



Д.м.н., професор
Г.І. Мавров



Д.м.н., професор
Е.Л. Баркалова

Г.І. Мавров, д.м.н., професор,
зав. відділом ІПСШ/ВІЛ
ДУ «Інститут дерматології і венерології НАМН України»,
зав. кафедри дерматовенерології та ВІЛ/СНІД
Харківська медична академія
післядипломної освіти МОЗ України,
Е.Л. Баркалова, д.м.н.,
професор кафедри дерматовенерології
Донецький національний медичний університет
імені М. Горького МОЗ України

Нейросифіліс: епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування

Під нейросифілісом (НС) розуміють ураження нервової системи з можливими функціональними і/або органічними її ушкодженнями, що спричинене збудником венеричного сифілісу блідою трепоневою (*Treponema pallidum*) і проявляється специфічними змінами в спинномозковій рідині (СМР). Сучасні класифікації НС враховують давність сифілітичної інфекції та провідні клінічні зміни (Маргуліс М.С., 1949; Прохоренков В.И. и др., 1997; Соколовский Е.В., Красносельских Т.В., 2001; Яковлева Н.А., Дубенский В.В., 2004).

Відповідно до МКХ-10 виділяють:

- А 52.1 НС із симптомами;
- А 52.2 Асимптомний НС;
- А 52.3 НС неуточнений.

Епідеміологія НС: історичний екскурс

На початку ХХ ст. в Росії провідне місце серед інфекцій, що вражають нервову систему, посідав сифіліс. У структурі захворюваності преувальювали пізні форми: прогресуючий параліч і спинна сухотка (Губер-Гриц Д.С. и др., 1937; Ведров Н.С., 1950; Баншиков В.М., Невзорова Т.А., 1969). За даними М.С. Маргуліса (1949), в 20–30-х роках ХХ ст. хворі на НС становили від 6 до 9% від загального числа хворих з ураженням нервової системи. У 30–40-х роках ХХ ст. в США пізні форми НС становили 5% від усіх форм си-

філітичної інфекції. Найпоширенішою формою був прогресуючий параліч, який спостерігався у 20% пацієнтів психіатричних клінік (Merritt H.H., et al. 1946).

Після введення пеніциліну в схеми лікування сифілісу в 40-х роках ХХ ст. в США було відзначено зниження захворюваності на первинний і вторинний сифіліс з 66 випадків на 100 тис. населення у 1941 р. до 4 випадків у 1956 р. (Nakashima A.K., et al., 1996). При цьому на тлі загального зниження захворюваності на сифіліс у США і Західній Європі було відзначено зниження й захворюваності на НС, яка в 70-х роках ХХ ст. становила 2–3% усіх форм сифілітичної інфекції (Prange H.W., Ritter G., 1981; Holmes K.K., et al., 1984; Paget W.J., Zimmermann H.P., 1997). В СРСР в 50-ті роки минулого століття питома вага прогресуючого паралічу становила 4,4% серед усіх форм пізнього НС, а до 60-х років вона знизилась до 1,1% (Самцов А.В., 2006). Мало місце також зменшення частоти реєстрації випадків спинної сухотки, специфічних менингоенцефалітів і менингомієлітів (Липманович А.С., 1958; Милич М.В., 1975, 1987).

Починаючи з 80-х років ХХ ст. на фоні збільшення захворюваності на сифіліс було зареєстровано й частішання НС. Рівень захворюваності на ранні форми сифілісу в західних країнах з 1981 по 1990 р. збільшився на 75% (Rolfs R.T., Nakashima A.K., 1990; Hook III E.W., Magra C.M., 1992). Паралельно зі збільшенням

числа випадків сифілісу відзначалося і збільшення захворюваності на ВІЛ-інфекцію, оскільки сифіліс полегшує її передачу. Починаючи з 1991 р. показники захворюваності на сифіліс у розвинених країнах почали поступово знижуватися і досягли свого мінімуму в 1999 р. (WHO – Всесвітня організація охорони здоров'я; 2001). Так, у США після піку захворюваності в 1990 р. (54 випадки на 100 тис. населення) даний показник знизився до 2 на 100 тис. населення у 1999 р. (CDC – Центр контролю та профілактики захворювань США, 2003). За даними ВООЗ, в 1999 р. у всьому світі було зареєстровано 12 млн нових випадків сифілісу.

З 2000 р. у більшості країн знову спостерігається зростання захворюваності на сифіліс (WHO, 2006). Так, у країнах Європи та Північної Америки з 2001 по 2009 р. відзначено зростання захворюваності на ранні форми сифілісу, однак слід відзначити початок її зниження в період 2010–2012 рр. (Fenton К.А. 2004; Kent М.Е., Romanelli F., 2008). За останнє десятиліття в світі, на тлі підвищення рівня загальної захворюваності, число випадків НС збільшилося на 7–10%, в основному серед хворих на сифіліс із супутньою ВІЛ-інфекцією. Однак через неповноцінну статистичну звітність ці дані є неповними (de Almeida S.M., et al., 2010; Shah B.V., Lang A.E., 2012).

У Росії початок 1990-х років ознаменувався різким збільшенням захворюваності на сифіліс, що досягла максимуму в 1997 р., коли рівень захворюваності становив 277,3 на 100 тис. населення (Аковбян В.А., і др., 1995; Привалова Н.К., Тихонова Л.И., 2000). Значно почастишали ранні форми НС: сифілітичний менінгіт, ранній менінговаскулярний сифіліс (МВС; Разнатовский И.М. і др., 1996; Конюхова К.А. і др., 1996; Лосева О.К., Тактамышева Э.Ш., 1998). У 1997 р. в Росії був зареєстрований 81 випадок НС. У подальші роки відмічено збільшення числа хворих на сифіліс зі специфічним ураженням нервової системи, яке в 2012 р. становило 964 випадки. На початку 2000-х років намітилася стійка тенденція до зниження захворюваності на сифіліс у Росії, в середньому на 15–20% на рік. З 2005 р. темпи зниження дещо сповільнилися – до 4,2–8,7% на рік. Показник захворюваності на сифіліс у Російській федерації в 2012 р. становив 33,1 випадку на 100 тис. населення, що в 8,3 рази нижче, ніж аналогічний показник за 1997 р. (Министерство здравоохранения Российской Федерации, Форма № 9, 1998–2013).

Сучасні відомості про частоту ураження нервової системи при сифілісі варіюють у широких межах – від 22,6 до 30% і навіть 90%. Значні відмінності в даних пояснюються використанням різних критеріїв діагностики НС, неоднаковою повнотою обстеження хворих (зокрема, серологічного і лікворологічного), а також клінічним патоморфозом захворювання – почастишанням в останні два десятиліття випадків латентного сифілісу, при якому виявлення патології нервової системи пов'язане з певними труднощами (Аствацатуров К.Р., 1971; R.D. Treede, et al., 1988; Соловых Н.Н. і др., 1998; Олійник А.В., 2004; Bourazza A. et al., 2008).

Згідно з офіційною статистикою МОЗ України, в країні реєструють поодинокі випадки НС, але реєстрація хворих є неповною і не відображає справжній рі-

вень захворюваності. Зниження захворюваності супроводжувалося зміною її структури в бік зростання прихованих форм, як ранніх, так і пізніх, і прихованих неуточнених форм інфекції. Так, з 2000 по 2008 р. чисельність хворих на пізній прихований сифіліс зростає з 0,2 до 2,6%, прихований неуточнений – з 0,1 до 3,3%.

Зростання числа випадків прихованого і пізнього сифілісу є суттєвим чинником для формування нових випадків НС.

Так, з 2002 по 2008 р. частка хворих на ранній і пізній НС відносно всіх форм сифілісу зростає з 0,1 до 0,6% і з 0,1 до 0,3% відповідно. Окрім збільшення загального числа знову зареєстрованих випадків НС з 2002 р. відзначено зміни в структурі захворюваності в бік переважання пізніх форм. Незважаючи на те, що спостерігається зростання захворюваності на НС, багато авторів вважають, що її облік є неповним, а взаємодія лікарів різних спеціальностей – недостатньою. Наприклад, немає єдиної тактики у дерматовенерологів і неврологів у веденні хворих з позитивними серологічними реакціями на сифіліс, виявлених у неврологічних стаціонарах (МОЗ України, 2001–2009).

