

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Темников Дмитрий Вадимович

**Клинические формы и эпидемиологический профиль
нейросифилиса в Ростовской области**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Гомберг Михаил Александрович

Ростов-на-Дону – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. НЕЙРОСИФИЛИС. ПАТОГЕНЕЗ. ДИАГНОСТИКА. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)..... | 16 |
| 1.1. Патогенез нейросифилиса..... | 16 |
| 1.2. Современные методы лабораторной диагностики сифилиса | 23 |
| 1.3. Диагностика нейросифилиса | 27 |
| 1.4. Клиника нейросифилиса в современных условиях | 30 |
| 1.5. Эпидемиология сифилиса и нейросифилиса в России..... | 35 |
| 1.6. Эпидемиология сифилиса и нейросифилиса за рубежом | 37 |
| ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ | 45 |
| 2.1. Программа исследований..... | 45 |
| 2.2. Объект исследования..... | 45 |
| 2.3. Материалы и объем исследований | 46 |
| 2.3.1. Методология клинических исследований | 49 |
| 2.3.2. Методология анализа результатов эпидемиологических исследований | 52 |
| ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ | 58 |
| 3.1. Изучение клинических особенностей и контингентов лиц с повышенным риском развития нейросифилиса в Ростовской области..... | 58 |
| 3.1.1. Характеристика пациентов с нейросифилисом в Ростовской области. Классификация нейросифилиса по МКБ-10. Клинические особенности заболевания | 58 |
| 3.1.2. Анализ качества лечения сифилиса, предшествовавшего установлению диагноза нейросифилиса, и обстоятельств выявления заболевания | 73 |
| 3.1.3. Анализ общеизвестных факторов риска развития сифилиса и нейросифилиса в Ростовской области | 77 |
| 3.1.4. Структура сопутствующих хронических заболеваний | 78 |
| 3.2. Нейросифилис и его место в структуре заболеваемости различными формами сифилиса в Ростовской области..... | 89 |
| 3.2.1. Доля и ранговое значение нейросифилиса в структуре заболеваемости сифилисом в Ростовской области | 89 |

| | |
|---|-----|
| 3.2.2. Экстраполяционный прогноз заболеваемости нейросифилисом и всеми формами сифилиса в Ростовской области..... | 98 |
| 3.2.3. Взаимосвязь между заболеваемостью нейросифилисом и другими формами сифилиса в Ростовской области..... | 103 |
| 3.2.4. Сравнительная оценка среднего многолетнего уровня заболеваемости различными формами сифилиса в Ростовской области..... | 110 |
| 3.2.5. Оценка эпидемиологического риска заболеваемости сифилисом в Ростовской области | 120 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 132 |
| ВЫВОДЫ..... | 148 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 150 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ | 151 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 153 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработки темы исследования

Нейросифилис (НС) – тяжелая форма сифилитической инфекции, вызываемой *Treponema pallidum*, поражающая центральную и периферическую нервную систему, нередко приводящая к инвалидизации, а иногда и к смерти пациентов.

В Российской Федерации констатирован существенный рост заболеваемости нейросифилисом (в 2013 г. по сравнению с 2003 г. — в 10 раз, с 2012 г. — в 2 раза), что вызывает необходимость усиления эпидемиологического контроля и широкого внедрения в практику современных высокочувствительных и специфичных методов исследований для диагностики сифилиса [1].

Другие авторы отмечают также существенное увеличение заболеваемости НС как у нас в стране [2], так и за рубежом [3]. Существенное увеличение количества больных НС, тяжелое и упорное его течение, неблагоприятный исход заболевания обусловили внимание к этой проблеме многих исследователей [1, 3, 4].

До настоящего времени единого мнения о причинах развития НС не существует. Решающее значение придается нескольким факторам: особенностям вирулентности возбудителя [5], изменениям бледной трепонемы в организме хозяина [6], преобразованиям генома, особенностям иммунного и цитокинового статуса пациентов [7].

Ряд исследователей полагает, что в формировании НС большую роль играют обстоятельства социально-экономического и медико-социального характера. К ним относят такие факторы, как алкоголизм пациентов с сифилисом и употребление ими психоактивных веществ, ведение асоциального образа жизни, позднее выявление заболевания, некачественное лечение, в том числе проводимое в нелегитимных медицинских организациях, с применением препаратов, не проникающих через гематоэнцефалический барьер [8]. Особое внимание уделяется

ко-инфицированности вирусом иммунодефицита человека, нередко отягощающим клиническое течение сифилиса [9].

В литературе имеются отдельные публикации, посвященные современному течению нейросифилиса [10, 11, 12]. При этом в некоторых случаях изменения в клинической симптоматике слабо выражены или не определяются вовсе. И лишь только специфические изменения в ликворе указывают на наличие люэтического процесса [13]. В других клинических вариантах течения этого заболевания многие исследователи не находят отличие последних в сравнении с таковыми в доантибиотиковую эру (гемипарезы, параличи и даже спинная сухотка) [14]. В некоторых случаях обращается внимание на превалирование у пациентов поражений глаз и нарушения слуха [15,16]. Таким образом, мнения исследователей в отношении особенностей клинического течения НС на современном этапе являются противоречивыми. Чрезвычайно редкими являются работы, посвященные изучению особенностей клиники НС на отдельных географических территориях [17].

В литературе имеются исследования, посвященные эпидемиологии сифилитической инфекции и НС, в частности. Наиболее показательны работы авторов из Австралии и Китая, показавшие в этих странах рост заболеваемости как сифилисом в целом, так и НС в течение последнего десятилетия [18, 19]. Российские работы также указывают на резкий рост поздних форм сифилиса, в том числе НС [1, 2]. Однако в большинстве случаев публикации, касающиеся эпидемиологии сифилиса, отражают лишь показатели абсолютной или относительной (на 100 тыс. населения) заболеваемости сифилисом и, как правило, не содержат глубокого анализа проблем эпидемиологии сифилиса и НС, либо проводятся на небольших выборках больных, что снижает их значимость. Кроме того, в этих публикациях не определена доля и ранговое значение НС в структуре заболеваемости сифилисом, а также взаимосвязь заболеваемости НС с другими формами сифилиса. В изученных работах не используются инструменты эпидемиологического анализа, в том числе математические модели, позволяющие оценить динамику заболеваемости и строить экстраполяционные прогнозы заболеваемости.

Единичными являются работы, исследующие корреляционные связи между различными формами сифилиса [20], отсутствуют публикации, посвященные оценке эпидемиологического риска развития НС. Это дает основание полагать, что изучение данной проблемы на примере крупного региона РФ, каким является Ростовская область, может позволить провести анализ эпидемиологических закономерностей роста заболеваемости НС, а также факторов риска, влияющих на его развитие.

Цель исследования

Изучение клинико-эпидемиологических особенностей нейросифилиса в Ростовской области.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинического течения нейросифилиса и контингенты лиц с повышенным риском развития нейросифилиса среди населения Ростовской области.

2. Установить долю и ранговое значение нейросифилиса в структуре общей заболеваемости сифилисом в Ростовской области.

3. Используя метод адаптивного нелинейного трендового анализа, оценить особенности многолетней динамики заболеваемости нейросифилисом в Ростовской области и создать среднесрочный экстраполяционный прогноз заболеваемости.

4. Выявить взаимосвязь между заболеваемостью нейросифилисом и другими формами сифилиса на основании результатов корреляционно-регрессионного анализа.

