

ID: 2012-09-23-R-1669

Обзор

Колоколов О.В., Бакулев А.Л., Колоколова А.М., Шоломов И.И.

Нейросифилис вернулся

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России

Ключевые слова: сифилис, нейросифилис, классификация, патоморфоз, менингovasкулярный сифилис, церебральный васкулит, эпидемиология, критерии диагностики, дуплексное сканирование, МРТ, МРА, противосифилитическая терапия, нейропротекция, цитопротекция.

История изучения сифилиса и нейросифилиса насчитывает несколько столетий. До открытия пенициллина поражение нервной системы при сифилисе встречалось очень часто. Периодически в мире случались эпидемии этого заболевания. Например, в русской армии по данным 1907 г. сифилисом болели 20% личного состава. В 30-х годах XX века больные нейросифилисом (НС) составляли 10% от всех больных неврологического профиля [1,2].

По мнению большинства специалистов, бледная трепонема всегда попадает в нервную систему, в одних случаях её присутствие является транзитным, в других случаях наблюдается её асимптомное персистирование, в третьих случаях манифестирует нейросифилис.

Считается, что практически вся семиотика нервных болезней описана при изучении нейросифилиса. Значительный вклад в изучение вопросов поражения нервной системы при сифилисе внесли Жан Мартен Шарко, Мориц Ромберг, Алоис Альцгеймер, Гийом Дюшенн и другие великие неврологи. Известные всем симптом Ромберга, синдром Аргайла Робертсона, симптом Эрба-Вестфала, реакция Нонне-Апельта и многие другие описаны именно при нейросифилисе.

Известно, что в 90-х годах XX века в России разразилась эпидемия сифилиса. Дозидемический уровень заболеваемости сифилисом в СССР в 1989 г. составлял 4,3 случая на 100 тыс. населения. Больные НС были единичными (по данным официальной статистики не более 20 случаев в год во всем СССР). В период 1990-1997 гг. число случаев сифилиса ежегодно увеличивалось в 1,5–2 раза. К 1997 г. заболеваемости сифилисом в РФ достигла уровня 277,3 случаев на 100 тыс. населения, что в 63 раза выше доэпидемического [3,4].

По данным 1996 г. заболеваемость в РФ была максимальной в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Наиболее высокой она была: в Республика Тыва — 1217,0, на Сахалине — 572,9, в Хакасии — 567,4. В Саратовской области заболеваемость составила 212,2 случаев на 100 тыс. населения, в Москве — 195,5. В Саратовской области с населением 2 670 тыс. зарегистрировано более 6 тыс. больных сифилисом.

Для сравнения: в 40-х гг. XX века в СССР (как и в других странах Европы) заболеваемости сифилисом составляла 100-116 случаев на 100 000 населения, в Западной Европе заболеваемость сифилисом в послевоенное время остается на уровне, не превышающем 5 : 100 000 (регистрируется, в основном, среди ВИЧ-инфицированных).

По данным ВОЗ в 1999 г. ежегодное число новых случаев сифилиса среди взрослого населения в странах Восточной Европы и бывшего СССР и Северной Америки составило около 100 тыс., в Западной Европе — 140 тыс., в Азии — 240 тыс., в Северной Африке — 370 тыс., в Южной Африке — 3 млн., в Южной Африке и Юго-Восточной Азии — 4 млн., в Австралии — 10 тыс.

В 2005 г. заболеваемость в Саратовской области была максимальной в Марковском, Новоузенском, Ровенском, Энгельском районах, высокой — в Аткарском, Воскресенском, Ершовском, Озинском, Саратовском и Хвалынском районах.

Не смотря на снижение заболеваемости сифилисом в настоящее время она все еще превышает доэпидемический уровень в 10 раз. Увеличение заболеваемости НС по данным многолетних наблюдений отстает от общих показателей, касающихся сифилиса, на 5-10 лет.

Около 15 лет т.н. (в 1997) О.К. Лосева и соавторы в журнале «Врач» опубликовали статью под названием «Нейросифилис возвращается...» [5]. Сегодня приходится признать, что нейросифилис «вернулся». В настоящее время заболеваемость НС неуклонно растет и по нашим прогнозам распространенность заболевания к 2020 г. может превысить 25 : 100 000 населения, а заболеваемость манифестным НС к 2020 г. может превысить 2,5 : 100 000 населения.

