

***МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
НЕЙРОСИФИЛИСА***

ПРОТОКОЛЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Душанбе 2014

УДК

Издание предназначено для врачей дерматовенерологов, акушер-гинекологов, урологов и др.

Авторский коллектив: Исаева М.С.

Косимова А.М

Хомидов М.Р.

Дадабаев Р.Д.

Курбонбекова П.К

Абдухамидова З.А.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Используемые лечебно-диагностических стандартов в практической деятельности врача – одна из тенденций развития современной медицины. Стандарты призваны обеспечить высокую клиническую эффективность, безопасность лечебных и диагностических вмешательств и в то же время являются важным элементом юридической защиты врача. Данные протоколы являются основой будущих стандартов независимо от формы, в которой они будут в дальнейшем представлены. Авторский коллектив выражает надежду, что настоящее издание будет полезно для врачей практического здравоохранения и с благодарностью примет любые замечания

Профессор М.С.Исоева

Причины поражения сифилисом нервной системы многогранны, но нельзя не признать, что одной из важных причин является недостаточное предшествующее лечение сифилиса или отсутствие такового.

Деление нейросифилиса на ранние и поздние формы являются сугубо условным. Согласно существующей у дермато-венерологов классификации сифилиса, к ранним формам нейросифилиса относятся случаи поражения сифилисом нервной системы, возникшие в течение 5 лет от начала заболеваний. Однако хорошо известно, что иногда клинические формы раннего нейросифилиса обнаруживаются и после 5 лет от начала заболевания и вместе с тем встречаются случаи развития спинной сухотки и прогрессивного паралича в относительно ранние сроки.

В настоящее время невропатологи под ранним нейросифилисом подразумевают поражение мезенхимы (мезенхимный нейросифилис), т.е. поражение мозговых оболочек и сосудов, а под поздним нейросифилисом – поражение мозговой паренхимы (паренхиматозный нейросифилис). При раннем нейросифилисе преобладает мезенхимная реакция, однако паренхиматозные элементы также страдают, но вторично; при позднем нейросифилисе изменения носят воспалительно-дистрофический характер, мезенхимная же реакция отступает на второй план. Мезенхимный нейросифилис можно обнаружить впервые многие годы спустя после заражения сифилисом. Наряду с этим отмечаются случаи раннего появления паренхиматозного нейросифилиса.

Таким образом, и патологоанатомически деление нейросифилиса на ранний и поздний является также весьма условным, и это вполне понятно, ибо вся симптоматология раннего и позднего нейросифилиса составляет одну динамическую систему, где часто встречаются переходные анатомо-клинические формы, представляющие комбинацию ранних и поздних форм нейросифилиса. Это положение особенно отстаивал М.С. Маргулис своими исследованиями в области патоморфологии, этиологии и клиники сифилитических поражений нервной системы.

Классификация нейросифилиса

I. Ранний нейросифилис

Ранний нейросифилис (до 5 лет от момента заражения) называют мезенхимным, так как поражаются оболочки и сосуды мозга, преобладает мезенхимная реакция.

1. Скрытый латентный сифилитический менингит;
2. Острый генерализованный сифилитический менингит;
3. Менингоневротическая форма сифилитического менингита;
4. Сифилитическая гидроцефалия;
5. Ранний менинговаскулярный сифилис;
6. Сифилитический менингомиелит.

II. Поздний нейросифилис

Поздний нейросифилис (не ранее 6-8 лет после заражения) называют паренхиматозным в связи с поражением нейронов, нервных клеток, а также невралгии. Изменения носят воспалительно-дистрофический характер, мезенхимная реакция не выражена.

1. Поздний диффузный менинговаскулярный сифилис;
2. Сифилис сосудов мозга (васкулярный сифилис);
3. Сухотка спинного мозга (Tabes dorsalis);
4. Прогрессивный паралич (Paralysis progressive);
5. Табопаралич;
6. Гумма мозга.

Характеристика клинико-лабораторных данных при раннем нейросифилисе.

