УДК 616.8-002.6
ББК 56.12
Д 53

Дмитриев Г.А.

Д 53 Нейросифилис: проблемы и решения. — М.: Издательство БИНОМ, 2016. — 376 с., илл.

ISBN 978-5-9518-0674-1

Монография посвящена весьма актуальной проблеме сифилидологии — нейросифилису: клиническому, лабораторному и инструментальному обследованию и ведению больных этой тяжелой патологией.

Всесторонне представлены клинико-лабораторные методы детекции возбудителя, оценки состояния различных органов и тканей пациента, включающие серологические (ликворологические), микроскопические, биохимические, параклинические исследования патологии нервной системы, вызванной инфицированием бледной трепонемой. Значительное внимание уделяется современным аспектам комплекса терапевтических мероприятий при нейросифилисе. Книга предназначена медицинским специалистам различного профиля: дерматовенерологам, невропатологам, психиатрам, офтальмологам, наркологам, инфекционистам, врачам-лаборантам, а также биологам и медикам, разрабатывающим новые способы диагностики и лечения.

The monograph is devoted to Neurosyphilis as actual problem of syphilis disease as a whole. It includes clinical, laboratory and instrumental examination and management of patients with this serious pathology. The clinical and laboratory methods for detection of pathogen, evaluation of pathological changes in various body organs and tissues that includes serological and CSF testing, microscopy, biochemical and paraclinical examinations of the nervous system pathology caused by Treponema pallidum infection are comprehensively overviewed. Considerable attention is paid to the modern aspects of complex neurosyphilis treatment. The book is devoted to health professionals working in various fields of medicine: dermatovenerologist, neuropathologists, psychiatrists, ophthalmologists, narcologist, infectious disease and laboratory specialists as well as for biologists and scientists developing new methods of diagnosis and treatment. The monograph illustrated by electronnogramms, table sand charts. The authors will be are grateful to readers for their constructive comments and suggestions regarding this publication.

УДК 616.8-002.6
ББК 56.12

ISBN 978-5-9518-0674-1

© Дмитриев Г.А., 2015
© Издательство Бином, 2016

Оглавление

Список условных обозначений 5

Предисловие 8

Введение 11

Глава 1. Эпидемиология сифилиса и нейросифилиса 17

Глава 2. Особенности патогенеза сифилиса и нейросифилиса 47

Глава 3. Сочетанные с сифилисом и нейросифилисом инфекционные заболевания 69

3.1. Бактериальные инфекции 70

3.2. Вирусные инфекции 76

Глава 4. Диагностика нейросифилиса 83

4.1. Историческая справка 83

4.2. Лабораторные методы диагностики нейросифилиса 89

4.2.1. Нетрепонемные тесты при исследовании нейросифилиса 93

4.2.2. Трепонемные тесты при постановке диагноза нейросифилиса 106

4.2.3. Состав и методы исследования спинномозговой (цереброспинальной) жидкости . . 140

4.2.4. Методы нейровизуализации и клинико-диагностические подходы при нейросифилисе 148

Глава 5. Лечение нейросифилиса: этиопатогенетическая и симптоматическая терапия сифилиса нервной системы 168

Заключение 186

Приложения 197

Приложение 1. Приказ Минздрава РФ № 291 (от 30.07.2001 г.) «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем» 199

Приложение 2. Приказ Минздрава РФ № 327 (от 25.07.2003 г.) «Об утверждении протокола ведения больных сифилисом» 217

Приложение 3. Приказ Минздрава Московский области № 249 (от 20.05.2008 г.) «О ведении больных ранним нейросифилисом» 306

Приложение 4. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы № 190 (от 15.03.2012 г.) «О взаимодействии врачей-дерматовенерологов с врачами смежных специальностей (неврологами, психиатрами, наркологами, офтальмологами, оториноларингологами) при выявлении нейросифилиса и тактике ведения больных» 308