5. Определить территории Ростовской области, наиболее неблагоприятные по выявлению нейросифилиса, и территории с высоким эпидемиологическим риском развития нейросифилиса с целью оптимизации организационных

и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития НС.

Научная новизна исследования

В ходе выполнения работы:

- впервые среди населения Ростовской области установлены преобладающие формы и наиболее часто встречающиеся клинические признаки нейросифилиса;
- впервые на территории Ростовской области определен контингент пациентов, имеющих повышенный риск развития сифилитического поражения нервной системы;
- впервые обоснована необходимость обязательного клинико-серологического обследования на сифилис на амбулаторном этапе больных неврологического, психиатрического и кардиологического профиля в Ростовской области с целью раннего выявления у них нейросифилиса;
- впервые определены доля и ранговое значение нейросифилиса в структуре заболеваемости сифилисом на территории Ростовской области;
- впервые с использованием методов математического анализа выявлена взаимосвязь между заболеваемостью нейросифилисом и другими формами сифилиса в Ростовской области;
- впервые на основании создания математической модели динамики заболеваемости нейросифилисом построен среднесрочный прогноз заболеваемости этой формой сифилиса на территории Ростовской области;
- впервые в Ростовской области выявлены проблемные территории, наиболее неблагоприятные по выявлению нейросифилиса, и территории с высоким эпидемиологическим риском развития нейросифилиса с целью оптимизации лечебно-профилактических и организационных мероприятий, направленных на предупреждение развития нейросифилиса.

Теоретическая и практическая значимость работы

В Ростовской области впервые на большом клиническом материале (617 больных нейросифилисом) изучены особенности течения и клинические признаки НС. Установлено, что нейросифилис в Ростовской области представлен в основном поздними манифестными формами ($92,71 \pm 2,06\%$), клинически проявляющимися подостро протекающим сифилитическим менингитом ($48,25 \pm 4,11\%$) и менингovasкулярными поражениями ($51,57 \pm 4,11\%$) с преобладанием офтальмологической симптоматики ($93,71 \pm 2,0\%$), нарушений со стороны вегетативной нервной системы ($78,85 \pm 3,36\%$) и когнитивных нарушений ($38,64 \pm 4,0\%$).

Определены контингенты лиц с повышенным риском развития нейросифилиса, к которым относятся пациенты, перенесшие в прошлом сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний или скрытый поздний ($91,26\%$ пациентов), трудоспособного возраста (30–59 лет – 77%), ведущие в основном моногамную половую жизнь ($61,43\%$); а также пациенты психиатрического, неврологического и кардиологического профиля ($59,96\%$), недостаточно обследованные на сифилис на амбулаторном этапе, что вызывает необходимость принятия срочных мер по раннему выявлению нейросифилиса среди вышеобозначенных лиц.

На примере Ростовской области выявлены закономерности развития эпидемического процесса при сифилисе, заключающиеся в существенном увеличении доли НС и возрастании его рангового значения по мере снижения общей заболеваемости сифилисом (2013–2017 гг.: доля нейросифилиса в структуре заболеваемости сифилисом – $18,20 \pm 1,19\%$, третье ранговое место).

На основании результатов корреляционного анализа между уровнем НС и других форм сифилитической инфекции в Ростовской области установлено, что основными клиническими формами сифилиса, предшествующими развитию нейросифилиса, являются сифилис поздний скрытый и сифилис скрытый,

неуточненный как ранний или поздний (высокозначимая прямая нелинейная и линейная достоверная связь; $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно).

Созданная на основе применения математических методов анализа модель динамики заболеваемости нейросифилисом в Ростовской области позволяет прогнозировать ее уровень в краткосрочной перспективе, что имеет важное практическое значение для планирования организационных и лечебно-профилактических мероприятий с целью предупреждения распространения нейросифилиса.

В Ростовской области определены проблемные территории, в которых работа по выявлению нейросифилиса проводилась на недостаточном уровне, что привело к повышению роста заболеваемости. Также определены территории с высоким эпидемиологическим риском развития нейросифилиса. Полученные данные позволяют обосновать необходимость усиления профилактических мероприятий по выявлению нейросифилиса на данных территориях.

Методология и методы

В соответствии с определенными задачами программа исследований включала следующие основные направления:

- изучение клинических особенностей нейросифилиса среди населения Ростовской области;
- определение структуры сопутствующих хронических заболеваний у больных НС;
- исследование качества лечения сифилиса, предшествующего развитию НС;
- оценку влияния общепризнанных факторов риска развития НС;
- изучение эпидемиологических особенностей заболеваемости нейросифилисом и другими формами сифилиса методами ретроспективного (оценка уровня, структуры, динамики и пространственной характеристики) и проспективного (среднесрочное экстраполяционное прогнозирование) эпидемиологического анализа;

- изучение корреляционных соотношений между различными клиническими формами сифилиса и нейросифилисом.

Предметом исследований являлась заболеваемость населения Ростовской области нейросифилисом.

В качестве источников информации были использованы:

- а) специализированный регистр, охватывающий период 1999–2017 годов, содержит базу данных о 617 больных нейросифилисом, поставленных на диспансерный учет в Государственном бюджетном учреждении Ростовской области «Кожно-венерологический диспансер»; база данных сформирована на основе сведений историй болезни и содержит: паспортные данные; анамнез жизни и заболевания, включая сведения о потенциальных факторах риска ЗППП, сопутствующей патологии; применявшиеся методы и результаты лабораторной диагностики и лечения сифилиса и нейросифилиса; данные о динамике и осложнениях заболевания;
- б) категоризованные сведения из статистических отчетных форм по административным территориям Ростовской области за период 1999–2017 годы, содержащие данные о ЗППП, включая сифилис- всего 46 321 случай, в том числе нейросифилис – 1 157 случаев.

База выполнения исследования

Исследование выполнено в период с 2015 по 2020 год на кафедре дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Нейросифилис в Ростовской области представлен в основном поздними манифестными формами, клинически проявляющимися подостро протекающим сифилитическим менингитом и менинговаскулярными поражениями с преобладанием офтальмологической симптоматики, вегетососудистых и когнитивных нарушений.

2. Основным контингентом лиц с повышенным риском развития нейросифилиса в Ростовской области являются трудоспособные пациенты в возрасте 30–59 лет, перенесшие скрытый сифилис, неуточненный как ранний или поздний, или скрытый поздний сифилис, а также пациенты психиатрического, неврологического и кардиологического профиля, недостаточно обследованные на сифилис на амбулаторном этапе, что вызывает необходимость принятия срочных мер по раннему выявлению нейросифилиса среди вышеобозначенных лиц.

3. Закономерности развития эпидемического процесса при сифилисе в Ростовской области заключаются в существенном увеличении доли НС и возрастании его рангового значения по мере снижения общей заболеваемости сифилисом (в 2013–2017 гг. доля нейросифилиса в структуре заболеваемости сифилисом составила $18,20 \pm 1,19\%$, ранговое место – третье). Значительная доля и высокое ранговое значение НС в структуре заболеваемости сифилисом на территории Ростовской области вызывает необходимость разработки и внедрения научно обоснованных лечебно-профилактических и организационных мероприятий по оптимизации его раннего выявления.

4. Эффективным инструментом для осуществления оптимизации организационных и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости НС, являются методы эпидемиологического анализа.