Частота возникновения нейросифилиса по данным литературы: при первичном сифилисе составляет 10-20%, при вторичном — 30-70%, при скрытом — 10-30% [6,7].

По нашим данным в Саратовской области больные НС составляют 10% от всех больных сифилисом.

В тоже время в неврологических отделениях стационаров города Саратова за 4 года среди выявленных 576 больных с положительными серологическими реакциями на сифилис (2%) только у 13 человек с диагностированным НС (0,05% от общего числа больных неврологических отделений и 2% от всех больных сифилисом).

В настоящее время диагностировать СН сложно в связи с тем, что он претерпел патоморфоз:

- преобладают менингovasкулярные форм,
- преобладают асимптомные (малосимптомные) формы,
- преобладают атипичные, трудно диагностируемые формы.

Затрудняет диагностику нейросифилиса путаница в классификациях.

Венерологи используют классификацию нейросифилиса согласно приказу МЗ РФ № 327 от 25 июля 2003 г., которая предполагает деление НС на ранний и поздний по срокам инфицирования (Таблица 1).

Таблица 1

Ранний нейросифилис	Поздний нейросифилис
в течение первых 5 лет после инфицирования	спустя 5 и более лет после инфицирования
поражение мезенхимы (сосудов и оболочек) головного и спинного мозга	поражение мезенхимы и паренхимы головного и спинного мозга

Зарубежные специалисты предпочитают классификацию Н.Н. Merritt, 1946 [8]:

1. асимптомный нейросифилис
2. сифилитический менингит
3. менингovasкулярный сифилис (МВС)
 - 3.1. церебральный МВС (менингит, инсульт)
 - 3.2. спинальный МВС (менингомиелит, инсульт)
4. паренхиматозный нейросифилис
 - 4.1. прогрессивный паралич
 - 4.3. спинная сухотка
 - 4.3. табопаралич
 - 4.4. атрофия зрительного нерва
5. гуммозный нейросифилис
 - 5.1. гумма головного мозга
 - 5.2. гумма спинного мозга

Подход к систематизации НС в МКБ слишком упрощен:

A52.1 Нейросифилис с симптомами

A52.2 Асимптомный нейросифилис

A52.3 Нейросифилис неуточненный

Наиболее адекватно вопросы систематизации НС охватывает классификация О. М. Одинака и А. К. Попова, 2000 [9].

1. Ранние (мезодермальные) формы:
 - ранний сифилитический менингит,
 - латентный (асимптомный) менингит – ликворосифилис,
 - острый лихорадочный сифилитический менингит (менингоэнцефалит, менингомиелит),
 - гипертрофический пахименингит,
 - сосудистая форма с поражением головного и спинного мозга,
 - гуммы головного и спинного мозга,
 - сифилитические поражения периферической нервной системы,
 - цереброспинальная форма сифилиса.
2. Поздние (эктодермальные) формы:
 - сухотка спинного мозга,
 - прогрессивный паралич,
 - амиотрофический спинальный сифилис,
 - спастический спинальный паралич Эрба.

Предлагаемая ниже классификация (рис. 1), на наш взгляд, удобна для использования специалистами практического ЗО.



Рис. 1. Классификация нейросифилиса

Известно, что клиническая картина НС весьма полиморфна. Нет ни одного неврологического синдрома, который не встречался бы при нейросифилисе. Нередко первые признаки болезни обнаруживают офтальмологи (11,5%) или оториноларингологи (3,6%). Нарушение функции ЧН, отвечающих за иннервацию мышц глаз встречается в 39,7%, а деформации суставов только в 3,3% случаев.

Значительную помощь оказывают дополнительные методы исследования, особенно МРТ, МРА и ДС. Они позволяют достоверно диагностировать церебральный васкулит с поражением сосудов среднего калибра (эндартериит Гейбнера) или и мелких внутричерепных сосудов (эндартериит Ниссля-Альцгеймера).

Они позволяют отличить НС от других заболеваний, например, от опухоли головного мозга. Однако ни одна из этих методик не позволяет доказать именно сифилитическую этиологию патологического процесса.

Критерии достоверной диагностики сифилиса зиждутся на трепонемных и нетрепонемных тестах.