Приложение 5. Информационно-методическое пособие. г. Москва, 2009 г., 25 с. «Лабораторная диагностика сифилиса» 314

Приложение 6. Инструкция Департамента здравоохранения г.Москвы (от 2012 г.,12 с.) «Нейросифилис : клиника, диагностика, лечение и тактика ведения больных» 339

Приложение 7. Методические рекомендации Департамента здравоохранения г.Москвы № 34 (от 2013 г., 24 с.) «Сифилис (клиника, диагностика, лечение, профилактика)» 350

Список условных обозначений

АГ	— антиген
АК	— альбуминовый коэффициент
АлАТ	— аланинаминотрансфераза
АНС	— асимптомный нейросифилис
АсАТ	— аспартатаминотрансфераза
БВ	— бактериальный вагиноз
БМ	— базальный менингит
БТ	— бледная трепонема
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВП	— вызванные потенциалы
ВПГ	— вирус простого герпеса
ВПЧ	— вирус папилломы человека
γ-ГГТП	— гамма-глутамилтранспептидаза
ГГ	— генитальный герпес
ГМ	— головной мозг
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ДВУ	— дерматовенерологическое учреждение
ДС	— дуплексное сканирование
ДТС	— дуплексное транскраниальное сканирование
ИБ	— иммуноблоттинг

4.2.2. Трепонемные тесты при постановке диагноза нейросифилиса

Основополагающими тестами при лабораторной диагностике всех форм сифилиса являются трепонемные, обладающие высокой диагностической чувствительностью и специфичностью, позволяющие в подавляющем большинстве случаев поставить достоверный диагноз, верифицировать его, и в конечном итоге оценить эффективность терапии и динамику инфекционного процесса.

Практически единственным методом, позволяющим непосредственно обнаружить *T. pallidum* в организме, является «темнопольная микроскопия», а также методы ПЦР-анализа тканевой жидкости, полученной из очагов первичного или вторичного сифилиса [Дмитриев Г.А., Глазко И.И., 2007; Дмитриев Г.А. и др., 2010]. Однако эта методика непригодна при поздних формах сифилиса, а прямая темнопольная микроскопия оценивается однозначно лишь при положительном результате (при исключении непатогенных спирохет *T.phagedenis, T.refringens* и других). В связи с этим считаем необходимым привести исследование А.Е. Гущина и соавторов (2008) по оценке достоверности лабораторного диагноза сифилиса с использованием ПЦР и «темнопольной» микроскопии (ТПМ). Авторы, изучая серозное отделяемое (райц-серум) сифилидов у больных первичным (19) и вторичным сифилисом (82), обнаружили бледную трепонему при темнопольной микроскопии (ТПМ) у 2 больных, в то время как серологические тесты и ПЦР-анализ были отрицательными. Тщательный молекулярно-генетический анализ (ДНК) позволил выявить у этих пациентов сапрофитные трепонемы — *T.refringens* и отсутствие *T.pallidum*. Сапрофитные трепонемы — *T.refringens* и *T.putidum* при ТПМ были также ошибочно приняты за *T.pallidum* у 3 больных вторичным сифилисом. Дальнейшие исследования показали, что лишь у 13 из 17 (76%) больных первичным и у 42 из 82 (51%) вторичным сифилисом возбудитель заболевания обнаруживался в ТПМ, тогда как с помощью ПЦР *T.pallidum* выявлена в 100% случаев у пациентов с первичным и у 66 из 82 (80%) — вторичным сифилисом. Авторы справедливо полагают, что этот метод более чувствительный и специфичный, а обнаружение у пациентов ВПГ-2 (2 пациента, у которых неправильно был поставлен диагноз сифилиса) дает право считать его наиболее эффективным при эрозивно-язвенных поражениях, характерных для свежих форм заболевания.