Использование таких методов позволило:

– создать математическую модель динамики заболеваемости НС и составить прогноз распространения этой формы заболевания на территории Ростовской области;

– установить достоверную корреляционную связь между заболеваемостью нейросифилисом и другими формами сифилиса, определить ведущую роль отдельных форм заболевания (скрытый поздний сифилис, сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний) в развитии нейросифилиса на территории Ростовской области;

– определить проблемные территории Ростовской области, наиболее неблагоприятные по выявлению нейросифилиса, и территории с высоким эпидемиологическим риском развития нейросифилиса.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования обоснована использованием в качестве источников литературы отечественных и зарубежных авторов, опубликованных в авторитетных научных журналах, длительным периодом наблюдения, большой выборкой больных, использованием лицензированного программного обеспечения и современных статистических методов обработки результатов. Представленные в диссертации данные в основе своей согласуются с опубликованными ранее отечественными и зарубежными работами.

Основные материалы диссертационного исследования были представлены на XII Международном форуме дерматовенерологов и косметологов – IFDC 2019, 13–15 марта 2019 года, Москва, Россия; 18-м конгрессе Европейского общества Дерматологии и психиатрии, 20–22 июня 2019 года, Гиссен, Германия; Межрегиональной научно-практической конференции «Дерматовенерология и косметология: от инновации к практике», 19–20 сентября 2019 года, Краснодар, Россия; Межрегиональной научно-практической конференции «Дерматовенерология и косметология: от инновации к практике», 12–13 ноября 2020 года, Ростов-на-Дону, Россия; 14-м Международном форуме дерматовенерологов и косметологов – IFDC 2021, 17–19 марта 2022 года, Москва, Россия; 15-м Международном форуме дерматовенерологов и косметологов – IFDC 2022, 15–17 марта 2022 года, Москва, Россия. Апробация результатов диссертационного исследования состоялась на

заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава (протокол №19 от 07.02.2023 года).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с паспортом научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки) в работе отражены результаты клинико-эпидемиологических и медико-социальных исследований больных, страдающих нейросифилисом – тяжелой формой сифилитической инфекции, нередко приводящей к инвалидности и даже смерти пациентов; изучены особенности эпидемического процесса при нейросифилисе, а также факторы риска развития нейросифилиса, влияющие на своевременность его выявления; результаты проведенных исследований направлены на поиск оптимизации лечебно-профилактических мероприятий при нейросифилисе, стремительный рост которого наблюдается как на всей территории России в целом и в Ростовской области в частности.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в практику лечебно-профилактической работы в Государственном бюджетном учреждении Ростовской области «Кожно-венерологический диспансер».

Полученные в работе результаты внедрены и используются в учебном процессе кафедры дерматовенерологии Федерального государственного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личное участие автора в выполнении исследования

Автором изучена отечественная и зарубежная литература по теме диссертации, обоснованы цель, задачи исследования, сформулированы выводы и основные

положения, выносимые на защиту; разработан дизайн исследования, определена методология работы, произведены: ретроспективный анализ историй болезни пациентов, выкипировка и анализ сведений из статистических отчетных форм по административным территориям Ростовской области за период 1999–2017 годы, статистическая обработка полученных результатов, подготовка публикаций и выступлений на конференциях.

Публикации по материалам диссертационного исследования подготовлены совместно с научным руководителем – главным научным сотрудником ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», профессором М.А. Гомбергом, главным врачом ГБУ РО «Кожно-венерологический диспансер», заведующим кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ России В.Е. Темниковым; доктором медицинских наук, профессором кафедры техносферной безопасности и химии Института нанотехнологий, электроники и приборостроения ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» Минобрнауки России Б.И. Марченко и другими.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 5 научных статей, входящих в международные базы цитирования (Scopus, Web of Science); 1 – в журналах, включенных в Перечень РУДН / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 3 публикации в иных изданиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация оформлена и изложена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11–2011 РФ на 179 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 8 рисунками и 27 таблицами. Работа состоит из введения, 3 глав, содержащих обзор литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их

обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 244 источников, их них – 104 отечественных и 140 зарубежных авторов, список используемых сокращений.

ГЛАВА 1. НЕЙРОСИФИЛИС. ПАТОГЕНЕЗ. ДИАГНОСТИКА. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Нейросифилис (НС) – тяжелая форма сифилитической инфекции, вызванной *Treponema pallidum*, поражающая центральную и периферическую нервную систему, нередко приводящая к инвалидизации, а иногда и к смерти пациентов.

В последние годы в ряде стран мира и, в особенности в России, наблюдается существенное увеличение количества больных НС [1, 2, 3].

Известно, что НС является продуктом эволюции других форм сифилиса и чаще проявляется на поздних стадиях его развития заболевания. Однако на сегодняшний день патогенез НС окончательно не установлен. По данным литературы, *Treponema pallidum* может проникнуть в центральную нервную систему на любой стадии сифилиса, однако нет единого мнения о сроках и причинах развития НС [4].

В литературе описаны критерии диагностики НС [21, 22], которые не носят универсального характера, в разных странах мира они отличаются.

Несмотря на большое количество исследований по развитию эпидемиологического процесса при НС, до настоящего времени не разработаны методики использования эпидемиологических инструментов для оценки заболеваемости НС и возможного влияния на показатели заболеваемости и эпидемиологический процесс при НС в целом.

В данном литературном обзоре мы поставили задачу осветить вышеперечисленные проблемы.

1.1. Патогенез нейросифилиса

Ключевой процесс, лежащий в основе развития нейросифилиса, – эволюция возбудителя сифилиса *Treponema pallidum*, направленная на ускользание от иммунного ответа, индуцированного перенесенной инфекцией.

В настоящее время основополагающие процессы эволюции возбудителя заболевания раскрыты недостаточно; неизвестно точно, когда и как *Treponema pallidum* видоизменяется в организме пациента, какие иммунные механизмы участвуют в формировании адаптивного иммунитета, чем обусловлена способность *Treponema pallidum* к длительной персистенции и развитию нейроинфекции. В настоящем обзоре рассматриваются последние достижения науки в понимании молекулярных механизмов развития нейросифилиса, что будет способствовать совершенствованию диагностики, улучшению контроля над этим заболеванием и повышению эффективности лечения.

В настоящее время хорошо изучена ультраструктура *Treponema pallidum*, которая является весьма сложно устроенным спиралевидным микроорганизмом, имеющим многослойную (трехслойную поверхностную и трехслойную цитоплазматическую) мембрану, глубокий слой фибрилл, цитоплазму с рядом включений, нуклеотид, содержащий ДНК, мезосомы [23, 24]. Выявлены четкие характеристики генома этого микроорганизма, установлены вероятные генетические детерминанты, обуславливающие заразительность *Treponema pallidum*. Не вызывает сомнений, что под влиянием ряда факторов (сыворотка пациентов с Lues, антибиотики) она может трансформироваться в L-формы, полимембранные фагосомы, цисты. Такие метаморфозы приводят к формированию резистентности возбудителя к губительному воздействию противомикробных лекарств и другим неблагоприятным воздействиям (высыхание, нагревание, УФ-облучение и пр.). Кроме того, вышеназванные изменения могут быть основанием для длительного, а также скрытого течения болезни, формированию рецидивов и устойчивости к лекарственным препаратам. Для цист свойственен потенциал проявлять антигенные свойства и быть причиной положительных серологических реакций. Число цист существенно возрастает в процессе развития заболевания и достигает своего наибольшего значения при вторичном сифилисе [25]. Для L-форм характерны потенциальные возможности к репродукции и превращению в обычные *Treponema pallidum*.