Скрытый сифилитический клинически бессимптомный менингит развивается в результате раздражения оболочек головного мозга либо непосредственно бледной трепонемой, либо продуктами её жизнедеятельности. Эта форма раннего нейросифилиса названа скрытым ранним менингитом потому, что у большинства больных клинические симптомы менингита обнаружить не удаётся. Некоторые больные могут жаловаться на головную боль («тяжёлая голова»), шум в ушах, снижение слуха и головокружение. Диагноз ставится на основании патологических изменений ликвора – от значительных до минимальных. Показателями минимальной патологии считаются белок – 0,4%, цитоз – 8 клеток в 1 мм³, глобулиновые реакции (Нонне-Апельта:++), реакция Ланге больше двух двоек и положительная реакция Вассермана.

Острый генерализованный сифилитический менингит встречается довольно редко. В процессе вовлекаются все оболочки мозга. Заболевание сопровождается усиливающейся головной болью, головокружением, шумом в ушах, рвотой (рвота не связана с приёмом пищи, «мозговая рвота»). Объективно отмечаются ригидность затылка, положительный симптом Кернига, положительный нижний симптом Брудзинского. Регистрируются патологические рефлексы Бабинского, Оппенгейма, Россоломо. Ликвор резко изменён: белок до 12%, цитоз от 200 до 1000 клеток в 1 мм³, реакции Нонне-Апельта и Панди +++++, реакция Ланге в виде паралитической или менингитической кривой.

Менингоневритическая форма сифилитического менингита (базальный менингит) характеризуется поражением отдельных участков оболочек головного мозга, чаще в области основания мозга. Клиника этого поражения складывается из симптомов менингита и неврита. Кроме головной боли и головокружения, изредка возникают тошнота и рвота. Симптомы Кернига, Брудзинского, патологические рефлексы отсутствуют. У больных отмечается лёгкий птоз, асимметрия лица, сглаженность носогубной складки, отклонение языка, опущение мягкого нёба. В ликворе патология умеренно выражена: белок до 0,6 – 0,7%, цитоз – 20-40 клеток в 1 мм³, реакция Нонне-Апельта и Панди положительные или резко положительные; реакция Ланге имеет вид менингитической кривой; реакция Вассермана в ликворе положительная или резко положительная.

Сифилитическая гидроцефалия возникает в случаях ограниченного воспалительного поражения мозговых оболочек. Заболевание проявляется нарастающей головной болью, головокружением, тошнотой, неукротимой рвотой, спутанностью сознания. Иногда присоединяются эпилептиформные припадки, нарушения речи. Характерным симптомом гидроцефалии является улучшение общего состояния больного (и прекращение головной боли) после люмбальной пункции. В ликворе определяется белково-клеточная диссоциация: много белка (1 – 2%) при небольшом количестве клеток (10 – 15 в 1 мм³); реакция Нонне-Апельта и Панди положительные; реакция Вассермана в ликворе положительная. Ранний менингovasкулярный сифилис характеризуется умеренным вовлечением в процесс мозговых оболочек. Клиническая картина при этом разнообразна: головная боль, поражение черепных нервов, нарушение чувствительности, гемипарезы, альтернирующие параличи, эпилептиформные припадки, нарушение памяти, афазия.

Сифилитический менингомиелит (воспаление мягких мозговых оболочек и специфический эндартериит спинного мозга) возникает у нелечившихся или недостаточно лечившихся больных ранним сифилисом. Заболевание возникает «внезапно», имеет довольно острое течение и приводит к параплегии нижних конечностей с глубоким нарушением трофики, снижение или потерей различных видов чувствительности, нарушением сфинктеров. Диагноз помогают установить положительные серологические реакции крови (РВ, РИТ, РИФ) и патология ликвора (РВ в нём всегда положительная).

Поздний скрытый (латентный) сифилитический менингит возникает и диагностируется через много лет после инфицирования сифилисом. Больные не предъявляют жалоб или иногда отмечают нерезкую головную боль, шум в ушах, снижение слуха и головокружение. Диагностика базируется на патологических изменениях в ликворе, где воспалительный компонент выражен незначительно. Реакция Вассермана и реакция Ланге, как правило, патологические.