П.В. Городничев та співавт. (2012) на підставі даних державної статистичної звітності по Приволзькому федеральному округу Росії за період з 2003 по 2011 р. показали, що на тлі зниження захворюваності на сифіліс триває зростання знову зареєстрованих випадків НС. Також встановлено, що в структурі захворюваності на НС відбуваються зміни в бік переважання пізніх його форм (рис. 1, 2).

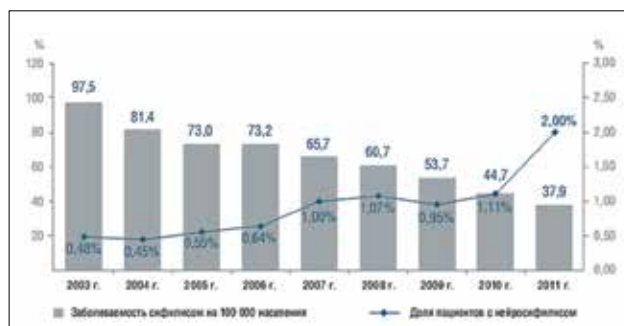


Рис. 1. Зіставлення захворюваності на сифіліс на 100 тис. населення і частоти виявлення хворих на НС по Приволзькому федеральному округу Росії за 2003–2011 рр. (Городничев П.В. та співавт., 2012)

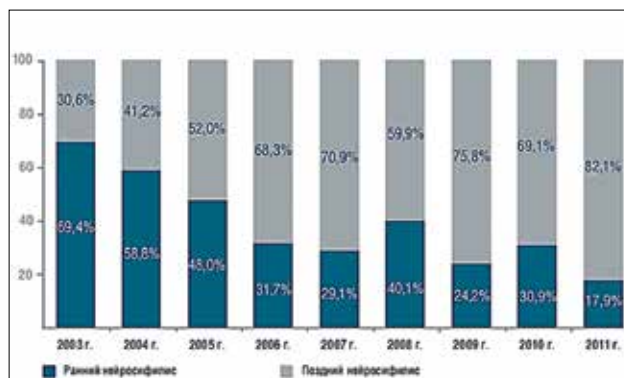


Рис. 2. Частота виявлення раннього і пізнього НС по Приволзькому федеральному округу Росії за 2003–2011 рр. (Городничев П.В. та співавт., 2012)

Патогенез НС

Більшість дослідників визнають факт проникнення *T. pallidum* у структури нервової системи на будь-якій стадії сифілітичної інфекції. У 1906 р., за рік після відкриття збудника, його було вперше виявлено в головному і спинному мозку плода з вродженим сифілісом. Надалі бліду трепонему виявляли в сірій речовині, в судинах кори і м'яких оболонках головного мозку, в периваскулярних просторах і СМР у хворих на прогресуючий параліч (Noguchi H.A., Moore J., 1913; Jahnel F., 1921). Експериментальним шляхом було доведено можливість потрапляння *T. pallidum* у нервову систему вже через 18 год після зараження кролика сифілісом інтратестикулярно (Collart P., et al., 1971). С. Marra, et al. (1991), заражаючи кроликів субарахноїдально, встановили, що в 6% тварин розвиваються сифілітичні ураження зорового нерва і структур очного яблука. Про можливість ураження нервової системи на ранніх стадіях сифілісу свідчать дані низки авторів (Wilson S.A., 1934; Фридман А.П., 1971).

Л.Е. Moore та Н.Н. Hopkins (1930) виявили патологію СМР у 70% пацієнтів з ранніми формами сифілісу у вигляді плеоцитозу, високих концентрацій білка і позитивної реакції Вассермана (РВ). За даними Г.В. Робустова (1956), при первинному сифілісі патологічні зміни в СМР спостерігали у 15% хворих, при вторинному свіжому сифілісі – 20%, при вторинному рецидивному сифілісі – 30–50%, при прихованому ранньому сифілісі – 15–20%. S. Lukehart et al. (1988) засвідчили зміни в СМР у 20–40% пацієнтів з ранніми формами сифілісу. За даними С. Marra et al. (2004), патологія в СМР виявлена у 22% хворих з раннім і у 7% – з пізнім сифілісом. S. Wohrl, A. Geusau (2006) з метою діагностики пізніх форм сифілісу з ураженням нервової системи провели люмбальну пункцію 265 хворим. У 16,2% пацієнтів було виявлено зміни в СМР і діагностовано НС.

Численні спостереження, засновані на дослідженні клінічного та патологічного матеріалу, свідчать, що неможливо розмежувати сифілітичне ураження нервової системи від сифілісу організму в цілому. Причому генералізація інфекції, особливо при ранніх формах сифілісу, не завжди призводить до розвитку НС. Досі залишається відкритим питання, чому в одних хворих розвивається НС, а в інших – ні, і чому в різних пацієнтів клінічні симптоми відрізняються (Родиков М.В., Прохоренков В.И., 2010). Питання існування так званих нейротропних штамів блідих трепонем досить часто обговорювалося в літературі ХХ ст. Більшість авторів висловлювалися проти існування «особливого» збудника сифілісу, який уражує нервову систему. М.В. Милич у монографії «Сифилис нервной системы» (1968) писав про різний перебіг сифілітичної інфекції, вважаючи, що в одних хворих вона є «дерматотропною», у інших – «нейротропною». У літературі останніх років з'явилися публікації про молекулярне типування штамів *T. pallidum*, виявлених при НС (Tantalo L.C., 2005; Molepo J., et al., 2007; Marra S.M., et al., 2010). Виділено особливі штами збудника, що частіше зустрічаються у хворих на НС, що може бути використано для виявлення ризику ураження нервової системи.

Ключем до розуміння патогенезу НС і оцінки існуючих протиріч є **концепція нейроінвазії та очищення**.

Як показали дослідження, виконані в доантибіотикову еру, збудник можна виявити в СМР у 1/4 хворих на ранній сифіліс, навіть за відсутності яких-небудь відхилень. У більш пізніх стадіях сифілісу зміни в СМР, а також *T. pallidum* виявляють рідше. Ці дані є основою для ствердження, що в деяких хворих у результаті імунної відповіді настає очищення СМР і центральної нервової системи (ЦНС) від *T. pallidum*. У своїй класичній роботі з НС Н. Merrit et al. стверджують, що **нейроінвазія може мати три наслідки**:

- спонтанне одужання без запуску запального механізму;
- транзиторний менінгіт, який також закінчується спонтанно;
- персистуючий менінгіт, який розвивається внаслідок того, що очищення ЦНС від збудника не відбувається.

Усі ці випадки класифікують як безсимптомний НС, що супроводжується підвищеним ризиком розвитку маніфестного НС (МНС; Marra S.M., 2004).

Велику увагу приділяють вивченню особливостей поєднання ВІЛ-інфекції та сифілісу. Під час обстеження хворих на сифіліс із супутньою ВІЛ-інфекцією патологічні зміни в СМР при вторинному сифілісі виявляли у 57% пацієнтів, при ранньому прихованому – 24%, при пізньому прихованому – 18%. Перебіг НС у ВІЛ-інфікованих характеризується клінічним поліморфізмом (Libois A., et al., 2007; Gitai L.L., et al., 2009). Доведено взаємне обтяження перебігу сифілісу і ВІЛ-інфекції. Відзначено, що при ВІЛ-інфекції може виникати реактивація сифілітичної інфекції в ЦНС (Tomberlin M.G., 1994; Marra S., et al., 1996; Niedermeier A., et al., 2010). Автори вважають, що дослідження СМР має проводитись у всіх ВІЛ-інфікованих осіб при виявленні антитіл до збудника сифілісу в сироватці крові.

Сифіліс нервової системи може розвинути у хворих, які отримували неадекватне специфічне лікування з приводу інших форм сифілісу. До неадекватного лікування і виникнення пізніх маніфестних форм сифілісу призводять помилки в діагностиці прихованого сифілісу (Чеботарев В.В., и др., 2002; Красносельских Т.В., Соколовский Е.В., 2001). Визнаючи інфекційне начало у розвитку НС, дослідники розходяться не стільки щодо шляхів проникнення трепонем в ЦНС, скільки у встановленні механізму порушень її морфологічних структур. У зв'язку з цим багато авторів основну роль в етіопатогенезі НС відводять непрямим ознакам залучення до інфекційного процесу мозкових, менінгеальних і судинних утворень.