Устойчивость этих образований к антибиотикам, по-видимому, может способствовать формированию у больных серорецидивов и серорезистентности. Кроме того, следует обратить внимание на имеющиеся фильтрующиеся формы бледной трепонемы, их лабораторная детекция существующими общепринятыми методами невозможна, но они не менее заразительны, чем обычные трепонемы [26]. Общеизвестным является наличие у бледной трепонемы вариабальных антигенных детерминант, которые располагаются во внешней оболочке. Известны антигены полисахаридного, белкового и липидного характера [26, 27].

Первая полная геномная последовательность *T. pallidum* была определена в 1998 году [28]. *T. pallidum* содержит 1 138 006 пар оснований и 1041 рамку считывания, имеет небольшой геном и использует пути биосинтеза хозяина для поддержания собственных метаболических процессов [29]. На протяжении последних нескольких годов были изучены геномные последовательности двенадцати трепонемных патогенов [30–39]. Анализ геномов показал, что различия между отдельными трепонемными штаммами очень тонкие, отличающиеся менее чем на 2 % у различных штаммов [40]. Устойчивость *Treponema pallidum* к воздействию различных факторов иммунной системы организма обеспечивается полиморфизмом генов кодирующих синтез белков её оболочки. Даже выявлены гены, позволяющие синтезировать белки – мишени для склеивающих антител. Штаммы *T. pallidum*, выделенные от инфицированных лиц, состоят из смешанной популяции организмов, несущих различные *tprK*-аллели [41–43]. *TprK* относится к 12-членному семейству генов *tpr* и является единственным из генов *tpr*, которые, по мнению R.E. La Fond et al. [44–46], являются гетерогенными в пределах одного штамма *T. pallidum*. Последовательность *tprK* гетерогенна в семи различных переменных (*V*) областях. Изучение иммунного ответа на *tprK*, который, по мнению авторов, является наружным мембранным белком (*tprK* 92 кДа), показало, что инфекция, обусловленная *T. pallidum*, индуцирует продукцию антител против *V*-областей, тогда как активность Т-лимфоцитов сосредоточена на константных областях [47], что может послужить причиной для *T. pallidum* не

связываться с опсонизирующими антителами в силу гетерогенности и противостоять фагоцитозу макрофагами [44].

Возникновение гетерогенности генома (в том числе точечных мутаций, инсерций или делеций, а также увеличения или потери генетических элементов, таких как плазмиды или фаги) в пределах штаммов является общим для многих патогенных бактерий [48–51]. Это явление наблюдается при развитии инфекционного заболевания [52–58]. Гетерогенные штаммы *T. pallidum* могут способствовать иммунному уклонению [56] и/или представлять собой адаптивные изменения в динамике инфекции [59]. Идентификация гетерогенных штаммов у больного является важным этапом в понимании путей передачи возбудителя заболевания и исследования его распространения и механизмов иммунной защиты [60, 61].

При сифилисе установлена некая зависимость между вариантами течения заболевания и генетическими маркерами [62]. Выявлен существенно больший риск заразиться *Lues* у лиц с локусами HLA-антигеном A1, A7, B8, чем у таковых с B17 (заболевают в 4 раза реже) [63]. Преобладание гаплотипов A10B15, A10B35, A11B35, A11B15 указывает на благоприятный прогноз заболевания и негативацию серологических реакций, в то время как наличие генотипа A2B7 HLA-системы прогнозирует высокий риск развития серорезистентности.

Treponema pallidum характеризуется уникальным свойством инвазировать во многие органы и ткани. В монографии А.М. Лукьянова [64] представлен анализ данных зарубежных исследователей, установивших экспериментальным путем, прямую зависимость течения инфекционного заболевания от штамма *T. pallidum*: от длительной персистенции в спинномозговой жидкости до полной элиминации. Бледные трепонемы могут распространяться по организму хозяина как гематогенным, так и периневральным путем, причем гематогенный путь распространения на начальных стадиях заболевания является преимущественным [65]. Близкий антигенный состав *T. pallidum* и сосудистых оболочек предопределяет фиксацию бледных трепонем в периваскулярных пространствах, просвете сосудов и межтканевых щелях, которые затем за короткий промежуток

времени распространяются по лимфатическим капиллярам в периневральную зону периферических нервов и спинномозговых корешков.

При развитии нейросифилиса наиболее важным фактором проникновения возбудителя является гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Повышение проницаемости ГЭБ вследствие повреждения эндотоксинами, биологически активными субстанциями, выделяющимися при воспалении, способствует проникновению бледных трепонем из крови в структуры мозга [65], усиливая активацию молекул адгезии макрофагами [66]. Не подлежит сомнению, что существенной частью иммунного ответа при борьбе с инфекционными агентами и *Treponema pallidum*, в частности, является фагоцитоз. При этом такой процесс может быть эффективным лишь в завершённом виде. В случае заражения сифилисом фагоцитоз бывает незавершённым [25, 63, 65]. Кроме нейтрофилов и макрофагов фагоцитоз ещё происходит и в иных клеточных системах (макрофаги, эндотелий, лимфоциты, швановские клетки и др.) и также носит незавершённый характер [25, 67-69].

Таким образом, при незавершённом фагоцитозе после апоптоза клеток *Treponema pallidum* проникают в межклеточное пространство, окруженными мембраной фагосомы, которая становится защитным барьером от губительного воздействия антибиотиков. Бледная трепонема при этом может локализоваться не только в фагосомах, но и в других органелах клеток. Иногда, как следствие внутриклеточного размножения этого микроорганизма, образуются многотрепонемные фагосомы. Именно с вышеперечисленными факторами можно объяснить развитие явления серорезистентности [65].

Наибольшую опасность, по мнению ряда авторов представляет лимфоцитарный незавершённый фагоцитоз, вследствие высокой способности лимфоцитов к миграции, что ведет к распространению инфекции по всему организму пациентов, а также длительному ее персистированию [25, 65]. Повышение фагоцитарной активности нейтрофилов регистрируется при первичном серопозитивном сифилисе, [70] а при последующим прогрессировании сифилитической инфекции такая потенция выражено уменьшается [71, 72].

Макрофаги непосредственно участвуют в клеточно-опосредованном иммунитете, обладая антигенпрезентирующей функцией. Активация макрофагального звена способствует продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИФН γ , TNF α) и представлению антигена Т- и В-лимфоцитам. Интенсивность выработки цитокинов Th1 (ИЛ-2, ИФг, TNF2) и Th2 (ИЛ-6, ИЛ-10) зависит от стадии сифилиса. При первичном сифилисе преобладает секреторная активность Th1 лимфоцитов, а при более поздних формах – Th2 [73]. У больных с первичным серопозитивным сифилисом самыми активными продуцентами цитокинов являются Th1 клетки, а Th2 клетки такую способность, особенно касаясь ИЛ-10, проявляют в наименьшей степени. Сифилис поздний характеризуется, напротив, чрезмерной секреторной активностью Th2 и низкой Th1. В последние годы открыта высокая ингибиторная активность ИЛ-10 в отношении иммунокомпетентных клеток, что способствует выработке ИЛ-12 и оксида азота. Такие факторы, по-видимому, создают условия для активизации бледной трепонемы и способствуют последующему развитию болезни. У пациентов с нейросифилисом в спинномозговой жидкости увеличивается количество ИЛ-17А и ИФNg в сравнение с другими формами заболевания. При этом не наблюдается зависимости содержания ИЛ-17А в сыворотке крови и ликворе, что свидетельствует об интратекальной выработке последнего [74]. Высокое количество цитокинов в крови и ликворе оказывает отрицательное воздействие на стенки сосудов и приводит к формированию сифилитического артерита. Циркулирующие Т-лимфоциты, реагирующие на трепонемные антигены, могут быть обнаружены при позднем первичном сифилисе и пике иммунной реакции, опосредованной клетками на стадии II. Апоптоз лимфоцитов посредством Fas-опосредованного пути гибели клеток и уменьшение экспрессии V α 1-2белка преимущественно при вторичном сифилисе приводят к неполному клиренсу *Treponema pallidum*, что способствует установлению хронической инфекции [75-77]. Циркулирующие антитела к *T. pallidum* можно обнаружить вскоре после начала первичного сифилиса, и они достигают максимальных титров на вторичной стадии [78,79]. Известно, что при сифилисе происходит повышение активности гуморального звена иммунитета, что