Таким образом, при отсутствии в арсенале лабораторных методик прямого, высокоэффективного способа детекции возбудителя *Treponema pallidum* при всех формах и стадиях заболевания при постановке лабораторного диагноза используется комплекс трепонемных и нетрепонемных тестов, основанных на косвенном ответе при внедрении в организм патогенного возбудителя — реакции антиген-антитело.

В последние годы в России в области лабораторной диагностики ИППП произошли серьезные изменения, связанные с введением в практику здравоохранения методик, позволяющих повысить эффективность, технологичность и пропускную способность диагностических мероприятий. В 2001 г. Министерством здравоохранения Российской Федерации был выпущен Приказ № 87 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса», вступивший в силу в 2006 г. Этот приказ предусматривает наряду с другими положениями замену комплекса серологических реакций (КСР), включавшего реакцию связывания компле-

мента (РСК), широко известную как реакция Вассермана, с двумя антигенами: трепонемным (РСКт) и кардиолипиновым (РСКк), — на новый комплекс, включающий иммуноферментный анализ (ИФА: IgG, IgM или суммарные иммуноглобулины), РПГА (реакция пассивной гемагглютинации), а также их варианты, в частности иммуноблоттинг (ИБ), сохранив при этом РИФ и РИБТ. Другими словами, был отменен Приказ МЗ РФ № 1161 от 1985 г., что позволило оптимизировать, унифицировать, и в определенной степени автоматизировать процесс постановки реакций и учета результатов.

Схема лабораторного исследования биологического материала от потенциально больных сифилисом представляется следующим комплексом нетрепонемных и трепонемных тестов:

- один из кардиолипиновых тестов — реакция микропреципитации (РМП), быстрый плазмареагиновый тест (РПР, RPR), TRUST, USR и их варианты, VDRL;
- два трепонемных теста — ИФА (IgG, IgM, суммарные иммуноглобулины), РПГА (ТРНА, ТРРА), иммуноблотинг, РИФабс, $РИФ_{200}$ (совместная постановка), РИФц с ликвором (нейросифилис) и РИБТ (РИТ) — по показаниям.

Из трепонемных наиболее эффективными в работе считаются РПГА, ИФА и РИФ. Обсуждается эффективность: диагностическая чувствительность и специфичность, а также воспроизводимость, удобство в работе с этими тест-системами [Дмитриев Г.А., Глазко И.И., 2007; Дмитриев Г.А. и др. 2010; Катунин Г.Л. и др., 2013].

Теоретическое разнообразие спектров антител к рекомбинантным антигенам, выявляемых в ИФА, РПГА, связано с различием в классах иммуноглобулинов. Известно, что

в РПГА определяются все суммарные антитела в сыворотке крови и ликворе, а в ИФА — только IgM и IgG. Антитела, продуцируемые организмом против антигенных детерминант, представляют собой неоднородную популяцию, и один и тот же антиген может «узнавать» антитела, обладающие комплементарными ему структурами, однако отличающиеся по составу аминокислотных остатков в антигенсвязывающем центре. В зависимости от конформации белка с ним будут связываться разные антитела и, таким образом, ИФА и РПГА определяют различный спектр противотрепонемных антител, что, в свою очередь, отражает некоторое различие в чувствительности методов при разных формах и стадиях заболевания. В частности, считается, что РПГА более эффективна (чувствительна и специфична) при поздних формах сифилитической инфекции.

Наиболее распространенной схемой лабораторного исследования при постановке диагноза сифилиса является следующая: РМП или RPR (РПР), возможно VDRL, ИФА (IgG, IgM или суммарные иммуноглобулины), иммуноблот, РПГА (ТРНА или ТРРА). Возможно использовать РИФабс, РИФц и РИТ (по показаниям).