З урахуванням найбільш вірогідних гіпотез і наукових результатів нині можна констатувати той факт, що в першу чергу патоморфоз НС обумовлений чинниками різного характеру, що проявляються у зв'язку з розвитком основного захворювання – сифілісу. Найнаочніше це підтверджується результатами серологічного дослідження крові під час діагностики прихованих форм сифілісу, які в структурі захворюваності нині становлять понад 70%. Встановлено, що приблизно у третини пацієнтів з прихованими формами сифілісу, за результатами дослідження СМР, виявляють безсимптомний менінгіт (Лукьянов А.М., 2008; Renckens R., van der Valk M., 2010). Специфічний характер ураження нервової системи підтверджується

результатами патологоанатомічних досліджень у випадково померлих пацієнтів. На секції виявляли характерну для сифілісу лімфоїдноплазматичну інфільтрацію оболонок головного мозку, яку спостерігали навіть у тих випадках, коли СМР залишалась інтактною. Патологічні зміни на ранніх стадіях сифілісу спостерігають як у мієлінових, так і в безмієлінових волокнах. При дослідженні ультратонких зрізів нервових волокон виявляють патологічні зміни епі-, перита ендоневрію (Робустов Г.В., Студницин А.А., 1964; Овчинников Н.М., 1980).

В сполучно-тканинній оболонці нервів спостерігають локальні скупчення імунокомпетентних клітин, що, з одного боку, перешкоджає проникненню трепонем у нервові волокна, а з іншого – інфільтрує епіневрій, що призводить до розвитку дистрофічних змін нервів і пенетрації збудника в прошарок лемоцитів. Трепонемі виявляють у тканинних макрофагах, розташованих у периневральних просторах. Збудник також міститься у фіброблестах, що формують епіневрій. Розвивається картина специфічного неврити. Наведені дані дають змогу припустити факт фагоцитозу блідих трепонем тканинними макрофагами, що розташовані в периневральному просторі. Відзначено також участь фіброblastів епіневрію у процесах ендочитобіозу збудника сифілісу (рис. 3, 4; Мавров Г.И., Чинов Г.П., 2000).

Особливості перебігу НС

Клінічні прояви НС дуже різноманітні. Особливістю його перебігу є можлива активація інфекції після тривалого латентного проміжку та ізольоване ураження нервової системи при відсутності інших ознак захворювання. Морфологічною основою НС є специфічний інфільтрат, що оточує церебральні і менингеальні судини. Хронічний перебіг хвороби з періодами загострень і ремісій характеризується періодичним накопиченням і розривом навколосудинного інфільтрату, що обумовлює ремітуючу симптоматику і значно ускладнює діагностику НС на підставі характерних неврологічних симптомів (Прохоренков В.И. и др., 1999).

Особливістю клінічного перебігу НС на сучасному етапі вважають малосимптомність проявів і їх атипівність. Упродовж останніх десятиліть відбулася еволюція клінічної картини та перебігу сифілісу, яка укладається в поняття «патоморфоз». На рідкість або навіть повну відсутність маніфестних пізніх форм НС вказували Е. Візен (1961) та Г. Робустов (1969). J. Hotson (1981), порівнюючи частоту прогресуючого паралічу і спинної сухотки з даними допеніцилінового періоду, відзначив зменшення частоти даних форм НС не менш ніж у 10 разів. Як можливу причину зниження частоти пізніх маніфестних форм сифілісу автори розглядають вплив не лише пеніциліну, а й інших антибіотиків у зв'язку з інтеркурентними захворюваннями. В 1990-х роках на тлі різкого збільшення кількості ранніх форм сифілісу переважали ранні менигovasкулярні форми НС, часто стерті й атипівні. Автори відзначали, що на тлі патоморфозу сифілісу зміни клінічної картини обумовлені станом імунної системи організму, гематоенцефалічного бар'єру і вегетативної нервової системи. Є також повідомлення про НС з вираженою й тяжкою симптоматикою серед пацієнтів неврологічних, психіатричних та венерологічних стаціонарів (Катунин Г.Л. и др., 2011; Hotson J.R., 1981).

Нині НС має неспецифічний характер у вигляді дифузного багатоосередкового ураження ЦНС – черепно-мозкових невритів, паралічів та парезів, атаксії, порушень функції тазових органів, деменції. Т. Красносельських і Є. Соколовський (2001) відзначають патоморфоз пізнього НС, який полягає в переважанні оболонкових і судинних форм над паренхіматозними, малосимптомному перебігу при відсутності патологічних змін в СМР. За даними сучасних авторів, при здійсненні ліквородіагностики у пацієнтів з прихованими формами сифілісу в 25–30% випадків встановлюють діагноз асимптомного НС. Нерідко спостерігають хворих на НС з первинною маніфестацією у вигляді ішемічного інсульту. Досить часто зустрічаються повідомлення про збільшення числа пацієнтів з симптомами порушення психіки при пізніх формах НС і ураженням зорового нерва (Bandettini di Poggio M., et al., 2011).



Рис. 3. *T. pallidum* у периваскулярній сполучній тканині. Руйнація волокнистих структур дерми (Мавров Г.И., Чинов Г.П., 2000)



Рис. 4. Периферійний нерв пацієнта з прихованим сифілісом. В епіневральній оболонці – *T. pallidum* (Мавров Г.И., Чинов Г.П., 2000)

Сучасний НС набув низки особливостей, його клінічна картина останніми роками дещо змінилася. Спостерігають тенденцію до збільшення випадків раннього НС, серед яких переважає МВС (Радионон В.Г. и др., 2007; Колоколов О.В. и др., 2010; Мавлютова Г.И., и др., 1999; Штульман Д.Р. и др., 1999; Kearney H. et al., 2010; Feng W., et al., 2009; Sobhan T., et al., 2004; Vaitkus A. et al., 2010). Проте в дослідників немає єдиної думки щодо характеру перебігу цього захворювання. Низка авторів відмічає тенденцію до легкого перебігу як ранніх, так і пізніх форм НС, моносиндромність, доброякісність, збільшення питомої ваги стертих форм (Каденко О.А., Білявська С.П., 2002; Лукьянов А.М., 2007; Мозолевский Ю.В., 1993; Борисенко К.К. и др., 1996; Теличко И.Н., 2001; Ruiz-Vegara M., et al., 2008). Інші автори наводять спостереження, історії хвороби пацієнтів з яскравою маніфестацією захворювання, з переважанням тяжких форм менінгіту, менінгоградикуліту, пізнього МВС (Дамулин И.В., Савушкина И.Ю., 2011; Мавров Г.И. и др., 2002; Карлов В.А. и др., 2001; Комкина Н.Г. и др., 2010; Колоколов О.В. и др., 2010; Pankovic N., et al., 2003; Hajjaj I., Kissani N., 2010; Ances B.M., et al., 2004). Тоді як кількість випадків пізнього НС знизилася і перебіг його став сприятливішим, у перебігу первинної атрофії зорових нервів змін не відбулося, він залишається злоякісним, що пояснюється значною лабільністю високодиференційованих нервових провідників зорового нерва.

У ході аналізу клінічних проявів у пацієнтів з **раннім НС** були виділені наступні синдроми: вегето-судинної дистонії – у 15% хворих, розсіяної неврологічної симптоматики – 45% пацієнтів, осередкового ураження головного мозку – 24% випадків, ураження мозкових оболонок (менінгеальний синдром) – у 16%, а також їх поєднання.

При **пізньому НС** синдром вегето-судинної дистонії був зареєстрований у 28% хворих, розсіяної неврологічної симптоматики – у 54%, осередкового ураження головного мозку – у 9%, ураження мозкових оболонок – у 9%, а також їх поєднання [44].

У результаті досліджень М.В. Родикова (2009) було зроблено висновок, що клінічна симптоматика пізнього НС має неспецифічний характер дифузного багатосередкового ураження ЦНС. Найбільші відхилення у неврологічному статусі спостерігають при васкулярному сифілісу мозку і сифілітичній мієлопатії, і в 95,2% пацієнтів вони проявляються у вигляді ураження черепних нервів (II – 33,7%, III – 51,7%, VII – 25,8%, VIII – 10,1%), у 71,9% хворих – пірамідних шляхів (паралічі, парези), 76,4% хворих – мозочка (статико-локомоторна і динамічна атаксія), у 40,4% пацієнтів спостерігають порушення функції тазових органів (нетримання сечі). Г.І. Мавров та Г.А. Дунаєва (2001) відмічають почастішання судинних форм з офтальмопатіями, появу випадків прогресуючого паралічу.