даже в начальных стадиях заболевания не прерывает его развития [25, 70]. В наибольшей степени выработке IgM замечена при первичном серопозитивном сифилисе, в процессе течения заболевания она снижается, но ещё сохраняется у больных со вторичным свежим сифилисом [70,80]. Некоторые авторы указывают на максимальную выработку IgM у пациентов с первичным серонегативным сифилисом [81], а также повышение её при скрытых формах (давность болезни 3-6 мес.) [82, 83]. Выработка специфического IgM свидетельствует о персистенции возбудителя [25, 84, 85]. Концентрация IgG установлена в более высокой степени, чем IgM [25,86]. Они определяются в крови пациентов длительное время, даже после полноценного лечения. Самый высокий уровень IgG имеет место в случаях свежего и вторичного рецидивного сифилиса [87]. Содержание IgA при ранних формах сифилиса, по данным одних исследований, достоверно не нарушено [70, 80, 81, 88], а другие указывают на ее снижение при первичном серонегативном и серопозитивном сифилисе, повышено при вторичном свежем и вторичном рецидивном [87]. По другим данным, при ранних формах сифилиса этот показатель снижен [86]. Наиболее важным является вопрос о возможности образования специфических антитрепонемных антител в пределах центральной нервной системы. Выявление иммуноглобулинов в спинномозговой жидкости у больных сифилисом может иметь двоякое происхождение. Трудность интерпретации присутствия специфических антител обусловлена тем, что они могут иметь сывороточное происхождение. Диагностическое значение имеют только иммуноглобулины, синтезированные интратекально плазматическими клетками периваскулярных воспалительных инфильтратов в ЦНС [89, 90]. Выработка противосифилитических антител в центральной нервной системе по современным представлениям, оказывается значимым в отношении концентрации их в ликворе, в большей степени это относится к изотипам (классы M и A), которые не проникают через ГЭБ. При исследовании подклассов IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) [91] не установлено особенностей синтеза в ликворе изотипов иммуноглобулинов, кроме IgG4, концентрация которого была ниже. При обследовании больных с впервые выявленным нейросифилисом чаще отмечалась выработка трёх-шести

изотинов иммуноглобулинов, а у получавших ранее лечение по поводу других форм сифилиса – одного-двух. Наличие значимых титров специфических антител в спинномозговой жидкости больных указывает на активный воспалительный процесс в центральной нервной системе и на нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера. Следствием этого является появление в ликворе трансформированных лимфоцитов с нарушениями функциональной активности, ещё более значимому росту концентрации иммуноглобулинов [90]. Однако подобные изменения в ликворе встречаются не только при нейросифилисе [92].

Таким образом, иммунные нарушения, которые зависят от генетических факторов, цитокинового статуса, проницаемости ГЭБ, занимают центральное место в механизмах формирования клинических проявлений нейросифилиса. Кроме того, значимую роль играют особенности возбудителя, заражающая доза, а также его метаморфозы в организме хозяина. Некоторые авторы [93] особое внимание уделяют факторам риска (туберкулез, ВИЧ-инфекция, ИППП).

1.2. Современные методы лабораторной диагностики сифилиса

Для лабораторной диагностики сифилиса применяются прямые и непрямые методы. Прямые методы диагностики выявляют самого возбудителя или его генетический материал. К непрямым методам диагностики сифилиса относятся тесты, выявляющие антитела к возбудителю сифилиса в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости.

Одним из основных затруднений в лабораторной диагностике сифилиса является невозможность использования традиционного микробиологического метода – культивирование на питательных средах. В настоящее время для выявления *Treponema pallidum* используют прямые или непрямые методы диагностики. Прямые методы диагностики основаны на выявлении бледной трепонемы или её антигенов в патологическом материале из очагов поражения. Они включают в себя микроскопическое определение возбудителя сифилиса в темном поле зрения, иммуно-

гистологическое исследование и полимеразную цепную реакцию [94]. Использование прямых методов дает адекватные диагностические результаты у пациентов с манифестированными формами сифилиса, также при исследовании биотопов, ткани пуповины, плаценты, органов плода (врожденный сифилис).

В настоящее время проведение культивации *Treponema pallidum* на специфических питательных средах довольно затруднительно, что заставляет использовать альтернативные методы диагностики.

Традиционно методы диагностики Lues делятся на методы прямого обнаружения возбудителя (темнопольная микроскопия, прямая иммунофлюоресценция, ПЦР и т. д.) и непрямые (серологические) тесты на наличие антител к *Treponema pallidum*.

Прямые методы исследования, в частности, обнаружение *T. pallidum* методом темнопольной микроскопии и выявление ДНК и/или РНК *T. pallidum* с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот используются в основном для диагностики ранних форм заболевания (первичный и вторичный сифилис) с клиническими проявлениями (эрозивно-язвенные элементы), а также для подтверждения врожденного сифилиса. При этом необходимо отметить, что чувствительность темнопольной микроскопии составляет 60-80%, а полимеразной цепной реакции – почти 100% [95, 96].

Вместе с тем основными методами, применяемыми в настоящее время для диагностики Lues как в России, так и за рубежом, являются непрямые (серологические, иммунохимические) методы исследования.

Серологические тесты подразделяются на 2 группы: нетрепонемные и трепонемные тесты.

В нетрепонемных тестах (НТТ) регистрируются антитела, которые организм вырабатывает против липидов поврежденных бледной трепонемой клеток организма и, возможно, липопротеинов мембраны спирохет, поскольку используется антиген нетрепонемного происхождения (стандартизованный кардиолипидный антиген). Позитивируются НТТ через 1–2 недели после образования первичной сифиломы.

Наиболее часто используемые нетрепонемные тесты:

- реакция микропреципитации (РМП) с плазмой и инактивированной сывороткой или ее аналоги:
- RPR (РПР) – тест быстрых плазменных реагинов (Rapid Plasma Reagins), или экспресс-тест на реагины плазмы;
- VDRL – Venereal Disease Research Laboratory test – тест Исследовательской лаборатории венерических заболеваний;
- TRUST – тест с толуидиновым красным и непрогретой сывороткой (Toluidine Red Unheated Serum Test);
- USR – тест на реагины с непрогретой сывороткой (Unheated Serum Reagens).