Поздний диффузный менинговаскулярный сифилис характеризуется умеренным вовлечением в процесс мозговых оболочек. Больные жалуются на несильную головную боль, реже – на головокружение. Симптомы болезни часто напоминают гипертонический криз. Могут возникнуть нарушения чувствительности, парестезии, гемипарезы, эпилептиформные припадки, альтернирующие параличи, расстройства речи и памяти. Серологические реакции крови положительны в 50% больных. Возможны патологические изменения ликвора – невысокое содержание белка (до 0,6-0,7%), незначительный цитоз (до 20-30 лимфоцитов в 1мм³), слабоположительные глобулиновые реакции, реакция Вассермана отрицательная. Нелеченный менинговаскулярный сифилис может трансформироваться в спинную сухотку.

Сифилис сосудов мозга (васкулярный сифилис) характеризуется вовлечением в процесс только сосудов мозга. Ликвор не изменяется в связи с отсутствием явлений менингита и поражения серого вещества мозга. Стандартные серологические реакции крови в 60-70% случаев отрицательные, что затрудняет диагностику. При диагностике следует учитывать относительную доброкачественность в начальном периоде заболевания, периодичность течения, «разбросанность» симптомов, положительные классические серологические реакции крови у 30-40% больных и, как правило, положительные РИТ и РИФ. Имеются неврологические расстройства (моно-, геми- и диплегии, гемипарезы, параличи, афазии, нарушения чувствительности, патологические рефлексы). Могут возникнуть различные расстройства психической сферы, эпилептические припадки по типу джексоновской эпилепсии или общих судорог.

Сухотка спинного мозга (Tabes dorsalis), спинная сухотка, табес. При спинной сухотке поражение локализуется в задних корешках, задних столбах и оболочках спинного мозга. Клинические симптомы:

- боли стреляющие, кинжальные, сверлящие и рвущие;
- парестезии – чувство опоясывания, сжатия, сдавления на определённых уровнях туловища; чувство онемения, «ползания мурашек», покалывание в ногах;
- расстройство мочеиспускания, дефекации и появление импотенции;
- парезы черепных нервов и как результат – птоз, косоглазие, девиация языка, асимметрия лица;
- зрачковые расстройства – анизокория (изменение формы и величины зрачков), миоз (сужение зрачков), мидриаз (расширение зрачков), патогномичный симптом Аргайлла Робертсона (отсутствие реакции зрачков на свет или очень вялая реакция);
- костно-воздушная диссоциация (костная проводимость снижается, воздушная проводимость не изменяется);
- расстройство координации (атаксия) – появление характерной атаксической походки: больной сначала становится на пятки, затем на всю стопу;
- пошатывание в позе Ромберга; нарушения при пальценосовой и пяточно-коленной пробах;

- расстройства глубокого мышечно-суставного чувства;
- отсутствие коленных и ахилловых рефлексов;
- нарушение трофики, ходовая гиперестезия в области спины, болевая гиперестезия в области груди.

Стандартные серологические реакции у 25-50% больных спинной сухоткой отрицательные. РИТ положительна более чем в 95% случаев. У 50% больных спинной сухоткой спинномозговая жидкость находится в пределах нормы. При патологических изменениях в ней отмечаются незначительное увеличение количества белка (до 0,45-0,55%), повышение числа лимфоцитов (20-30 в 1 мм³), положительные глобулиновые реакции (+++ или ++++) и реакция Вассермана; реакция Ланге имеет характер паралитической кривой.

Прогрессивный паралич (*Paralysis progressiva*) проявляется через 20-40 лет после заражения у недостаточно или вообще нелечившихся по поводу сифилиса. В основе развития прогрессивного паралича лежит поражение вещества большого мозга, чаще в области коры передней доли, возникающее в связи с воспалительными изменениями капилляров мозга. В острый период заболевания отмечаются полный распад личности, деградация, прогрессирующее слабоумие, различные формы бреда, галлюцинации, кахексия.

В фазе законченного развития процесса различают 4 формы прогрессивного паралича: дементная; экспансивная; ажитированная; депрессия.

При дементной форме больной теряет интерес к окружающему, быстро наступает апатия, оцепенение и прогрессирующее слабоумие. Экспансивная форма характеризуется эйфорией, бредом величия (мегаломания), психомоторной активностью с постепенным распадом психики. У больных ажитированной формой преобладает возбуждение и склонность к разрушительным поступкам. Для депрессивной формы характерны подавленность, тревога, ипохондрический бред.