В России, как и за рубежом, проводятся широкомасштабные сопоставительные исследования диагностической чувствительности и специфичности тестов при НС. В этой связи заслуживают большого внимания работы сотрудников ООО НПО «Диагностические системы» (Н. Новгород), продемонстрировавшие преобладание иммуноглобулинов к антигену 17 кДа и антитела к белку TmpA в ликворе больных НС. Созданные ими тест-системы (ИФА, РПГА) на основе рекомбинантных антигенов позволяют повысить эффективность этих методик при НС (табл. 4.4 и 4.5). Вместе с тем положительные реакции в трепонемных тестах, по мнению

сифилидологов, могут быть как следствием интратекального продуцирования трепонемных антител, являющихся ответом организма на инвазию трепонем в центральную нервную систему [Лукьянов А. М., 2009; Красносельских Т. В., Соколовский Е. В. 2011; SparlingP. F. 2010], так и пассивного переноса иммуноглобулинов через гематоэнцефалический барьер. Различия в уровне специфических антител в ликворе и сыворотке может быть одним из критериев активного синтеза антител к *T. pallidum* в СМЖ, поскольку их концентрация в ЦНС значительно выше, чем в сыворотке.

*Таблица 4.4**

Чувствительность ИФА- и РПГА-тестов с использованием отдельных рекомбинантных антигенов при диагностике нейросифилиса

Рекомбинантный антиген	TmpA	Tp47	Tp17	Tp15
ИФА	69,2%	53,8%	84,6%	46,2%
РПГА	86,7%	80%	86,7%	60%

* Данные НПО «Диагностические системы», Н. Новгород [Чепурченко Н. В., 2006]

*Таблица 4.5**

Титры специфических антител к четырем рекомбинантным антигенам в образцах ликвора и сывороток крови в РПГА

№ образца	Титры антител к рекомбинантным антигенам							
	TmpA		Tp47		Tp17		Tp15	
1	1:40	1:1280	1:40	1:1280	1:40	1:2560	1:40	1:160
2	1:320	1:10240	1:320	1:10240	1:1280	1:5120	–	1:320
3	1:1280	1:5120	1:640	1:5120	1:5120	1:10240	1:640	1:5120
4	1:640	1:20480	1:640	1:5120	1:5120	1:20480	1:80	1:640
5	1:2560	1:20480	1:5120	1:20480	1:10240	1:20480	1:2560	1:20480
6	1:160	1:10240	1:160	1:20480	1:320	1:20480	1:40	1:5120
7	1:1280	1:10240	1:1280	1:20480	1:2560	1:20480	1:320	1:5120
8	1:1280	1:5120	–	1:5120	1:640	1:20480	–	1:2560
9	1:160	1:2560	1:40	1:1280	1:40	1:640	–	1:1280

— ликвор — сыворотка

* Данные НПО «Диагностические системы», Н. Новгород

Вместе с тем, как полагает ряд исследователей, позитивность трепонемных тестов в СМЖ может быть следствием ранее перенесенного сифилиса, поскольку антитела в ликворе, так же как и сыворотке, сохраняются в течение многих лет или пожизненно [Чепурченко Н. В., 2006]. Кроме того, есть мнение, что нарушение гематоэнцефалического барьера, облегчая проникновение сывороточных антитрепонемных антител, в определенной мере способствует получению ложноположительной реакции [LugerA. et al., 1981; Лукьянов А. М., 2009; Красносельских Т. В., Соколовский Е. В., 2011]. Еще одной причиной неверной интерпретации результатов (получения ложноположительных результатов) является попадание крови в СМЖ во время люмбальной пункции [Van Eijk R. U. W. et al., 1987].

Глава 5

Лечение нейросифилиса: этиопатогенетическая и симптоматическая терапия сифилиса нервной системы

Отсутствие прямых методов детекции *T. pallidum* (культуральная диагностика и методы амплификации нуклеиновых кислот) в биологических жидкостях инфицированного пациента является не только серьезным препятствием для постановки адекватного диагноза «нейросифилис», но также весьма затрудняет выбор лекарственных препаратов, поскольку неизвестна чувствительность (резистентность) к ним инфицирующего штамма возбудителя [Дмитриев Г. А. и др., 2010].