Антилипидные антитела не являются специфическими и не вырабатываются не только на антигены *Treponema pallidum*, и, поэтому, выявление их не может служить подтверждающими сифилис тестами. Они могут быть положительными при заболеваниях или состояниях, характеризующихся массивным распадом тканей. Их чувствительность относительно не высока (70-80% – при ранних формах Lues и до 30% – при поздних). Кроме того, они могут давать ложноположительные результаты. Основная их сфера использования – массовый скрининг.

Нетрепонемные тесты используются для скрининга населения на Lues. Другое немаловажное значение данных тестов – критерий контроля излеченности больных. Отсутствие негативации реакции микропреципитации у лиц, переболевших сифилисом, в Российской Федерации является основанием для назначения дополнительного лечения.

Другая группа тестов – трепонемные тесты (ТТ). В данных тестах используются специфические трепонемные антигены. Диагноз сифилиса подтверждается положительными результатами трепонемного теста.

Наиболее часто используемые трепонемные тесты:

- ИФА – дает возможность выявить IgM, IgG, суммарные антитела к *Treponema pallidum*, характеризуется высокой чувствительностью и

специфичностью, особенно при первичном и вторичном сифилисе (98–100% и 96-100%, соответственно).

- Иммуноблоттинг может определять антитела к рекомбинантным антителам возбудителя *Lues* и, как правило, используется в сложных диагностических случаях.
- РПГА отличается высокой чувствительностью и специфичностью (специфичность 98-100%, чувствительность 76-100%). Наряду с другими трепонемными тестами является диагностически значимой при постановке диагноза скрытого сифилиса.
- РИФ используется для диагностики всех клинических форм сифилиса. Наиболее востребована при дифференцировке скрытых форм сифилиса и ложноположительных результатов. Чувствительность 96-100%, специфичность 94-100%.
- РИБТ Результаты её наиболее полезны для выявления ложноположительных серологических реакций, а также для дифференциации скрытых форм *Lues*. Поскольку трудоемка и характеризуется относительной дороговизной в последние годы используется реже.
- Простые быстрые тесты (ПБТ), или тесты «у постели больного» (point of care test), в основе которых лежит принцип иммунохроматографического (ИХГ) анализа. ПБТ не требуют сложного оборудования и электричества, отличаются быстротой и простотой постановки, могут выполняться в полевых условиях, применяются в основном для скрининга на сифилис [98]. РИФ, ИФА, иммуноблоттинг (ИБ) становятся положительными приблизительно с 3-й недели от момента заражения и ранее, РПГА – с 4-й недели и РИБТ – с 7–8-й недели.

Из-за высокой чувствительности и специфичности трепонемные тесты являются высокоинформативными для выявления антител к *Treponema pallidum*. Поэтому они являются надежным инструментом для проведения скрининговых исследований на *Lues* среди определенной категории лиц (доноры, Беременные, больные

кардиологических, психиатрических, офтальмологических, неврологических стационаров, ВИЧ-инфицированные). Используются для подтверждения положительных трепонемных тестов [24, 94].

1.3. Диагностика нейросифилиса

Основным способом постановки диагноза нейросифилиса является исследование цереброспинальной жидкости после проведения люмбальной пункции [22, 99].

В клинических рекомендациях МЗ РФ четко прописаны контингенты больных сифилисом, которым показано это исследование [24]; при сочетании сифилиса и ВИЧ-инфекции, особенно если число CD4+ Т-лимфоцитов в крови $\leq 350/\text{мм}^3$ и/или титр РМП/РПР в сыворотке 1:32 и/или пациент не получает антиретровирусную терапию; лицам со скрытыми и поздними формами инфекции; больным с проявлениями вторичного сифилиса (в частности, с лейкодермой, особенно в сочетании с алопецией); при злокачественном течении раннего сифилиса (даже при отсутствии неврологической симптоматики); при подозрении на врожденный сифилис у детей; при наличии ранних и поздних специфических поражений внутренних органов; при отсутствии негативации нетрепонемных серологических тестов у пациентов после проведения специфической терапии по поводу ранних форм сифилиса [24].

Рекомендуемые для диагностики нейросифилиса тесты подразделяются на 3 группы:

1. Цитологическое исследование и определение уровня белка. В этих тестах оценивается содержание протеина (в обычном состоянии – 0,16 – 0,45 грамм на литр) и количество лимфоцитов (в норме до 5 клеток в одном мкл). Увеличение вышеназванных показателей не специфичны для нейролюеса, но являются важным свидетельством наличия воспалительных изменений оболочек, а также собственно поверхностных и глубоких структур головного мозга.

2. Нетрепонемные тесты (РМП, РПР, VDRL). Имеется достаточно оснований полагать, что их специфичность приближается к 100%, однако их диагностическую ценность снижает низкая чувствительность.

3. Трепонемные тесты. Из-за своей высокой чувствительности являются очень важным компонентом диагностического исследования. В то же время, главным недостатком их является невысокая специфичность. Вследствие чего могут быть положительны в отсутствии поражения *Treponema pallidum* центральной нервной системы. Однако отрицательные результаты надежно исключают нейросифилис.

Проведенный анализ литературы убедительно свидетельствует, что в настоящее время не существует метода диагностики, который надежно подтвердил либо опровергнул люэтическое поражение нервной системы. В связи с этим, диагноз нейросифилис устанавливается на основании анализа различных фактов.

В настоящее время в зарубежной и отечественной литературе представлены дополнительные методы диагностики НС, по большей части находящиеся в стадии разработки. К ним относится полимеразная цепная реакция. По данным обследования 40 пациентов, этот метод имеет чувствительность 42,5%, специфичность 97%. Методом ПЦР изучают чувствительность и специфичность разных участков ДНК бледной трепонемы [100]. Также изучают значение хемокина CXCL13 для диагностики как нейросифилиса, так и нейролаймбореллиоза [101]. Приводятся работы, показывающие значение ИЛ-17 для диагностики нейросифилиса [74]. Также среди ВИЧ-отрицательных пациентов выделен фактор ингибирования миграции макрофагов как новый маркер для ликвородиагностики нейросифилиса [72].

Для подтверждения диагноза нейросифилис в идеальном случае необходимо лабораторно доказать внутриоболочечную выработку противосифилитических иммуноглобулинов. Косвенным признаком, которой являются титры трепонемных тестов, например, если РПГА положительна в титре 1:160 и менее, то можно предполагать отсутствие выработки интратекальных иммуноглобулинов, а титр 1:320 и более скорее всего указывает на образование таковых [24].

Ещё одним показателем, определяющим активность выработки оболочечных иммуноглобулинов, может служить оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера – вычисление индекса РПГА или ИГРА [24].

При трактовке результатов вычисления необходимо учитывать следующие обстоятельства. В обычных условиях альбуминовый коэффициент находится в пределах 140-400, уменьшение показателя косвенно свидетельствует о повышении проницаемости ГЭБ. При нейросифилисе этот показатель ниже 100. Однако, необходимо учитывать, что диагностическая ценность (поздние и скрытые формы) неоднозначна.

В нашей стране диагноз нейросифилис считается установленным при наличии положительных нетрепонемных тестов в спинномозговой жидкости даже при отсутствии какой-либо клинической симптоматики. Отрицательные результаты реакции микроприцепитации и других нетрепонемных тестов не исключает наличие у пациентов поражения нервной системы *Treponema pallidum*, т.к. для них характерна низкая чувствительность.