Клиническая картина прогрессивного паралича складывается из нарушений психической сферы, различных неврологических симптомов и данных лабораторного обследования.

К ранним психическим симптомам относятся следующие:

- изменение личности – вспыльчивость, прожорливость, эйфория или вялость, плаксивость, необоснованное благодушие;
- нарушение памяти – её снижение на ближайшие события при сохранении на отдаленные;
- нарушение счёта – связано с нарушением психики, страдает логика счёта;
- нарушение письма – больной пропускает буквы, слоги, слова;
- нарушение речи – быстрая скороговорка или, наоборот, замедленная речь; дизартрия – «спотыкание» на слогах.

К неврологическим симптомам относятся зрачковые расстройства, симптом Аргайлла Робертсона (в 12-20% случаев), нарушения чувствительности и двигательной сферы, эпилептиформные припадки, анизорефлексия (разница в рефлексах на обеих половинах тела).

Заболевание подтверждается положительными серологическими реакциями (в 95-97% случаев), положительными РИТ и РИФ (в 90-94% случаев) и изменение спинномозговой жидкости (в 100% случаев) – реакция Ланге даёт характерную паралитическую кривую.

При наличии у больного симптомов прогрессивного паралича и спинной сухотки ставится диагноз табопаралича.

Гумма головного или спинного мозга встречается редко. Обычно она локализуется на выпуклой поверхности или в области основания полушарий большого мозга. Неврологическая картина характеризуется очаговой симптоматикой в сочетании с головной болью и повышением внутричерепного давления. При гумме спинного мозга могут развиваться симптомы полного его поперечного поражения. В спинномозговой жидкости отмечаются белково-клеточная диссоциация (повышенное содержание белка при низком уровне лимфоцитов), положительные реакции Вассермана, РИТ и РИФ. Кроме того, РИТ и РИФ положительны в сыворотке крови.

Профилактикой поздних форм нейросифилиса является полноценное лечение ранних форм сифилиса, а также исследование спинномозговой жидкости при снятии больных с учёта. Спинномозговую жидкость необходимо исследовать у всех больных с клинически выраженными симптомами нейросифилиса с целью диагностики и для определения качества лечения.

Спектр обязательных диагностических мероприятий

- РСК или РМП в количественной постановке;
- РИФ или РПГА, ИФА, РИБТ;
- определение антител к ВИЧ, вирусам гепатита В и С;
- положительные серологические реакции с ликвором: РСК с кардиолипидным и трепонемным антигенами, РИФ с цельным ликвором.
- исследование глазного дна, консультация окулиста;
- консультация невропатолога

Характеристика лечебных мероприятий

Госпитализацию больных ранним и поздним нейросифилисом определяют при совместной консультации дерматовенеролога и невропатолога на основании тяжести и локализации поражения.

Рекомендуемые лечебные мероприятия при раннем нейросифилисе

Методика №1 – стационарно

бензилпенициллин

10-12 млн ЕД в/в капельно 2 раза в сутки в течение 14 дней. Разовую дозу антибиотика разводят в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно в течение 1,5-2 ч. Растворы используются сразу после приготовления.

Методика №2 – стационарно

бензилпенициллин

2-4 млн ЕД в/в струйно 6 раз в сутки в течение 14 дней (суточная доза 12-24 млн ЕД в зависимости от тяжести поражения). Разовую дозу бензилпенициллина разводят в 10 мл физиологического раствора натрия хлорида и вводят медленно (в течение 3-5 мин) в локтевую вену.

Альтернативная схема

цефтриаксон

1,0-4,0 г в сутки в/м или в/в (дозу и путь введения определяют по тяжести состояния). Длительность терапии составляет 14 дней, кратность инъекций – 1-2 раза в сутки.

Подготовительное и симптоматическое лечение нейросифилиса назначают после консультации дерматовенеролога, невропатолога и окулиста. Через 6 мес после окончания лечения проводят контрольное исследование ликвора и при необходимости курс лечения повторяют.