При назначении терапии приходится решать множество сложных задач, связанных с выбором антибиотика, длительностью курса лечения, возможными побочными действиями при сочетанном введении препаратов этиопатогенетического и симптоматического лечения. Бледная трепонема относится к медленно делящимся бактериям (33–36 ч), и для достижения эрадикации возбудителя необходимо длительное воздействие антибактериальных средств, т. е. пролонгированный курс терапии: прерывание курса или недостаточность дозы приводит, как правило, к сохранению жизнеспособных микроорганизмов, в том числе в виде L-форм, цист. Специфическая терапия нейросифилиса заключается, главным образом, в достижении трепонемоцидной концентрации в спинномозговой жидкости, что предполагает проникновение лекарственного препарата через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Применение внутривенно бензатинпенициллина G, в частности, может решить эту проблему и создать условия для элиминации бледной трепонемы, хотя отмечается ряд противопоказаний для использования: аллергия к препарату, почечная недостаточность, анафилаксия и другие. Препарат вводится внутримышечно в суточной дозе 2,4 млн ЕД в сочетании с оральным приемом пробенецида в дозе 500 мг × 4 раза в сутки (курс 10–14 сут). Применение этой комбинации, повышающей концентрацию прокаин-пенициллина в СМЖ, по мнению ряда специалистов, не приводит, однако, к ее возрастанию в нервной ткани, вероятно, в связи с этим данная методика в настоящее время не применяется. Попытка применения амоксициллина, доксициклина в терапии нейросифилиса, по данным многих исследователей, неэффективна. Это в определенной степени относится к эритромицину и тетрациклину, не обеспечивающим высокий трепонемоцидный уровень в СМЖ и, следовательно, не являющимися эффективными в лечении заболевания.

Достижение длительной (на протяжении периода между введениями препарата) высокой концентрации антибиотика в СМЖ достигается двумя способами:

1) внутримышечное введение кристаллического пенициллина в комбинации с пробенецидом или этамидом, которые повышают концентрацию антибиотика в СМЖ, или

2) внутривенное введение антибиотиков, обеспечивающее многократное превышение трепонемоцидной концентрации лекарственного препарата.

По мнению большинства сифилидологов, второй путь предпочтителен при лечении больных нейросифилисом, не дает осложнений, хорошо переносится. Такая методика

заключается в инфузионном введении в общей сложности 120 млн ЕД бензилпенициллина.

В Санкт-Петербурге в 1995 г. был предложен способ терапии скрытых рецидивных форм сифилиса и нейросифилиса, заключающийся во внутривенном введении массивных доз натриевой соли бензилпенициллина с последующим введением пролонгированных препаратов пенициллина. Лечение начинается с внутривенного введения пенициллина капельно, дважды в сутки (суточная доза 20 млн ЕД), в течение 10 дней, после чего вводятся пролонгированные препараты: бициллин-3, бициллин-5 двукратно с интервалом 7 дней. Авторы этой методики рекомендуют за 30 мин до первого внутривенного введения антибиотика применение преднизолона в дозе 10–20 мг. Проведенные исследования показали, что лечение массивными дозами пенициллина внутривенно с последующим введением бициллинов не приводит в дальнейшем к возникновению непереносимости к этой группе препаратов.

В 1999 г. ведущими научными сотрудниками и сифилидологами ЦКВИ МЗ РФ созданы методические рекомендации «Лечение и профилактика сифилиса». Авторы этого документа рекомендовали для лечения больных поздним нейросифилисом 2-курсовую методику растворимым пенициллином, используемую при лечении раннего нейросифилиса (1 курс) с ликворологическим контролем через 6 мес., а при отсутствии санации — проведение еще одного курса терапии. В начале терапии показано применение преднизолона у больных прогрессивным параличом. При лечении гумм головного и спинного мозга назначение преднизолона параллельно с пенициллинотерапией в течение всего первого 2-недельного курса, а также применение его за несколько дней до начала антибиотикотерапии способствует регрессу клинических симптомов заболевания. Подчеркивается ре-

зистентность к терапии больных прогрессивным параличом и спинной сухоткой — наилучший эффект состоит, как правило, в отсутствии прогрессирования заболевания.