Если в ликворе не обнаружены антилипидные иммуноглобулины, на сифилитическое поражение центральной нервной системы указывают положительные трепонемные тесты. При этом в цереброспинальной жидкости должны фиксироваться признаки воспаления (содержание белка более 0,45 грамм на литр и плеocyтоз более 5 клеток в 1мкл ликвора). Наличие какой-либо клинической симптоматики в этом случае не обязательно.

Состояние гематоэнцефалического барьера при нейросифилисе допускает проникновение антитрепонемных антител в спинномозговую жидкость. Следовательно, положительные результаты трепонемных тестов при отсутствии воспалительных изменений в ликворе не дают основание для установления диагноза нейросифилис.

Очень важно учитывать такую форму НС, как асимптомный нейросифилис. Он не имеет никаких клинических проявлений, но тем не менее требует незамедлительного лечения. В качестве примера можно привести исследование, проведенное в 1953–1954 годах в Гонконге, когда были пропунктированы

1821 человек со скрытым сифилисом, которые по различным причинам не получили адекватного лечения. У 11,9% обследуемых был выявлен асимптомный нейросифилис [102].

Несвоевременное выявление поражения нервной системы, в особенности у ВИЧ-инфицированных пациентов, приводит к росту поздних форм нейросифилиса, что требует совершенствования диагностики [103]. Взаимосвязь ВИЧ и сифилиса вызывает особенный интерес, так как описание клинических случаев позволяет предположить, что у ВИЧ-инфицированных пациентов даже при отрицательных трепонемных тестах в ликворе может атипично протекать нейросифилис [104]. Также у ВИЧ-инфицированных нейросифилис протекает тяжелее и хуже поддается лечению. Это связано с поражением при ВИЧ и сифилисе одних и тех же звеньев иммунитета – CD4-лимфоцитов [105].

Для профилактики и диагностики нейросифилиса на ранних стадиях необходим комплаенс дерматовенерологов, неврологов, психиатров, терапевтов, офтальмологов [106]. Часто встречаются публикации случаев, когда нейросифилис имитировал клинику различных психических заболеваний [107, 108]. Поздние формы нейросифилиса могут вызывать острые нарушения мозгового кровообращения, что приводит к смерти пациентов [109]. Это еще раз подчеркивает необходимость его своевременной диагностики.

Немаловажным вопросом является выявляемость нейросифилиса при медосмотрах. Отмечена значительная выявляемость нейросифилиса при обследовании мигрантов [110].

1.4. Клиника нейросифилиса в современных условиях

Клинические формы нейросифилиса достаточно хорошо известны и описаны в соответствующих руководствах.

НС делят на ранний и поздний: до и после 5 лет от момента заражения. Ранние формы предполагают преимущественное поражение мезенхимы (оболочек, сосудов), поздние – паренхимы головного и спинного мозга.

Существует несколько клинических классификаций НС, но наиболее простой и логичной, по мнению профессора О.К. Лосевой [111], является классификация американского невролога Н. Merritt и соавт. [112]:

1. Асимптомный НС.
2. Менинговаскулярный НС (МВС):
 - церебральный (менингит, инсульт);
 - спинальный (менингомиелит, инсульт).
3. Паренхиматозный НС:
 - прогрессивный паралич (ПП);
 - спинная сухотка;
 - табопаралич;
 - атрофия зрительных нервов.
4. Гуммозный НС:
 - головного мозга;
 - спинного мозга.

Для скрытого нейросифилиса характерно отсутствие какой-либо неврологической, офтальмологической, отологической и психиатрической симптоматики. Диагноз устанавливается при наличии воспалительных изменений в спинномозговой жидкости в сочетании с положительными ликворологическими реакциями.

При менинговаскулярном нейросифилисе не наблюдается какой-либо характерной клинической симптоматики. Все его проявления могут встречаться и при других несифилитических поражениях центральной нервной системы. При этой форме нейросифилиса, как правило, отмечается сочетание общемозговых и очаговых симптомов из-за поражения сосудов головного мозга и мозговых оболочек. Симптоматика менинговаскулярного нейросифилиса определяется специфическим поражением мелких и крупных сосудов головного мозга, степенью очаговых расстройств (гемипарезы, инсульты, изменения черепных нервов, афазия, апраксия) [12]. Характерна также психиатрическая симптоматика (эйфория, идея величия, снижение критики, астенический синдром и пр.).

Клиническая симптоматика острого люетического конвекситального менингита складывается из рвоты, резких головных болей, спутанности сознания, гемипарезов, делирия [113]. В ряде случаев наблюдаются проявления воспаления мозговых оболочек и очаговой мозговой симптоматики. Иногда констатируются ядерные параличи черепно-мозговых нервов, судороги, когнитивные нарушения, снижение памяти и интеллекта, психозы, отсутствие критики [64]. Это дало основание расценивать комплекс таких симптомов как острый специфический менингоэнцефалит.

При сосудистом сифилисе спинного мозга у пациентов отмечаются нарушение функции сфинктеров, парезы, расстройства чувствительности. Такие патологические изменения развиваются медленно. Расположение люетического процесса преимущественно в венозной системе может способствовать скрытому течению заболевания [114-117].

Паринхиматозный (поздний) нейролюес укладывается в клинику спинной сухотки и прогрессивного паралича. Спинная сухотка (*tabes dorsalis*) возникает у больных через достаточно длительное (8-12 лет) время после начала заболевания. У мужчин *tabes dorsalis* встречается значительно чаще, чем у женщин. Нередко первыми признаками болезни являются нарушения мочеиспускания, расстройства чувствительности и трофические нарушения в конечностях. Кроме того, при *tabes dorsalis* отмечается офтальмологическая симптоматика вплоть до атрофии зрительного нерва.

Для начальных проявлений прогрессивного паралича (*paralidis progressiva*) характерны астенизация, усталость, утомляемость, слабость, потеря памяти, изменение либидо. По мере развития *paralidis progressiva* наблюдаются миоклонии, нарушение зрачковых реакций на свет, может наблюдаться синдром Аргайла Робертсона, эпилепсии. У пациентов нарушается речь, отсутствует критика к своему состоянию [12, 111, 118].

Гуммозные поражения центральной нервной системы при нейролюесе встречаются сейчас очень редко. Гумма (*gumma*) в большинстве случаев наблюдается в

основании мозга, реже – в его веществе. Симптоматика гуммозного сифилиса в основном очаговая (зависит от локализации гуммы). Кроме того, возможны общемозговые явления. Застойные нарушения в дисках зрительных нервов при исследовании глазного дна позволяют заподозрить наличие гуммы. Надо иметь в виду, что клиника гуммозного сифилиса напоминает таковую при опухолях головного мозга [12, 118].

В литературе имеются отдельные публикации, посвященные современному течению нейросифилиса [10, 11, 12]. Из приведенных в них данных можно заключить, что нейролюес в настоящее время протекает преимущественно асимптомно или клинические проявления его слабо выражены. Поставить такой диагноз можно только на основании ликворологического исследования [13]: диагностировать НС в настоящее время трудно, поскольку он претерпел патоморфоз, заключающийся в преобладании менингovasкулярных асимптомных (малосимптомных) форм и атипичных, трудно диагностируемых форм [119–120].