Нетрепонемные тесты используют для скрининга. Они позволяют обнаружить антитела, реагирующие с кардиолипин-лецитиновым антигеном:

- RPR (Rapid Plasma Reagins);
- TRUST (Toluidin Red Unheated Serum Test);
- VDRL (Venereal Disease Research Laboratory);
- USR (Unheated Serum Reagins);
- РМП (реакция микропреципитации);
- РСК (реакция связывания комплемента) с кардиолипидным антигеном.

Трепонемные тесты служат для подтверждения диагноза. Они позволяют обнаружить антитела к трепонеме:

- РСК (реакция связывания комплемента) с трепонемным антигеном.
- РИФ (реакция иммунофлюоресценции),
- ИФА (иммуноферментный анализ),
- РИБТ (реакция иммобилизации бледных трепонем),
- РПГА (реакция пассивной гемагглютинации),
- РИП (реакция иммунного прилипания).

Перспективными методиками являются:

- иммуноблоттинг,
- ПЦР (определения ДНК трепонемы с использованием полимеразной цепной реакции).

В РФ традиционно использовали КСР (комплекс серологических реакций):

- РМП (реакция микропреципитации);
- РСК (реакция связывания комплемента) с кардиолипидным антигеном;
- РСК (реакция связывания комплемента) с трепонемным антигеном.

В настоящее время используют:

- РИФ (реакция иммунофлюоресценции),
- ИФА (иммуноферментный анализ),
- РПГА (реакция пассивной гемагглютинации).

Каковы показания для проведения дополнительного неврологического обследования при условии доказанного диагноза «сифилис» (трепонемные или нетрепонемные тесты положительны)?

Это наличие:

- субъективных симптомов и/или объективные признаки, свидетельствующие о поражении нервной системы;
- признаки поражения зрительного и слухового нервов.

Облигатными показаниями для проведения люмбальной пункции при сифилисе являются:

- наличие клинических симптомов нейросифилиса;
- наличие неврологической симптоматики, которую невозможно объяснить иными причинами;
- отсутствие своевременной адекватной противосифилитической терапии (более 6 месяцев от момента инфицирования);
- серорезистентность (положительные серологические реакции сохраняются на фоне адекватного лечения более 2 лет).

Критериями достоверной диагностики нейросифилиса считаются:

1. Позитивные реакции на сифилис с ликвором:

- РИФ (реакция иммунофлюоресценции),
- ИФА (иммуноферментный анализ),
- РИБТ (реакция иммобилизации бледных трепонем),
- РПГА (реакция пассивной гемагглютинации),
- VDRL (Venereal Disease Research Laboratory).

2. Признаки серозного воспалительного процесса по данным общего анализа ликвора:

- лимфоцитарный плеоцитоз (более 10 в мкл);
- умеренное повышение уровня белка (более 0,5 г/л);
- положительные реакции Панди и Нонне-Апельта;
- увеличение индекса IgG более 0,7.

В случае, если исследование ЦСЖ невозможно или результаты его противоречат клиническим данным основанием для клинической диагностики нейросифилиса можно считать наличие несомненных клинических симптомов нейросифилиса или неврологических симптомов, которые невозможно объяснить другими причинами. Однако такой подход является весьма приблизительным.

Мы предлагаем упорядочить разрозненную информацию о пациенте путем создания АИС (автоматизированной информационной системы), позволяющей проводить оценку риска развития нейросифилиса у больного сифилисом и затем принять окончательное решение о диагнозе (рис. 2).

Рис. 2. Автоматизированная информационная система для прогнозирования нейросифилиса

Приказ Минздрава России от 30.07.2001г. N 291 регламентирует тактику взаимодействия врачей дерматовенерологов, неврологов и других специалистов по диагностике и лечению больных нейросифилисом.

Рекомендуемые методы обследования:

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

Основные критерии, определяющие прогноз при нейросифилисе:

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

Таким образом, в результате обследования могут сложиться четыре принципиально разные ситуации (Таблица 2).

Схема лечения нейросифилиса предусматривает использование антибиотиков, проникающих в ЦСЖ в тремонемонидной концентрации - бензилпенициллина натриевая соль:

- внутривенно струйно в дозе 12-24 млн. ЕД в сутки (разовая доза 2-4 млн. ЕД, кратность введения 6 раз в сутки, интервал между введением 4 часа),
- внутривенно капельно в дозе 20 млн. ЕД в сутки (разовая доза 10 млн. ЕД, кратность введения 2 раз в сутки, интервал между введением 12 часов).

