hack B.B., Newport M.J., Ngulube E., Chandramohan D. On the pathway to better birth outcomes? A systematic review of azithromycin and curable sexually transmitted infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013; 11(12): 1303–1332.
61. Zhu B., Bu J., Li W., Zhang J., Huang G., Cao J., Tang Z., Gan Q., Wei P. High Resistance to Azithromycin in Clinical Samples from Patients with Sexually Transmitted Diseases in Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. *PLoS One.* 2016 Jul 28;11(7): 25-29?
62. Chen C.Y., Chi K.H., Pillay A., Nachamkin E., Su J.R., Ballard R.C. Detection of the A2058G and A2059G 23S rRNA gene point mutations associated with azithromycin resistance in *Treponema pallidum* by use of a TaqMan real-time multiplex PCR assay. *J Clin Microbiol* 2013; 51(3): 908–913.

72. Apter A.J., Kinman J.L., Bilker W.B. et al. Is there cross-reactivity between penicillins and cephalosporins? *Am J Med* 2006;119:354-9.
73. Annè S., Reisman R.E. Risk of administering cephalosporin antibiotics to patients with histories of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:167-70.
74. Sastre J., Quijano L.D., Novalbos A. et al. Clinical cross-reactivity between amoxicillin and cephadroxil in patients allergic to amoxicillin and with good tolerance of penicillin. *Allergy* 1996;51:383-6.
75. Ahmed K.A., Fox S.J., Frigas E., Park M.A. Clinical outcome in the use of cephalosporins in pediatric patients with a history of penicillin allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012; 158(4):405-10.
76. Johson R.C., Bey R.F., Wolgamot S.I. Comparison of the activities of ceftriaxone and penicillin G against experimentally induced syphilis in rabbits. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1982. - Vol.21, № 6. - P.984-989.
77. Korting H.C., Walther D., Riethmuller U., Meurer M. Comparative in vitro susceptibility of *Treponema pallidum* to ceftizoxime, ceftriaxone and penicillin G. // *Chemotherapy*. 1986. - Vol.32, N 4. - P.352-355.
78. Korting H.C., Walther D., Riethmuller U., Meurer M. Ceftriaxone given repeatedly cures manifest syphilis in the rabbit // *Chemotherapy*. 1987. - Vol.33, N 5. - P.376-380.
79. Schofer H., Vogt H.J., Milbradt R. Ceftriaxone for the treatment of primary and secondary syphilis. *Chemotherapy* 1989; 35 (2): 140–5.
80. Spector R. Ceftriaxone transport through the blood-brain barrier. *J Infect Dis* 1987; 156: 209–11.
81. Петренко Л.А., Устенко Н.С., Дорохина О.В., Аковбян Г.В. Сравнительные данные амбулаторного лечения больных сифилисом различными дюранными препаратами пенициллина и азитромицином (сумамедом). // *Вестн. дерматол.* 1996; № 5: с. 28- 32.
82. Лосева О.К., Ющенко О.М., Александрова С.Г. Исследование содержания

- цефтриаксона в жидкостях и тканях у больных сифилисом. *Consilium medicum. Дерматология* 2008; (1): 67—70.
- 83.Harrison W.O. Ceftriaxone in treatment of serious infections. Sexually transmitted diseases // *Hosp. Pract. Off. Ed.*, 1991. - Vol.26,Suppl.5. - P.20-23.
 - 84.Hook E.W. 3d, Roddy R.E., Handsfeld H.H. Ceftriaxone therapy for incubating and early syphilis // *J. Infect. Dis.* 1988. - Vol.158,№ 4. - P.881-884.
 - 85.Schofer H., Vogt H.I., Milbradt R. Ceftriaxone for the treatment of primary and secondary syphilis // *Chemotherapy.* 1989. - Vol.35,№ 2. – P.140-145.
 - 86.Кубанов А.А. Лечение больных свежими формами сифилиса цефалоспорином третьего поколения цефтриаксоном (роцефином): Автореф. дис. . канд.наук. - М.,1998. - 16 с.
 - 87.Кубанов А.А., Ветрова Т.Р., Топоровский Л.М., Левощенко Е.П. Лечение роцефином больных ранними формами сифилиса // *Российский съезд дерматологов и венерологов, 7-й: Тез. докл. Казань, 1996.* - Ч.3. - С.57.
 - 88.Аковбян В.А., Кубанов А.А., Дмитриев Г.А. Цефтриаксон (роцефин) при лечении больных сифилисом // *Вестн. дерматол. венерол.* 1997. - № 3. - С.27-29.
 - 89.Ющенко О.М. Эффективность лечения цефтриаксоном больных вторичным и скрытым ранним сифилисом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2004; 24с.
 - 90.Marra C.M., Boutin P., Mc Arthur I.C. et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals // *Clin. Infect. Dis.* 2000. - Vol.30, № 3. - P.540-544.
 - 91.Gentile I.H., Viviani C., Sparo M.D., Arduino R.C. Syphilitic meningomyelitis treated with ceftriaxone: case report // *Clin. Infect. Dis.* 1998. -Vol.26, № 2.- P.528.