Детальний аналіз клінічних проявів раннього ураження нервової системи був проведений Г.А. Дунаєвою (1977). Відмічено, що скарги хворих укладалися в рамки астенодистонічного і неврастенічного синдромів. Основними були зіничні порушення (анізокорія і в'яла фотореакція). Розмитість меж диска зорового нерва виявлялася у 4% хворих. З інших черепних нервів найчастіше відзначалося ураження VII (25%) і VIII (9,3%) пар. Частота ураження VIII пари була особливо високою у хворих з вторинним рецидивним сифілісом. Відзначало-

ся зниження слуху як у діапазоні низьких, так і високих частот при збереженні сприйняття частот середніх відділів шкали. Досить часто виявляли зміну жвавості рефлексів: зниження – у 37%, підвищення – у 16,3%. Корінцеві порушення чутливості у шийно-грудному відділі зустрічалися частіше (38%), ніж у попереково-крижовому (21%). У всіх хворих виявляли зниження вібраційної чутливості. Г.І. Мавров та ін. (2002) у своєму дослідженні роблять висновок, що сучасний НС – це захворювання з яскравими маніфестними проявами, з переважанням тяжких форм, а не малосимптомне захворювання зі стертою клінічною картиною.

Е.Л. Баркаловою (2005, 2006) були ретельно вивчені **клініко-епідеміологічні характеристики** хворих на активний МНС. Показано, що на сучасному етапі в більшості випадків має місце тяжкий клінічний перебіг МНС, що характеризується поліорганною неврологічною симптоматикою і психічними порушеннями. Було встановлено, що 98% пацієнтів перебувають у репродуктивному і працездатному віці, що свідчить про соціальну значущість даної проблеми. Чоловіки хворіють майже вдвічі частіше, ніж жінки. З анамнезу встановлено, що 26% хворих на МНС раніше лікувалися з приводу сифілісу, але медичну документацію мали тільки двоє. Тобто, понад 1/4 маніфестних проявів НС є наслідком неповноцінної діагностики і лікування сифілісу раніше. За клінічними формами МНС розподілилися таким чином: ранній сифілітичний менінгіт – 13% випадків; ранній церебральний МВС – 57%; ранній спинальний МВС – 13%; пізній МВС – 17%.

У хворих на МНС **суб'єктивна клінічна симптоматика** мала наступний вигляд: головний біль – у 60% випадків, слабкість – 51%, безсоння – 32%, загальмованість – у 34% хворих. На погіршення пам'яті скаржились 51% пацієнтів, порушення мовлення – 21%, різке обмеження об'єму активних рухів – 15%. Найбільша кількість скарг припала на астеноневротичний синдром у вигляді слабкості, втомлюваності, загальмованості, забудькуватості, порушення сну – 28%. Вегетативні порушення, а саме: затерплість пальців, серцебиття, тремтіння, пітливість, задишка, колючі болі у серці визначені у 24% осіб. Частота обмеження об'єму активних рухів, насильних рухів голови у загальній структурі становили 14%, а кохлеовестибулярні порушення у вигляді запаморочення, хиткості ходи – 6%. Частота більювого синдрому, що включає церебральні, м'язово-суглобові та вісцеральні болі, становила 16%. Окремо варто відзначити, що в 13% пацієнтів спостерігались скарги, що характеризують психоорганічний синдром у вигляді жахів, галюцинацій, різкого погіршення пам'яті.

Об'єктивна неврологічна симптоматика проявлялась у вигляді менінгеальних симптомів: ригідності потиличних м'язів, позитивних симптомів Брудзинського у 2% пацієнтів. Осередкові ураження ЦНС виявлено в 55% випадків, з яких 20% є проявами пірамідної недостатності у вигляді парезів, порушення чутливості, ураження лицьового нерва (асиметрії носо-губних складок, девіації язика, парезу мимічної мускулатури, порушення мовлення (дизартрії). Екстрапірамідні симптоми, частота яких у загальній структурі становила 17%, представлені гіперкінезами голови, вираженим тремором рук, ністагмом, атаксією. Стовбурові і окорухові симптоми виявляли в 10% випадків у вигляді птозу, диплопії, страбізму, порушення конвергенції. Частота психоорганічного синдрому

становила 14%, він проявлявся у вигляді різкого зниження пам'яті, дезорієнтації, агресивності та жахів, галюцинацій, інтелектуально-мнестичних розладів.

П.В. Городничев та співавт. (2012) виявили клінічні особливості НС в даний час. Частота різних клінічних проявів при ранньому і пізньому НС відображена в табл. 1, 2.

У більшості пацієнтів з раннім НС (78,4%) спостерігали прояви вторинного сифілісу на шкірі і слизових оболонках, найчастішим з яких була алопеція (52,9%). Найпоширеніша форма ураження нервової системи при ранньому НС – базальний менінгіт (56,9%) з переважним ураженням зорового (II пара), окоорухового (III пара) і вестибуло-кохлеарного нервів (VIII пара). МВС з розвитком інсультів нині частіше зустрічається як варіант розвитку пізнього НС (34,2 проти 3,9% при ранньому НС).

Форми ураження нервової системи, що переважають при пізньому НС, – прогресуючий параліч (34,2%) і МВС (34,2%). Найпоширенішими клінічними проявами пізніх форм захворювання є когнітивні порушення (39,5%), розлади емоційно-вольової сфери (28,9%) і порушення пам'яті (23,7%). Прояви, що вважаються «класичними», такі як галюцинації та симптом Аргайла Робертсона, трапляються нині досить рідко (7,9 і 15,8% відповідно). Було виявлено, що у 47,4% пацієнтів з піз-

нім НС в анамнезі є дані про лікування з приводу ранніх форм сифілісу. Більшість з них раніше отримували дурантні пеніциліни (біцилін). Терміни давності проведеної терапії становили від 2 до 15 років. Значна частина таких пацієнтів отримували лікування в шкірно-венерологічних диспансерах, але під клініко-серологічним контролем надалі не перебували.

Даний факт ще раз свідчить про можливість розвитку НС у хворих, які отримували, здавалося би, повноцінне лікування відповідно до діючих інструкцій. Чому ж на практиці не завжди таке лікування виявляється адекватним? Частково тому, що терапія ранніх форм сифілісу проводиться за методиками, що не забезпечують проникнення пеніциліну в СМР. Іншою причиною може бути відсутність клініко-серологічного контролю. Часто лікарі приватних медичних центрів взагалі не інформовані про необхідність такого контролю.

Лабораторна діагностика НС

Різноманітність суб'єктивних і об'єктивних симптомів ураження нервової системи у хворих на сифіліс може розглядатися як НС, однак остаточний діагноз

Таблиця 1. Частота клінічних проявів при ранніх формах НС, n=51 (Городничев П.В. та співавт., 2012, Vestn Dermatol Venerol 2012; 6: 20–25)

Симптоми	Кількість спостережень	
	Абс.	%
Клінічні прояви на шкірі та слизових оболонках:	40	78,4
Алопеція	27	52,9
Симптом Пінкуса	6	11,8
Лейкодерма	6	11,8
Розеолезний сифілід тулуба	21	41,2
Папулезний сифілід тулуба	16	31,4
Долонно-підшовні папули	10	19,6
Широкі кондиломи аногенітальної ділянки	1	2,0
Сифілітична ангіна	3	5,9
Сифілітичний ларингіт	5	9,8
Клінічні прояви базального менінгіту:	29	56,9
Нейросенсорна туговухість (VIII пара ЧМН*)	11	21,6
Нейроретиніт (II пара ЧМН)	10	19,6
Симптом Аргайла Робертсона (III пара ЧМН)	6	11,8
Ізольована анізокорія (III пара ЧМН)	3	5,9
Птоз лівої повіки (III пара ЧМН)	1	2,0
Неврит лицьового нерва (VII пара ЧМН)	1	2,0
Головний біль, запаморочення	16	31,4
Клінічні прояви гострого менінгіту:	4	7,8
Головний біль, запаморочення, нудота, блювання	4	7,8
Слабкість, порушення сну	1	2,0
Клінічні прояви МВС:	2	3,9
Ішемічний інсульт з розвитком геміпарезу	1	2,0
Субарахноїдальний крововилив	1	2,0
Ранній асимптомний менінгіт	16	31,4

Примітка: *ЧМН – черепно-мозкові нерви.