Рекомендуемые лечебные мероприятия при позднем нейросифилисе

Лечение больных поздним нейросифилисом (прогрессивным параличом, спинной сухоткой) проводится по тем же методикам, которые рекомендованы для лечения больных ранним нейросифилисом. Различие состоит в проведении 2 курсов лечения вместо одного, с последующим ликворологическим контролем через 6 месяцев. При отсутствии санации ликвора проводится еще один курс лечения.

Использование преднизолона в начале терапии показано у больных прогрессивным параличом, у которых может происходить обострение психотической симптоматики на фоне лечения.

Отдельного внимания заслуживает методика лечения по поводу гумм головного или спинного мозга. При этой патологии применение преднизолона параллельно с пенициллинотерапией показано в течение всего первого курса лечения (2 недели); оно улучшает эффект лечения. Лечение преднизолоном может на несколько дней предшествовать началу пенициллинотерапии, что способствует регрессу клинических симптомов заболевания.

Своевременное выявление и адекватное лечение гумм головного и спинного мозга может приводить к полному излечению (необходим контроль ликвора и МРТ). Прогрессивный паралич и спинная сухотка наиболее резистентны к терапии. Как правило, наилучший эффект состоит в отсутствии прогрессирования заболевания.

Альтернативные (резервные) методы лечения сифилиса.

При непереносимости препаратов бензилпенициллина применяются так называемые препараты резерва.

Одним из предпочтительных препаратов резерва является доксициклин, который применяют по 0,1 × 2 раза в день. Продолжительность превентивного лечения – 10 дней, лечение первичного сифилиса – 15 дней, вторичного и скрытого раннего – 30 дней.

Тетрациклин применяют в суточной дозе 2,0 (по 0,5 × 4 раза в сутки). Следует обратить внимание на соблюдение равных интервалов между приемами препарата (6 часов). Длительность лечения такая же, как и при применении доксициклина.

При лечении доксициклином и тетрациклином в летнее время больным следует избегать длительного облучения прямыми солнечными лучами ввиду возможного проявления фотосенсибилизирующего побочного действия. Не рекомендуется назначать препараты тетрациклиновой группы при лечении детей до 8 лет, так как эти препараты взаимодействуют с костной тканью.

Для беременных, в связи с противопоказанием к применению препаратов тетрациклинового ряда, рекомендуется назначение эритромицина в тех же суточных и разовых дозах и с той же длительностью курсов, как и тетрациклин. Поскольку эритромицин не проникает через плаценту, ребенка после рождения необходимо пролечить пенициллином.

Могут быть применены полусинтетические пенициллины – оксациллин или ампициллин. Эти препараты вводят внутримышечно по 1 млн ЕД на инъекцию (доза разводится в 5-6 мл дистиллированной воды) 4 раза в сутки. Длительность превентивного лечения – 10 дней, лечения больных первичным сифилисом – 14 дней, вторичным и скрытым ранним – 28 дней.

Из препаратов цефалоспоринового ряда рекомендуется цефалоспорин 3-го поколения – цефтриаксон (роцефин). Препарат хорошо проникает в органы, ткани и жидкости организма, в частности – в спинномозговую. Обладает высокой трепонемоцидной активностью. Следует учесть, однако, что опыт лечения больных сифилисом цефтриаксоном к настоящему времени

ограничен. Ниже следующие рекомендации по его применению сделаны на основании немногочисленных зарубежных литературных и собственных данных.

Цефтриаксон назначают при превентивном лечении по 0,25 г ежедневно №5, при первичном сифилисе по 0,25 г ежедневно №10, при вторичном и раннем скрытом сифилисе по 0,5 г ежедневно, №10. Для больных поздним скрытым и нейросифилисом рекомендуется ежедневная доза препарата 1,0-2,0 г, вводимая в одну инъекцию, в течение 14 дней. В тяжелых случаях (сифилитический менингоэнцефалит, острый генерализованный менингит) возможно внутривенное применение препарата и увеличение суточной дозы по 4,0 г.

Азитромицин следует рекомендовать лишь при непереносимости всех остальных резервных антибиотиков. Под строгим клинико-серологическим контролем. При ранних формах сифилиса суточная доза препарата составляет 0,5 г (на один прием), а длительность лечения – 10 дней.