92. Cnossen W.M. et al. Ceftriaxone treatment of penicillin resistant neurosyphilis in alcoholic patients // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1995. - Vol.59. - P.194-195.
93. Shann S. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone [Text] / S. Shann, J. Wilson // Sex Transm. Infect. – 2003 – Vol. 79, № 5. – P. 415–416.
94. Александрова С. Г. Оценка эффективности профилактики врожденного сифилиса при лечении беременных цефтриаксоном и прокаин-пенициллином (клинико-лабораторное исследование) Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2011.
95. Augenbraun M.H. Treatment of syphilis 2001: nonpregnant adults // Clin. Infect. Dis. 2002. – Vol. 35, Suppl.2. - P.187-190.
96. Woodward C., Fisher M.A. Drug treatment of common STDs: part I. Herpes, syphilis, urethritis, chlamydia and gonorrhea // Am. Fam. Physician. 1999. - Vol.60, № 5.-P.1387-1394.
97. Лосева О.К., Доля О.В., Чиханатова А.Г. и др. Отдаленные результаты лечения экстенциллином больных ранними формами сифилиса.// Вестн. дерматол. 1998; №3: с.70-73.
98. Дмитриев, Г.А. Современные проблемы нейросифилиса [Текст] / Г.А. Дмитриев // Consilium Medicum. – 2014. – № 1, прил. Дерматология. – С.40– 44.
99. Бакулев А.Л., Колоколов О.В., Суворов А.П. Об особенностях сифилиса нервной системы // Вестн. дерматол. и венерол. 2002. №4. С.53-57.
100. Г.Л. Катунин, Н.В. Фриго, С.В. Ротанов, Л.Е. Мелехина, Н.В. Китаева, И.Н. Лесная. Анализ заболеваемости и качества лабораторной диагностики нейросифилиса в Российской Федерации. 2011; 3. с-18-26.
101. Мавлютова Г.И. Специфический кератоконъюнктивит у больной вторичным сифилисом //Материалы 4-й Республиканской научно-практ.

- конференции «Перспективные направления и новые технологии в здравоохранении». - Йошкар-Ола, 2006. – С. 69-70.
102. Рокицкая В.Н. Анализ ошибок в диагностике некоторых форм сифилиса// Тез. науч. работ I Российского конгресса дерматовенерологов. СПб, 2003. Т.II. С.67.
 103. Flint, A.C., Liberato, B.B., Anziska, Y., et al. Meningovascular syphilis as a cause of basilar artery stenosis. *Neurology*, 2005. 64, 391-392.
 104. Madhusudhan M. Neurosyphilis // *Neurol. India*. 2009. № 57. P.233-234.
 105. Bourazza A. Meningovascular syphilis: Stady of five cases // *Rev. Neurol.* (Paris). 2008. № 164.P.369-373.
 106. Лосева О.К., Аншуков А.В. Современные проблемы ведения больных нейросифилисом // Сб. тез. VI Науч.-практ. конф.: Социально-значимые заболевания в дерматовенерологии. Диагностика, терапия, профилактика. М., 2006. С.248-249.
 107. Сурганова В.И. Поздний нейросифилис на современном этапе // *Вестн. последипл. мед. образ.* 2007. №1. С.45-48.
 108. Милич М.В. Эволюция сифилиса. М.: Медицина, 1987. 160 с.
 109. Romanowski B., Sutherland R, FickGH Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med* 1991;114:1005-9.
 110. Brown S.T., Zaidi A., Larsen S. A., Reynolds G.H. Serological response to syphilis treatment: a new analysis of old data. *JAMA*1985; 253:1296-9.
 111. Hook E.W. Editorial respons: diagnosing neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 1994; 18:295-297.
 112. Hook E.W V.M. Scheld, R.S. Whitley, D.T. Durack. Syphilis in infections of the central nervous system.*Philadelphia* 1997:669- 684.
 113. Должиков Л.Т., Орнин В.Ф., Аллавердова Р.А. Поражение нервной системы при ранних формах сифилиса // *Труды Саратовского медицинского института*. 1974. -т.86, С.113-115.
 114. Nieman E.A. Neurosyphylis yesterday and today. // *J.R.Coll. Physicians.* Lond. 1991 vol 25. №4. P. 321-324.