По мнению А. М. Лукьянова (2009), оптимальным является 4-разовое внутривенное введение пенициллина по 6 млн ЕД через 6 ч, что обеспечивает постоянную высокую трепонемоцидную концентрацию отечественного препарата в сыворотке крови и ликворе (не менее 0,03 ЕД/мл). Автор не рекомендует увеличение временных интервалов введения антибиотика (8 ч и более). Методика терапии применялась у пациентов с манифестными формами НС, асимптомным НС и при серорезистентности. После лечения таким образом 200 больных, не было обнаружено осложнений, а наилучшие результаты получены у больных с манифестными формами НС. Поскольку критериями эффективности терапии являются достоверное снижение титров серологических реакций, а также отсутствие (или небольшое число) лиц с серорезистентностью, то имеются все основания считать эту методику весьма эффективной: формирование серорезистентности в группе больных составило всего 7%, что значительно ниже по сравнению с другими методами лечения, у большинства этих больных с манифестным НС наблюдалась выраженная тенденция к негативации (снижение титров) в первый год по окончании терапии.

В зависимости от формы нейросифилиса используются различные методики лечения. При ранних формах заболевания предполагается два 14-дневных курса пенициллинотерапии с интервалом 10 сут, тогда как при поздних формах нейросифилиса применяют 21-дневный курс с последующим через 10 сут — 14-дневным курсом. У пациентов с серорезистентностью проводится однократный 14-дневный курс инфузий [Лукьянов А. М., 2009].

В настоящее время наряду с различными методиками пенициллинотерапии при лечении сифилиса применяется цефтриаксон — препарат цефалоспориновой группы антибиотиков, являющийся альтернативой пенициллину. Этот препарат, обладающий высокой степенью пенетрации в ликвор, создает высокую концентрацию бактерицидного вещества, значительно превосходящую минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) для бледной трепонемы; тем более что период полувыведения препарата превосходит таковой пенициллинов и других цефалоспоринов [Marra C. M., 2004; 2009]. Автор отмечал, что опыт лечения больных незначителен и базируется на немногочисленных зарубежных и отечественных сведениях: в настоящее время эта методика рекомендована наряду с пенициллинотерапией при лечении раннего и позднего нейросифилиса (см. Прилжение. Метод. Рекомендации — Сифилис (2012). Подчеркивается необходимость осуществления клинико-лабораторного контроля после окончания полноценной терапии: при отсутствии через 1 год негативации нетрепонемных тестов наблюдение продолжается до 1,5 лет и далее в случае отсутствия тенденции к негативации назначается дополнительная терапия.

Цефтриаксон обладает также высокой устойчивостью к β-лактамазам и высоко эффективен при лечении различных форм и стадий нейросифилиса. Это тем более важно, что в последние годы сифилис редко протекает в виде моноинфекции и в значительном проценте случаев наблюдается его сочетание с гонореей, хламидиозом, трихомонозом, а также другими ИППП, возбудители которых, как известно, выделяют β-лактамазы. Это необходимо учитывать при первоначальном обследовании пациента и назначении терапии, что осуществляется не всегда и не в полном объеме.