Длительность курса - 14 дней. Спустя 14 дней курс повторяется

Использование цефтриаксона и других антибиотиков пока не показало каких-либо преимуществ.

Таблица 2

	Клинические проявления	Ликворологические признаки
Достоверный НС	+	+
Асимптомный НС	—	+
НС клинически	+	—
Достоверное исключение НС	—	—

Вопросы нейтропротективной терапии при нейросифилисе в настоящее время широко обсуждаются, однако они не нашли отражения в существующих стандартах оказания помощи.

С целью предотвращения реакции обострения Яриша-Геркхаймера в начале лечения целесообразно вводить 60 мг преднизолона. Вопросы нейтропротективной терапии при нейросифилисе в настоящее время широко обсуждаются [10-14], однако они не нашли отражения в существующих стандартах оказания помощи.

Согласно упомянутому уже приказу Минздрава России от 30.07.2001г. N 291 выписка больного по получении положительных результатов КСР или попытки перевода в венерологический стационар, несмотря на наличие неврологической патологии, не обоснованы.

Обследование и лечение должно осуществляться в неврологическом стационаре совместно с дерматовенерологом, специфическое лечение назначаться дерматовенерологом.

Пациенты с менее выраженной неврологической симптоматикой и асимптомным нейросифилисом могут получать медицинскую помощь в условиях венерологического стационара, но при консультативном участии невролога. Клинико-серологический контроль проводится в течение 3-х лет. Осмотр неврологом и исследование ликвора проводится каждые 6 месяцев.

Литература

1. Марков, Д.А. Сифилис нервной системы / Д.А. Марков // Многотомное руководство по неврологии. В 3 т. Т. 2. / редактор тома Д.С. Футер, М.: Медгиз, 1962. – С.535-580.
2. Маргулис, М.С. Хронические инфекционные и паразитарные заболевания нервной системы / М.С. Маргулис. – М.: Медгиз, 1933. – 388 с.
3. Лосева, О.К. Современный нейросифилис: клиника, диагностика, лечение / О.К. Лосева, Э.Ш. Тактамышева // РМЖ. – 1998. Т.6. – №15. – С. 21-23.
4. Шувалова, Т.М. Значение и эффективность скринингового обследования на сифилис больных соматических стационаров Московской области / Т. М. Шувалова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – №5. – 43-45.
5. Нейросифилис возвращается... / О.К. Лосева [и др.] // Врач. – 1997. – №4. – С. 36–37.
6. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment / S.A. Lukehart [et al.] // Ann Intern Med. – 1988. – V. 109, №11. – P. 855-862.
7. Штульман, Д.Р. Сифилитический менингомиелит / Д. Р. Штульман [и др.] // Неврологический журнал. – 1998. – №1. – С. 24-30.
8. Merritt, H.H. Neurosyphilis / H.H. Merritt, R.D. Adams, H.C. Solomon // New York: Oxford University Press. – 1946. – V. 18. – P. 268-271.
9. Попов А.К., Одинак О.М. Нейросифилис // Дифференциальная диагностика нервных болезней / Под ред. Г.А. Акимова и М.М. Одинака. СПб; 2000; 349-354.
10. Яковлев, Н.А. Нейросифилис (клиника, диагностика и лечение): учеб. пособие / под ред. В.В. Дубенского. – Тверь, 2004. – 175 с.
11. Валикова, Т.А. Клинические проявления мезенхимного сифилиса нервной системы / Т. А. Валикова // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – №2. – С. 77-82.
12. Ophthalmological symptoms as key findings in neurosyphilis-diagnosis and therapy / V. Prokosch [et al.] // Klin Monatsbl Augenheilkd. – 2009. – V. 226, №3. – P. 184-188.
13. Manifestations and treatment of ocular syphilis during an epidemic in France / C.E. Parc [et al.] // Sex Transm Dis. – 2007. – V. 34, №8. – P. 553-556.
14. Сурганова, В.И. Комплексная терапия больных поздним нейросифилисом / В.И. Сурганова [и др.]. – Екатеринбург: Изд-во Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, 2009. – 16 с.