115. Hadrane L., Waterkeyn F., Ghijssels L., Dhaene N., Gille M. Neurosyphilis revealed by a multiple cranial neuropathy: magnetic resonance imaging findings. *Rev Neurol (Paris)*. 2008 Mar;164(3):253-7.
116. Яковлев Н.А., Дубенский В.В. Нейросифилис (клиника, диагностика, лечение): Учебное пособие. Тверь, 2004.
117. Запесошная Г.Е. Ликвор при раннем манифестном нейросифилисе // Цереброспинальная жидкость в норме и патологии. Иркутск, 1967. С. 51-69.
118. Дунаева Г.А. Современные особенности ранних изменений нервной системы у больных заразными формами сифилиса // Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. Киев, 1979. - С. 14.
119. Данисламов Г.Г. Состояние нервной системы, биоэлектрической активности мозга и регионарной гемодинамики при ранних латентных формах сифилиса. // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова 1992, №2, с. 53-57.
120. Haunes B.F. Pathogenic mechanisms of vessel damage. // In. *Inflammation*: 54-56.
121. Doloric O.; Nikolic S. Vujosevic M. Neurosyphilis clinical characteristics, diagnosis and therapy. // *Med: Przegł*: - 1989. - vol. 41 . №9-10. P. 339-341.
122. Казиев А.Х. Комплексная диагностика и терапия нейросифилиса (нейрофизиологические и иммунологические аспекты). Автореф. дисс. докт. мед. наук 2010. 16с.
123. World Health Organization. Sexually transmitted infections management Guidelines 1999. Geneva: WHO 1999.,
124. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. Recommendations and Reports August 4, 2014/5; 1—92.
125. Jay C.A. Treatment of neurosyphilis. *Curr Treat Options Neurol* 2006; 8: 3: 185—192.
126. Родиков М.В. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению нейродегенеративных заболеваний: Сб. науч. трудов

- международной конф. «Острые нарушения мозгового кровообращения при сифилисе». Новосибирск 2003; 24—28.
127. Nagano I., Abe K. Neurosyphilis. *Nippon Rinsho* 2004; 62: Suppl: 231—234.
 128. Родиков М.В. Руднев В.А. Концентрация натриевой соли бензилпенициллина в спинномозговой жидкости больных поздним нейросифилисом как показатель эффективности специфической терапии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2009; 5. 27-31.
 129. Stingl B. Neurosyphilis 1982-1989 [Text] / B. Stingl, P. Hanny, W. Waespe // *Schweiz Med. Wochenschr.* – 1990. – Vol. 120, № 43. – P. 1575–1583.
 130. Simon, R.P. Neuiosyphilis [Text] / R.P. Simon // *Arch Neurol.* – 1985. – Vol.42, № 6. – P. 606–613.
 131. Central nervous system involvement in early and late syphilis. The problem of asymptomatic neurosyphilis [Text] / E.C. Wolteis, E.A. Hische, J.A. Tutuarirna [et al.] // *J. Neurol. Sei.* – 1988. – Vol. 88, № 1/3. – P. 229–239.
 132. Astrup J. Oxygen and glucose consamption related to Na-K transport in canin brain [Text] / J. Astrup, P.M. Sorensen, H.R. Sorensen // *Stroke.* – 1981. – Vol. 16, № 6. – P. 726–730.
 133. Самцов, А.В. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении [Текст]: рук. для врачей / А.В. Самцов, И.Н. Теличко, А.М. Иванов; под ред. А.В. Самцова. – СПб.: Спецлит, 2006. – 128 с.
 134. Neurosyphilitic gumma in a homosexual man with HIV infection confirmed by polymerase chain reaction [Text] / M.G. Morshed [et al.] // *Int. J. STD AIDS.* – 2008. – Vol. 19, № 8. – P. 568–569. Ocular syphilis among HIV-infected individuals [Text] / J.Z. Li [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 51, № 4. – P. 468–471.
 135. Usefulness of routine lumbar puncture in non-HIV patients with latent syphilis of unknown duration [Text] / P.G. Choe [et al.] // *Sex Transm Infect.* – 2009. – Vol. 86, № 1. – P. 39–40. HIV and Syphilis: When to Perform a Lumbar