Таблиця 2. Частота клінічних проявів при пізніх формах НС, n=38 (Городничев П.В. та співавт., 2012, Vestn Dermatol Venerol 2012; 6: 20–25)

Симптоми	Кількість спостережень	
	Абс.	%
Клінічні прояви МВС:	13	34,2
Ішемічний інсульт з розвитком паралічів і парезів	11	28,9
Помірні когнітивні розлади	4	10,5
Порушення мови, дизартрія	4	10,5
Неврит лицьового нерва (VII пара ЧМН*)	2	5,3
Нейро- і хоріоретиніт (II пара ЧМН)	2	5,3
Симптом Аргайла Робертсона (III пара ЧМН)	1	2,6
Нейросенсорна туговухість (VIII пара ЧМН)	1	2,6
Головний біль, запаморочення	5	13,2
Клінічні прояви прогресивного паралічу:	13	34,2
Виражені когнітивні розлади	7	18,4
Помірні когнітивні розлади	4	10,5
Емоційно-вольові розлади	11	28,9
Порушення пам'яті	9	23,7
Галюциаторний синдром	3	7,9
Епілептичні напади	2	5,3
Нейроретиніт (II пара ЧМН)	3	7,9
Часткова атрофія зорового нерва (II пара ЧМН)	2	5,3
Симптом Аргайла Робертсона (III пара ЧМН)	3	7,9
Головний біль, запаморочення	6	15,8
Клінічні прояви спинної сухотки:	3	7,9
Слабкість в ногах, порушення ходи	3	7,9
Симптом Аргайла Робертсона (III пара ЧМН)	2	5,3
Гума головного мозку	1	2,6
Пізній асимптомний менінгіт	8	21,1

Примітка: *ЧМН – черепно-мозкові нерви.

може бути встановлений після проведення дослідження СМР. На початку ХХ ст. в результаті зусиль багатьох учених з'ясувалася роль СМР, яка продукується в головному мозку і відображає цитохімічні та біологічні властивості ЦНС. До теперішнього часу важливі діагностичне значення має **вивчення кількісного та якісного складу клітинних елементів, а також визначення загальної кількості білка в СМР**. Патологічні зміни запального характеру полягають у підвищеній кількості клітин – плеоцитозі та підвищенні рівня білка в результаті порушення обмінних процесів у ЦНС, а також внаслідок розпаду нервової тканини. Кількість білка виявляється особливо високою у разі порушення циркуляції СМР за наявності гум головного і спинного мозку. При сифілітичних менінгітах кількість білка збільшується за рахунок запальних процесів, що відбуваються в мозкових оболонках, і підвищеної проникності судин головного мозку. Збільшення вмісту білка супроводжує деструктивні процеси нервової тканини при паренхіматозних формах НС.

У нормі СМР містить до 5–8 клітин в мм³, білка – до 0,46 г/л. У протоколах CDC (Centers for Disease Control and Prevention); Центр з контролю та профілактики захворювань) з ведення хворих на інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ; 2010), нормальним вважається кількість лейкоцитів у СМР менше 5 в 1 мм³. В Європейському керівництві (European Guideline on the Management of Syphilis, 2008) нормальною вважається кількість клітин у СМР від 5 до 10 в 1 мм³.

Проте, клінічні методи лабораторного дослідження (цитологічне дослідження і визначення кількості білка) є важливими для діагностики НС, але не підтверджують специфічність ураження. Тому велике значення надається **імунологічним методам дослідження СМР**. Нині за кордоном стандартним **нетрепонемним тестом** для дослідження СМР у хворих на НС є VDRL (Venereal Disease Research Laboratory). Показана можливість використання тесту швидких плазмових реактивів (RPR) для діагностики НС (Castro R., et al., 2008). Специфічність VDRL і RPR, за даними зарубіжних дослідників, становить 98–99%, чутливість – 55–75% (Marra S.M., et al., 2012). В Росії та Україні для дослідження СМР при діагностиці НС досі використовуються нетрепонемний тест – реакція зв'язування комплементу (РЗК). Позитивні результати РЗК зі зразками СМР при ранніх формах НС варіюють від 60 до 100%, при пізніх формах – від 15 до 50% (Сазонова Л.В., Шапошников О.К., 1991; Яковлев Н.А., Дубенский В.В., 2004). Порівняльне вивчення діагностичної значимості різних імунологічних тестів у хворих на НС показало більш високі результати для реакції мікропреципітації у порівнянні з РЗК (Фриго Н.В. і др., 2011). У зв'язку з невисокою чутливістю нетрепонемних тестів при діагностиці НС широко використовуються різні **трепонемні тести**.

Нині в Україні для лабораторної діагностики сифілісу, включаючи НС, дозволені і виконуються:

- МРП – мікрореакція преципітації з кардіоліпіновим антигеном;
- КСР – комплекс серологічних реакцій на сифіліс;
- РІФ – реакція імунофлуоресценції у наступних модифікаціях: РІФ-абс, РІФ-ц, РІФ-200, РІФ

з капілярною кров'ю з пальця (антиген-патогенна бліда трепонема штаму Нікольса);

- РІТ (РІБТ) – реакція іммобілізації блідих трепонем (антиген-патогенна бліда трепонема штаму Нікольса);
- РІПА – реакція пасивної гемаглютинації (антиген – з культуральних або патогенних блідих трепонем);
- ІФА – імуноферментний аналіз (антиген – з культуральних або патогенних блідих трепонем).

У нашій країні для виявлення специфічних змін у СМР найчастіше застосовують наступні тести: визначення загального вмісту білка, підрахунок формених елементів, РВ з трьома розведеннями і РІФ-ц.

Основні труднощі у вирішенні питання про наявність специфічного ураження нервової системи виникають при трактуванні результатів специфічних імунологічних досліджень крові і СМР. Різні дані щодо чутливості і специфічності методів лабораторної діагностики НС значно ускладнюють коректну оцінку ступеня пошкодження нервової тканини. Приблизно в 50% пацієнтів у СМР виявляли трепонемоспецифічні ІgМ-антитіла. За даними Ю.А. Новикова та співавт. (2012), значення титрів ІgМ-антитіл варіювали від 1:4 до 1:128. Майже в усіх хворих на МНС визначалися трепонемоспецифічні ІgG, при цьому їх титри коливалися від 1:8 до 1:256 (рис. 5).

У західних країнах для дослідження СМР використовують **РІФ** з абсорбцією (РІФ-абс; IUSTI: 2008 European Guidelines), у Росії для діагностики сифілісу застосовують РІФ з цільним ліквором (РІФц; Приказ Минздрава РФ № 87 от 26.05.2001). Чутливість РІФ варіює від 82 до 94%. У цілому значення даної реакції в діагностиці НС оцінюється досить високо.

Позитивні результати РІФ при дослідженні СМР не обов'язково можуть бути пов'язані з НС, оскільки можуть бути наслідком проникнення сироваткових антитіл в СМР при підвищенні проникності гематоенцефалічного бар'єру, а також при попаданні в СМР крові під час проведення люмбальних пункцій. Проте негативні результати РІФ з СМР виключають НС.

Ще одним трепонемним тестом, який застосовують для дослідження СМР з метою діагностики як ранніх, так і пізніх форм НС, є **РІПА** (Luger A.F., et al., 2000; Tholance Y., et al., 2008). Методом РІПА з рекомбінантними антигенами *T. pallidum* визначають в основному

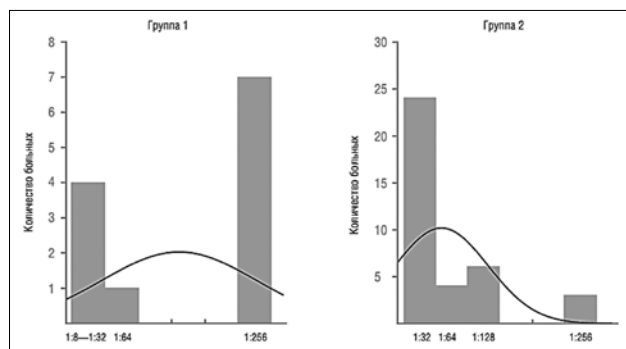


Рис. 5. Титри ІgG у СМР у пацієнтів з активним (група 1) та асимптомним (група 2) НС (Новиков Ю.А. і співавт., 2012, Vestn. Dermatol. Venerol. 2012; 6: 43–47)

антитіла до рекомбінантного білка TmpA і ліпопротеїну з молекулярною масою 17 кД. Проведено дослідження для визначення інтралюмбальної продукції специфічних IgG до *T. pallidum* з використанням РПГА, а саме оцінено значимість індексу РПГА (Schmidt B.L., Van Voorst Vader P.C., 2004). В Україні існують нормативні документи, що регламентують застосування РПГА для дослідження СМР. Методичні рекомендації «Застосування реакції пасивної гемаглютинації (РПГА) для діагностики сифілісу» (2008) дають можливість використовувати РПГА для діагностики НС.