Цефтриаксон рекомендован как внутримышечно, так и внутривенно в суточной дозе 2,0 г 10–14 сут при лечении как поздних, так и ранних форм заболевания [Marra C. M., 2004], причем при введении внутривенно он может заменить инфузионную методику внутривенного введения пенициллина у ВИЧ-положительных больных на ранних стадиях нейросифилиса. Препарат с большей эффективностью может быть использован также при введении в разовой дозе 2,0 г внутривенно капельно 2 раза в сутки [Лукьянов А. М., 2009] или, как указано в руководстве CDC США, в суточной дозе 1,0 г внутримышечно или внутривенно, ежедневно на протяжении не менее 14–21 сут.

Схема терапии ранних форм нейросифилиса включает два 14-дневных курса с интервалом 10 сут; поздних — предполагает первый 21-дневный курс и следующий через 10 сут 14-дневный курс. У пациентов с серорезистентностью проводится однократный 14-дневный курс инфузионной терапии.

Таким образом, основными антибиотиками при всех формах нейросифилиса являются пенициллины и цефтриаксон, перемежающиеся и дополняющие друг друга в зависимости от выраженности тех или иных признаков заболевания и степени санации спинномозговой жидкости в процессе терапии. Лечение этого заболевания, как и других форм сифилиса, должно осуществляться под регулярным клинико-лабораторным контролем.

Обобщенные сведения об эффективности методик лечения ранних и поздних форм нейросифилиса представлены в Инструкции (2012 г.) и Методических рекомендациях (2013 г.):

Специфическое лечение больных ранним нейросифилисом *Инструкция*. Нейросифилис: клиника, диагностика, лечение и тактика ведения больных. Департамент здравоохранения г. Москвы, 2012. — 13 с. (Лосева О. К.).

Методика № 1 (методика выбора)

Производится внутривенное капельное введение натриевой соли бензилпенициллина в дозе 10–12 млн ЕД 2 раза в сутки в течение 14–20 дней в зависимости от тяжести состояния пациента. Разовая доза антибиотика разводится в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия и вводится внутривенно в течение 1,5–2 ч. Растворы используются сразу после приготовления.

Методика № 2 (возможный вариант введения пенициллина)

Проводится внутривенное суточное введение пенициллина по 2–4 млн ЕД 6 раз в сутки (суточная доза 12–24 млн ЕД) в течение 14–20 дней в зависимости от тяжести состояния пациента. Разовая доза пенициллина разводится в 10 мл физиологического раствора и вводится медленно (в течение 3–5 мин) в локтевую вену. Методика технически менее удобна, чем первая.

Методика № 3 (резервная методика)

Внутримышечное или внутривенное введение цефтриаксона в суточной дозе от 1,0 до 4,0 в течение 14–20 дней. При дозировке 1,0 производится 1 инъекция в сутки, при более высокой суточной дозе целесообразно двукратное введение препарата. Растворитель — 1% раствор лидокаина для внутримышечного и физиологический раствор для внутривенного введения. Назначается при непереносимости пенициллина; «перекрестная» аллергическая реакция на цефтриаксон возможна, но встречается редко.

Специфическое лечение больных нейросифилисом

Методические рекомендации. Сифилис (клиника, диагностика, лечение, профилактика). Департамент здравоохранения г. Москвы, 2013 г. — 24 с. (Дмитриев Г. А., Лосева О. К., Доля О. В.).

Форма заболевания	Основная методика	Альтернативная методика
Нейросифилис ранний	Бензилпенициллина натриевая соль по 10–12 млн ЕД в/в инфузионно в 400 мл физиологического раствора в течение 1,5–2 ч – 2 раза в сутки продолжительностью 14–20 дней в зависимости от тяжести состояния	Цефтриаксон в/м или в/в в суточной дозе 2,0 г (возможно до 4,0 г) однократно или разделив суточную дозу на 2 введения в течение 14–20 дней в зависимости от тяжести состояния
Нейросифилис поздний	Аналогично раннему нейросифилису, но не один, а 2 курса лечения по 20 дней с интервалом 2 нед.	Аналогично раннему нейросифилису, но не один, а 2 курса лечения цефтриаксоном по 20 дней с интервалом в 2 нед.