- Puncture [Text] / A. Libois [et al.] // Sex Trans Dis. – 2007. – Vol. 34. – P. 141–146.
136. Guiloff, R.J. Central nervous system oportunist infections in HIV disease: clinical aspects [Text] / R.J. Guiloff, S.V. Tan // Bailliers Clin. Neurol. – 1992. – Vol. 1(1). – P. 103–154.
 137. Expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the serum and cerebrospinal fluid of patients with HIV-1 infection and syphilis or neurosyphilis [Text] / H.C. Tsai [et al.] // Cytokine. – 2011. – Vol. 54, № 2. – P.109–116.
 138. Latif R., Dajani A.S. Diffusion of ceftriaxone into the cerebrospinal fluid of adults. J Antimicrob Chemother. 1984; 14 :427–430.
 139. Chandrasekar P.H., Rolston K.V., Smith B.R., LeFrock J.L. Diffusion of ceftriaxone into the cerebrospinal fluid of adults. J Antimicrob Chemother. 1984; 14 :427–430.
 140. Lutsar I., Friedland I.R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid. Clin Pharmacokinet. 2000; 39 :335–343.)
 141. Bradley J.S., Farhat C., Stamboulia D., Branchini O.G., Debbag R., Compogiannis L.S. Ceftriaxone therapy of bacterial meningitis: cerebrospinal fluid concentrations and bactericidal activity after intramuscular injection in children treated with dexamethasone. Pediatr Infect Dis J. 1994; 13 :724–728.
 142. Yanli Zhao B. S., Merit E., Cudkowicz M. D. Systemic Pharmacokinetics and Cerebrospinal Fluid Uptake of Intravenous Ceftriaxone in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. J Clin Pharmacol. 2014 Oct; 54 (10): 1180-1187.
 143. Dowell M.E., Ross P.G., Musher D.M., Cate T.R., Baughn R.E. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. Am J Med. 1992 Nov; 93(5): 481-8.
 144. Стрибук П.В. Сравнительная эффективность лечения позднего нейросифилиса пенициллином и цефтриаксоном [Текст] / П.В. Стрибук,

- О.К. Лосева, В.М. Юдакова // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 18–22.
145. Marra C.M., Maxwell C.L., Tantaló L., Eaton M., Rompalo A.M., Raines C. et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: Does HIV status matter? *Clin Infect Dis*. 2004; 38 :1001–6.
 146. Marra C.M., Boutin P., McArthur J.C. Hurwitz S., Simpson P.A., Haslett J.A. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2000; 30 (3):540–4.
 147. Dowell E., Ross P.G., Musher D.M., Cate T.R., Baughn R.E. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med*. 1992; 93 (5):481–8.)
 148. P. Spornraft-Ragaller, S. Abraham, C. Lueck and M. Meurer. Response of HIV-infected patients with syphilis to therapy with penicillin or intravenous ceftriaxone. *Eur J Med Res*. 2011; 16 (2): 47-51.
 149. Optimal treatment for asymptomatic neurosyphilis [Text] / H.C. Tsai [et al.] // *Int. J. STD AIDS*. – 2012. – Vol. 23, № 10. – P. 756–757.
 150. Gordon S.M., Eaton M.E., George R. et al. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994; 331:1469-73.
 151. Marra C.M., Longstreth W.T. Jr., Maxwell C.L., Lukehart S.A. Resolution of serum and cerebrospinal fluid abnormalities after treatment of neuro-syphilis: influence of concomitant human immunodeficiency virus infection. *Sex Transm Dis* 1996;23:184-9.
 152. Hook E.W., BakerZander S.A., Moskovitz B.L., Lukehart S.A., Handsfield H.H. Ceftriaxone therapy for asymptomatic neurosyphilis: case report and Western blot analysis of serum and cerebrospinal fluid IgG response to therapy. *Sex Transm Dis* 1986;13:185-8.
 153. С. Гланц. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. — М., Практика, 1998. — 459 с.