Таким чином, РПГА включено в проект стандарту діагностики НС (рис. 6, 7).

Можливість застосування ІФА для діагностики НС обговорювалась багатьма авторами (Lee J.B., et al., 1992; Киселева Г.А., 2003). Діагностична ефективність ІФА при дослідженні СМР варіює в межах 92–100% залежно від форми НС. При дослідженні методом ІФА з рекомбінантними антигенами визначають антитіла переважно до антигену 17 кДа (Сбойчаков В.Б. и др., 2002). За даними деяких авторів, позитивні результати РІБТ з СМР з великою ймовірністю свідчать про сифілітичне ураження ЦНС, але негативні результати не виключають наявності НС, що пояснюється низькою концентрацією імобілізинів в СМР. Останніми роками застосування РІБТ обмежене, зважаючи на необхідність утримання виварію, труднощі проведення реакції та обліку результатів. За кордоном РІБТ використовують лише з науково-дослідною метою.

Одним із сучасних методів дослідження, спрямованих на одночасне диференційоване визначення антитіл до кількох антигенів блідої трепонеми, є метод **імуноблотингу** (рис. 8). Кількість публікацій, присвячених дослідженню СМР методом імуноблотингу, обмежена. Відзначено позитивний результат дослідження СМР за допомогою зазначеного методу в дітей з симптомами вродженого сифілісу, у пацієнтів з МВС, пізнім прихованим сифілісом (Kotnik V., et al., 2007). Імуноблотинг може бути корисний для виявлення асимптомного НС. В ході досліджень, проведених у Росії, було встановлено можливість використання імуноблотингу при діагностиці різних форм НС. При цьому в СМР хворих на НС незалежно від наявності або відсутності клінічних проявів і давності зараження найчастіше виявляють антитіла до антигенів Tr17 і Tr47 (Новиков А.И., и др., 2012). Нині в Росії дослідження СМР методом імуноблотингу

рекомендовано для діагностики в основному асимптомного НС (Кубанова А.А., 2012). Також показана можливість використання **полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР)** для виявлення нуклеїнових кислот блідої трепонеми в СМР для діагностики НС. Однак чутливість ПЛР з СМР виявилася низькою, і метод не знайшов широкого практичного застосування (García P., et al., 2011).

В зарубіжних публікаціях велика увага приділяється питанням **лабораторної діагностики НС у осіб з сучасною ВІЛ-інфекцією**.

Сифілітичне ураження нервової системи у ВІЛ-інфікованих, хворих на сифіліс, частіше спостерігається в пацієнтів, у яких рівень CD4 Т-лімфоцитів у сироватці крові менше 350 клітин в 1 мл та результати нетрепонемних тестів (RPR) різкопозитивні у розведенні 1:32 і більше.

Крім стандартних методів дослідження СМР у ВІЛ-інфікованих проводять дослідження, спрямовані на підвищення ефективності діагностики НС з використанням хемокінів, що контролюють міграцію імунних клітин (Marra C.M., et al., 2010).

Підвищення рівня cXcL13 (chemokine ligand) – групи запальних хемокінів в СМР хворих на сифіліс – може свідчити про наявність запальних процесів у ЦНС, що особливо інформативно при діагностиці асимптомного НС. Виявлені також зміни в СМР хворих на НС у вигляді підвищення рівня цитокінів: фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкінів (ІЛ)-16 і -17, що може характеризувати автоімунну спрямованість процесів дегенерації в нервовій системі (Новиков Ю.А. и др., 2012). Були продемонстровані відмінності концентрації ФНП- α в крові та СМР пацієнтів з НС з маніфестним і асимптомним його перебігом, що відображає ступінь пошкодження гематоенцефалічного бар'єру. Підвищення рівня ІЛ-6 в СМР при НС свідчить про автоімунне антитілоутворення та відображає активність дегенеративно-дистрофічних змін у нервовій системі. Підвищення локальної секреції цитокіну ІЛ-17 свідчить про його участь в імунній відповіді у пацієнтів з НС. Він індукує експресію різних прозапальних цитокінів (ІЛ-1, -6, -8, ФНП- α) і обтяжує перебіг патологічного процесу при специфічному запаленні. Цілкові ймовірно, що локальна гіперпродукція ІЛ-17 в СМР може виявитися важливою ланкою в механізмах розвитку патології нервової системи при НС.



Рис. 6. РПГА



Рис. 7. Затвердження РПГА МОЗ та НАМН України для діагностики сифілісу

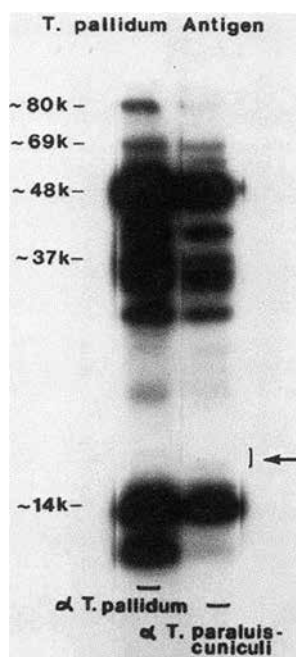


Рис. 8. Імуноблотинг до антигенів *T. pallidum* і кролячої трепонеми (*T. paraluis-cuniculi*). Спостерігається різниця імунної відповіді на ці близькі представники роду трепонем

У низці діагностично складних випадків традиційний клініко-неврологічний аналіз доводить доповнювати *інструментальними методами дослідження нервової системи*. У клінічній практиці використовують як рутинні (реографія, електроенцефалографія), так і сучасні високоінформативні дослідження нейровізуалізації. Оскільки сучасний НС – це переважно МВС, як додаткові методи дослідження найчастіше використовують ультразвукову доплерографію, транскраніальну доплерографію (ТКДГ), кон'юнктивальні методи статичної нейровізуалізації, комп'ютерну томографію (КТ; рис. 9, 10), магнітно-резонансну томографію (МРТ).

Нині застосовують сучасні високоінформативні

радіоізотопні методи отримання тривимірних зображень – однофотонну емісійну КТ і позитронну емісійну томографію, які проводять переважно у крупних наукових і клінічних установах з дослідницькою метою (Данисламов Г.Г., 1992; Красицкий И.И. и др., 1998; Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л., 2005; Menon V., et al., 1997; Low A., et al., 1999; Brisset M., et al., 2011; Jeong Y.M., et al., 2009). ТКДГ застосовується для дослідження лінійних швидкостей кровотоку в магістральних артеріях голови в процесі динамічного спостереження за пацієнтом. Останнім часом цей метод з успіхом використовують для вивчення відтоку крові по яремних венах і хребтних венозних сплетіннях.

Виявлення неадекватного венозного відтоку має велике значення для розуміння механізмів формування МВС, особливо на ранніх стадіях патологічного процесу (Бурыкин Г.Н. и др., 2006; Одинак О.М., Никоненко М.В., 2001).

ТКДГ заснований на ефекті Доплера, суть його полягає в тому, що ультразвуковий сигнал, який надсилається, при відбитті від формених елементів крові, що рухаються, зазнає зсуву, причому величина цього зсуву прямопропорційна швидкості кровотоку. За допомогою ТКДГ можна досліджувати кровотік в артеріях, що формують Вілізієве коло, а також у інтракраніальних відділах сонних, хребтних і основної артерій. При цьому можливе отримання інформації не лише про стан фонового кровообігу у великих внутрішньочерепних артеріях, але і про зміну їх реактивності при вдиханні 5% CO₂ або введенні вазоактивних препаратів (таких як ацезоламід і нітрогліцерин), що має безпосереднє відношення до гемодинамічного резерву (Куперберг Е.Б., 1997).