Примечание: в первые 3 дня лечения как раннего, так и позднего нейросифилиса, во избежание обострения неврологической симптоматики, вводят в/м преднизолон в дозах 90, 60 и 30 мг соответственно (утром за 30 мин до введения антибиотика). При лечении гуммозного нейросифилиса лечение преднизолоном может быть начато на 3–5 дней раньше, чем введение антибиотика, и может сопровождать его в течение всего первого курса, что способствует регрессу клинических симптомов заболевания.

Лечение больных нейросифилисом, представленное в Клинических рекомендациях Экспертного совета Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2012 г.), предполагает при лечении **раннего НС** применение следующих схем:

- кристаллическая натриевая соль бензилпенициллина по 12 млн ЕД в/в капельно 2 раза в сутки ежедневно

в течение 20 дней: разовую дозу антибиотика разводят в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия и вводят в/в в течение 1,5–2 ч;

- кристаллическая натриевая соль бензилпенициллина по 4 млн ЕД в/в струйно 6 раз в сутки ежедневно в течение 20 дней. Разовую дозу антибиотика разводят в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия и вводят в/в медленно в течение 3–5 мин в локтевую вену.

Для предотвращения реакции обострения (появление или усугубление неврологической симптоматики) в первые 3 дня пенициллинотерапии рекомендуется принимать преднизолон в снижающейся суточной дозе (90–60–30 мг) соответственно (однократно утром).

При лечении больных поздним нейросифилисом:

- кристаллическая натриевая соль бензипенициллина по 12 млн ЕД в/в капельно 2 раза в сутки ежедневно в течение 20 дней, через 2 нед второй курс этим же препаратом в течение 20 дней в аналогичной дозе;
- кристаллическая натриевая соль бензилпенициллина по 2–4 млн ЕД в/в струйно 6 раз в сутки ежедневно в течение 20 дней, второй курс кристаллической натриевой соли бензилпенициллина в аналогичной дозе в течение 20 дней.

У больных прогрессирующим параличом для предотвращения обострения психосоматической симптоматики на фоне специфического лечения в начале терапии показано применение преднизолона в вышеуказанных дозах.

При гуммах головного и спинного мозга рекомендовано использование преднизолона параллельно с пенициллинотерапией в течение всего первого курса лечения; использование преднизолона может на несколько дней предшествовать началу антибиотикотерапии, что способствует регрессу клинических симптомов заболевания.

Некоторые авторы при лечении больных поздним висцеральным и нейросифилисом применяют другие методики введения препаратов: используют вместо растворимого пенициллина его новокаиновую соль по 600 000 ЕД 2 раза в день — длительность курса 42 и 14 дней, а также прокаин-пенициллин по 1,2 млн ЕД 1 раз в сутки. Длительность первого курса лечения составляла 42 дня, второго курса 14 дней [Яковлев Н. А., Дубенский В. В., 2004].

Важнейшей частью обследования и ведения пациентов с подозрением на нейросифилис являются параклинические, в том числе инструментальные исследования. Это объясняется тем, что даже при положительных серологических реакциях, патологии ликвора и дисфункции ГЭБ диагноз заболевания подтверждается не всегда. Совершенно необходимо проведение углубленных неврологических исследований состояния различных органов и тканей больного офтальмологами, оториноларингологами, психиатрами, наркологами, в зависимости от заключений которых назначается соответствующая **симптоматическая терапия.**

Поскольку те или иные проявления патологии ЦНС (нарушения памяти, слуха, зрения, деменция и т. д.) при нейросифилисе, как правило, не являются строго патогномоничными — назначение адекватной симптоматической терапии должно основываться на достоверных фактах, полученных высококвалифицированными специалистами, в том числе с помощью МРТ, КТ, ЭЭГ и других современных параклинических (инструментальных) методов, что в России в силу известных обстоятельств осуществляется далеко не в полном объеме.