В.І. Прохоренков та ін. (1997) досліджували стан церебрального кровотоку у хворих на сифіліс методом ТКДГ. Було виявлено, що через 3–4 міс після інфікування відбувається залучення до патологічного процесу мозкових артерій. Це проявляється достовірним зниженням кровотоку, підвищенням периферійного опору мікроциркуляції. За даними Т.В. Назаренко (2005), при дослідженні мозкового кровообігу у хворих на ранні форми сифілісу було виявлено значне зниження реактивності мозкових судин при проведенні гіпер- і гіпокапнічних проб, яке свідчить про зменшення церебрального гемодинамічного резерву, що сприяє розвитку гіпоксії головного мозку. Автор вважає, що це свідчить про наявність у пацієнтів з ранніми формами сифілісу специфічних процесів у стінках судин головного мозку за типом васкуліту.

За даними О.М. Одинак (1999) та М.В. Родикова (2009), при обстеженні хворих на НС методом ультразвукової доплерографії зміни проявлялися у вигляді прискорення потоків, варіабельності тонуусу і зростання периферійного опору, як у спокої, так і на тлі функціональних вентиляційних навантажень. А.Х. Казієвим (2010) були проведені аналогічні дослідження у хворих на НС і встановлено, що порушення церебральної гемодинаміки мали однотипний характер у вигляді ангіодистонічних і структурних уражень і залежали від тривалості захворювання. Найбільш виражені зміни виявляли в осіб з пізніми проявами НС при синдромі розсіяної неврологічної симптоматики і осередкового ураження головного мозку.

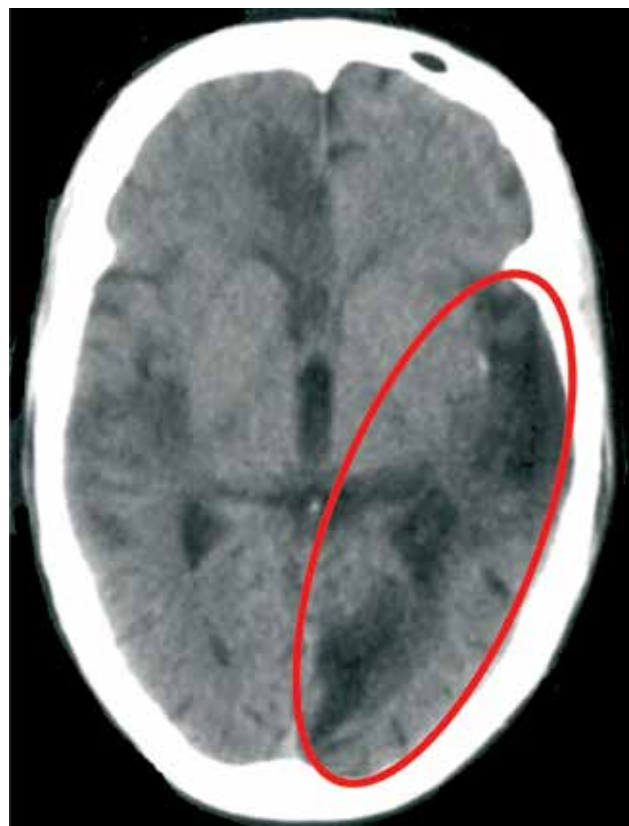


Рис. 9. КТ головного мозку 43-річного ВІЛ-інфікованого пацієнта з геміпарезом.

Титр RPR в сироватці – 1:256, в СМР VDRL був позитивним, білок – 1,57 г/л, лімфоцити – 14 мл⁻¹. Інсульт в лакунарній зоні, неоднорідність менінгеальної оболонки (Timmermans M. and Carr J., 2004)

Отже, серед ендогенних і екзогенних чинників, що визначають формування і клінічний перебіг НС, а як наслідок – і прогноз захворювання, особливе місце посідає судинний фактор.

Дослідження мікроциркуляції доповнює проведення за допомогою *ультразвукових методів* оцінку стану церебрального кровотоку. Для дослідження мікроциркуляції інформативним методом є *кон'юнктивальна біомікроскопія з фотокаліброметрією* магістральних артеріол і спряжених венул. Інформативність даного методу для оцінки стану мікросудин головного мозку та його оболонки забезпечується завдяки багаторазово доведеним в експерименті схожості в будові і функціонуванні мікросудин головного мозку та ока.

Останніми роками в діагностиці НС набули поширення методи нейровізуалізації, засновані на комп'ютерній технології отримання зображення мозку. У теперішній час *КТ* широко застосовують у клінічній практиці при дослідженні хворих на МВС. При розвитку інсульту *КТ* дає змогу чітко відрізнити геморагії (ділянки підвищеної щільності білого кольору) від інфарктів мозку (ділянки зниженої щільності темного кольору), причому вогнища крововиливів виявляють вже в перші години після інсульту, а інфаркти – не раніше ніж через 6–8 год, зазвичай до кінця першої доби. У 12–23% пацієнтів із МВС *КТ* виявляє дрібні ішемічні вогнища (1–1,5 см), що відповідають клінічним симптомам, або клінічно «німі» (Красицкий И.И. и др., 1998).

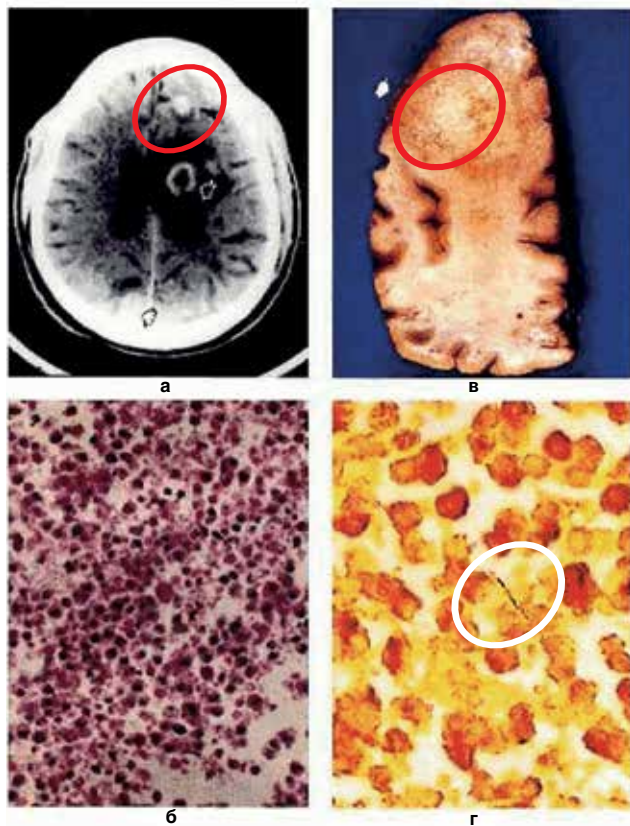


Рис. 10. Рентгенологічні, анатомічні і гістологічні ознаки гуми головного мозку (Horowitz H.W., et al., 1994;

а – *КТ* виявляє в горизонтальній площині щільне ураження;
б – на секції в корональній частині головного мозку в зоні лівої тім'яно-потиличної частки спостерігається сифілітична гума в дорсальній частині; в – запальний інфільтрат в зоні сифілітичної гуми (фарбування гематоксилином/еозином, x27);
г – *T. pallidum* під імерсійною олією (фарбування за модифікованим методом Steiner, x850)

Використання *MPT* обумовлене труднощами діагностики, пов'язаними з неспецифічністю симптоматики ураження нервової системи як при ранніх, так і при пізніх стадіях сифілісу (Деев А.С. и др., 2002; Штульман Д.Р. и др. 1999). Можливість отримання зображень у трьох взаємно перпендикулярних площинах із застосуванням різних імпульсних послідовностей визначила основні переваги цього методу. Проте зміни, що виявляють за допомогою згаданого методу, різноманітні і характеризуються мімікрією (Smith M.M. et al., 2008).

А.В. Самцов та ін. (2006) систематизували зміни, що були виявлені при *MPT* у хворих на НС, і **виділили 4 *MPT*-синдроми сифілітичного ураження ЦНС:**

- синдром осередкового ураження головного мозку, який характеризується наявністю множинних дрібних вогнищ зміни інтенсивності *MP*-сигналу, що локалізуються в супра- і паравентрикулярних відділах мозку;
- синдром гідроцефалії, котрий також є неспецифічним, на *MP*-томограмах він характеризується збільшенням розмірів шлуночкової системи і субарахноїдальних просторів різного ступеня вираженості;
- синдром специфічного спондиліту і епідуриту;
- синдром поперекового мієліту, що характеризується наявністю осередкового ураження спинного мозку.

MPT дає змогу отримати реконструйовані зображення мозку, тому результати цього методу дослідження можуть мати важливе значення, наприклад, при визначенні патогенетичних механізмів ішемічних уражень мозку з урахуванням локалізації, розмірів, форми і кількості інфарктів. Проте, в перші години гострої церебральної ішемії (відразу після появи гострої неврологічної симптоматики) *MPT*, як і *КТ*, недостатньо інформативна. В цілому, вогнища ішемії в головному і спинному мозку за допомогою *MPT* виявляють достовірно частіше, ніж при *КТ*. Обидві методики є інформативними для верифікації атрофічних процесів у мозку і виключення об'ємних внутрішньочерепних процесів (пухлина, гематома та ін.).

Сучасне лікування хворих на НС

Незважаючи на значні успіхи в лікуванні НС, досягнуті після впровадження в широку практику антибіотиків, загальноприйнятої схеми терапії різних форм специфічних уражень нервової системи при сифілісі до теперішнього часу не існує.

На сьогодні пеніцилін є єдиним випробуваним препаратом для лікування НС (Перламутров Ю.Н. и др., 2007; Завьялов А.И., Бакулев А.Л., 2000; Паркер Р. и др., 2004). Проте, його оптимальне дозування, спосіб введення і тривалість лікування остаточно не встановлені.

Встановлено, що застосування пеніциліну в низьких дозах не забезпечує досягнення трепонеоміцидної концентрації в ЦНС і не запобігає залученню в процес речовини головного та спинного мозку, тому для забезпечення загибелі трепонем і зупинення прогресування захворювання рекомендується проводити лікування високими дозами водорозчинного пеніциліну, що вводиться внутрішньом'язово або внутрішньовенно.

При цьому в *СМР* створюється концентрація препарату, що значно перевищує мінімальну трепонеоміцидну,

і спостерігається її санація (Spiegel D.R., Qureshi N., 2010). Також може бути ефективним доксицилін, при застосуванні якого створюється відносно висока концентрація препарату в ЦНС (Kang-Birken S.L. et al., 2010; Shann S., Wilson J., 2003).

Якщо при ранніх (мезенхімних) формах НС ефективність протисифілітичного лікування є виключно високою, то специфічна терапія пізніх (паренхіматозних) форм захворювання представляє великі труднощі, обумовлені їх якісною особливістю і резистентністю. Так, при прогресуючому паралічі і табетичній атрофії зорових нервів нерациональне призначення специфічних засобів може спричинити негативну дію і спровокувати катастрофічне погіршення перебігу захворювання з безповоротними наслідками (Охоцимская С.А. и др., 1998; Friedrich F., et al., 2009; Srinivasan K., 2009).

Визначальну роль у терапії НС відіграє проникнення специфічних засобів, зокрема антибіотиків, у СМР.

Цей процес є дуже складним, а його механізм не до кінця вивчений. Проникненню лікарських препаратів у СМР перешкоджає гематоенцефалічний бар'єр, який представлений епітелієм судинного сплетення шлуночків і бар'єром між кров'ю і тканиною головного мозку, що складається зі стінок капілярів і навколишніх шарів гліальних клітин. Бар'єр кров–СМР є високорезистентним до проникнення чужорідних речовин (Toth V., et al., 2011). У «Керівництві з лікування захворювань, що передаються статевим шляхом», виданому у 2010 р. у США (Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010, MMWR 2010 / 59(RR12)), рекомендуються наступні схеми лікування НС:

- водорозчинний кристалічний пеніцилін у дозі 24 млн од. щодня, по 4 млн од. внутрішньовенно кожні 4 год протягом 14 днів; не дивлячись на те, що ця схема потребує перебування пацієнта в стаціонарі, вона визнається найкращою при МНС;
- прокаїн пеніцилін 2,4 млн од. внутрішньом'язово щодня плюс пробенецид 500 мг перорально 4 рази на добу; обидва препарати – протягом 14 днів.

Після лікування НС рекомендується повторювати дослідження СМР кожні 6 міс до нормалізації кількості клітин. Якщо кількість клітин у СМР не зменшується упродовж 6 міс або якщо показники СМР повністю не нормалізуються упродовж 2 років, необхідно розглянути питання про проведення повторного курсу лікування.

Згідно з «Інструкцією з лікування і профілактики сифілісу», яка є обов'язковою до застосування в усіх медичних установах венерологічного профілю в Росії, питання про місце госпіталізації пацієнтів з раннім НС визначається під час спільної консультації невропатолога і дерматовенеролога на підставі тяжкості ураження. Лікування хворих на ранній НС проводиться шляхом внутрішньовенного краплинного введення натрієвої солі бензилпеніциліну в дозі 10 млн од. 2 рази на добу протягом 14 днів або внутрішньовенного струминного введення по 2–4 млн од. 6 разів на добу (добова доза 12–24 млн од.) протягом 14 днів. Лікування хворих на пізній НС проводиться за допомогою тих самих методик, які рекомендовані для лікування раннього НС. Відмінність полягає у проведенні двох курсів лікування замість одного з подальшим контролем СМР через 6 міс. За відсутності санації СМР проводиться ще один курс лікування. При прогресуючому паралічі

і спинній сухотці найкращий ефект терапії, як правило, полягає у відсутності прогресування захворювання (Парфенов В.А. и др., 2003; Калашникова Л.А. и др., 2001; Ретюнський К.Ю. и др., 2009; Kohler C.G. et al., 2000).

Висновки

Таким чином, ґрунтуючись на аналізі літературних даних щодо сучасного перебігу НС, можливості методів діагностики, а також виходячи з аналізу існуючих нормативно-методичних баз діагностики сифілісу і НС в Росії та країнах Європи і відсутності таких в Україні, можна зробити певні висновки. Особливість алгоритму діагностики НС полягає, з одного боку, в повному орієнтуванні на результати дослідження СМР з метою встановлення специфічного ураження нервової системи, а з іншого – у спрямованості на досягнення максимальної об'єктивізації даних про стан хворого шляхом проведення трудомістких клініко-неврологічних, інструментальних і лабораторних досліджень з метою встановлення клінічної форми захворювання. Проте, встановлення достовірного остаточного діагнозу є дуже складним і, на думку низки авторів, можливим у 30–50% випадків. До того ж, в Україні відсутня нормативна база з тактики ведення і надання медичної допомоги хворим на НС. Отже, вказані обставини зумовлюють необхідність вдосконалення діагностики НС.

Таким чином, нині в Україні і за кордоном епідеміологічна ситуація щодо НС характеризується збільшенням числа випадків, що є віддаленими наслідками епідемії сифілісу 1990-х років. Формування нових випадків НС відбувається переважно за рахунок прихованих, як пізніх, так і неуточнених, форм сифілітичної інфекції, які в даний час мають тенденцію до почастішання. Несвоєчасність виявлення уражень нервової системи може сприяти розвитку пізніх форм НС, що зумовлює необхідність удосконалення існуючих підходів до діагностики захворювання. Як за кордоном, так і в Україні для діагностики НС розроблені і можуть застосовуватись методи дослідження СМР, до яких належать клінічні дослідження (визначення вмісту білка, цитозу), а також імунологічні нетрепонемні і трепонемні тести.

У сучасному перебігу НС превалюють ранні форми, при яких відсутня специфічна неврологічна симптоматика, а в клінічній картині переважає МВС з ураженням як судин, так і оболонки головного та спинного мозку, при цьому клінічна картина може мімікрувати, імітуючи різні неврологічні і психічні захворювання. У 30% хворих на сифіліс розвивається прихований сифілітичний менінгіт, для якого характерні, з одного боку, відсутність неврологічних симптомів і, як наслідок, пізня діагностика, а з іншого – висока вірогідність переходу в МНС. Діагностика ґрунтується на дослідженні СМР, інтерпретація результатів якого супроводжується певними труднощами. Так, підвищення вмісту клітин у СМР (показник, який у допеніцилінову еру був одним з основних) у 30–40% може не спостерігатися. РВ у хворих на пізні форми сифілісу може бути негативною у 30% випадків при дослідженні крові і у 30–70% випадків – при дослідженні СМР. Сформована епідеміологічна ситуація диктує необхідність детального вивчення причин росту захворюваності на НС, а підвищення його питомої ваги з переважанням малосимптомного перебігу потребує ретельнішого підходу до діагностики даного захворювання з метою раннього виявлення та адекватного лікування цієї соціально значущої інфекції.