Другие исследователи, напротив, не находят отличий клинического течения нейросифилиса от его течения в доантибиотическую эру с развитием тяжелых осложнений в виде гемипарезов, параличей, спинной сухотки. Так, по мнению профессора О.К. Лосевой, в настоящее время НС характеризуется яркой клинической картиной, тенденция к стертому, малосимптомному варианту течения не прослеживается, и «есть основания полагать, что поздние формы НС (прогрессивный паралич, гуммы) будут встречаться чаще уже в ближайшем будущем» [14].

В довольно значительном числе работ указывается на преобладание в настоящее время у больных НС поражения органов зрения и слуха [15, 16, 121–126].

Одной из современных особенностей является сочетание НС с ВИЧ-инфекцией, которая не регистрировалась в доантибиотическую эру. Эпидемиологические исследования продемонстрировали сильную связь между вирусом иммунодефицита человека и сифилитической инфекцией.

Показано, что нейросифилис при сочетании с ВИЧ-инфекцией протекает бессимптомно у 57,8 % пациентов [127]. Отмечается, что одновременное инфицирование ВИЧ и сифилисом может привести к быстрому прогрессированию сифилиса. В частности, нейросифилис у таких больных может развиваться гораздо раньше, в течение первых 12 месяцев после заражения, и в более молодом возрасте, в особенности среди MSM. Неврологическая симптоматика при этом может проявляться острым или подострым менингитом, нарушениями функции черепных нервов и развитием васкулитов, приводящих к нарушениям мозгового кровообращения [128, 129].

Подчеркивается также, что серьезного внимания заслуживают сифилис и возможная сопутствующая ВИЧ-инфекция у пациентов с признаками поражения органов зрения и ЛОР-органов, в особенности при затруднениях в диагностике. По мнению авторов, офтальмологи и ЛОР-врачи должны знать о том, что сифилис с поражением глаз и ЛОР-органов может оказаться клиническим проявлением ВИЧ-инфекции [127, 130, 131].

Авторы подчеркивают важность профилактики сифилиса у ВИЧ-инфицированных, в особенности у лиц с дисфункцией черепных нервов или другими необъяснимыми неврологическими симптомами.

Таким образом, мнения исследователей в отношении особенностей клинического течения НС на современном этапе являются достаточно противоречивыми. Также редкими являются работы, посвященные изучению особенностей клиники НС на отдельных географических территориях, хотя при этом могут проявляться различия в клиническом течении инфекции [17, 132–134].

1.5. Эпидемиология сифилиса и нейросифилиса в России

Оценка эпидемиологической ситуации сифилиса и НС в Российской Федерации имеет некоторые отличия от эпидемиологии в других странах из-за комплекса социально-экономических потрясений, последовавших за развалом СССР.

В начале 90-х годов в России наблюдалось резкое увеличение заболеваемости сифилисом, достигшее максимума в 1997 году – 277,3 на 100 тыс. населения. В 2000-х годах наметилась тенденция по ее снижению. Такие изменения происходили в основном за счет снижения заболеваемости ранними стадиями болезни, на фоне которых отмечался рост поздних форм сифилиса. При этом в структуре заболеваемости сифилисом обращает на себя внимание рост заболеваемости нейросифилисом- увеличение с 2003 по 2013 в 10 раз [1].

Комплексный анализ заболеваемости различными формами сифилиса в Российской Федерации (2006–2016 гг.) показал рост нейросифилиса в 10 раз за исследуемый период [135]. С начала 2000-х годов многие авторы указывают на увеличение в структуре заболеваемости сифилиса поздних форм [119, 136–138], на фоне роста которой увеличивается заболеваемость НС [10, 139–145]. Помимо роста заболеваемости НС, отмечается изменение ее структуры в сторону преобладания поздних форм над ранними [146, 147]. Учитывая климатическое, демографическое и прочее разнообразие субъектов Российской Федерации, следовало ожидать наличие территориальных особенностей заболеваемости сифилисом и НС. Проанализировав данные статистического учета заболеваемости сифилисом в Московской области с 2010 по 2017 год, Н.В. Фетисова и Е.С. Снарская отметили рост поздних форм сифилиса [110]. Во втором по населенности регионе нашей страны – Ленинградской области – наблюдалось снижение заболеваемости сифилисом в целом, однако фиксировался рост его скрытых и поздних форм, в том числе и НС [20, 147]. Авторы, кроме того, провели важную работу по выявлению корреляционных связей между различными формами сифилиса. Так, например, была выявлена прямая достоверная корреляционная связь между заболеваемостью НС и ранним скрытым сифилисом [20].

В Республике Тыва (Тува) – географическом центре Азии – заболеваемость сифилисом издавна была высокой. Международной команде исследователей удалось провести первое масштабное молекулярно-генетическое типирование различных штаммов *Treponema pallidum* в России и выявить доминантные и минорные генотипы возбудителя [148].

Анализ заболеваемости НС в Омской области в период с 2008 по 2015 год показал ее значительный рост в начале исследуемого периода. Пик был достигнут в 2009 году, в последующие годы (2013–2015 гг.) было зафиксировано некоторое снижение. Также авторы указывают на преобладание в структуре заболеваемости НС асимптомных форм [149].

Изучение заболеваемости НС в Алтайском крае с 1999 по 2016 год выявило снижение заболеваемости сифилисом с одновременным увеличением в ее структуре поздних форм, в том числе позднего НС. При этом в структуре заболеваемости НС преобладали асимптомные формы. Среди манифестных форм чаще регистрировалась менинговаскулярная форма НС как предиктор цереброваскулярной патологии в трудоспособном возрасте [150].

На территории Саратовской области с 2007 по 2017 год было отмечено снижение случаев впервые зарегистрированной сифилитической инфекции. Показатели заболеваемости поздним сифилисом и НС имели тенденцию к росту. Число случаев патологии с поражением нервной системы превысило аналогичные показатели по РФ, а среди клинических форм преобладал поздний асимптомный нейросифилис [151].

В Свердловской области одним из наиболее значимых заболеваний среди инфекций, передаваемых половым путем, является сифилис. В 2016 году в г. Екатеринбурге всего было зарегистрировано 179 вновь выявленных случаев сифилиса, заболеваемость составила 12,5 на 100 тыс. населения, это было в 1,9 раза ниже, чем показатель заболеваемости Lues по Свердловской области (23,5 на 100000 населения) и составило 17,6% от числа всех больных сифилисом, зарегистрированных в Свердловской области. На фоне продолжавшегося снижения заболеваемости ранними формами сифилиса отмечался рост заболеваемости

поздними формами, удельный вес которых достиг 31,5%. Вызвала тревогу регистрация случаев нейросифилиса, удельный вес которого составил 2,8% [152].

В Новосибирске с 2013 по 2017 год наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости сифилисом, однако было отмечено увеличение поздних форм сифилиса и НС, преимущественно у мужчин в возрасте 40 лет и старше [153].

В Ставропольском крае в период с 2007 по 2016 год отмечалась тенденция к снижению заболеваемости сифилисом с 31,4 до 13,7 на 100 тыс. населения. Однако авторами был отмечен рост его поздних форм [154]. Таким образом, несмотря на наблюдаемое снижение заболеваемости Lues и вместе с тем – рост заболеваемости нейрорлюэсом, многие исследователи считают, что учет происходит в недостаточной мере, ссылаясь на особенности статистического учета различных клинических форм нейрорлюэса, недостаточное взаимодействие врачей различных профилей, а также отсутствие единой тактики дерматовенерологов, неврологов и психиатров в ведении больных с сероположительными реакциями на Lues, выявляемыми в стационарах неврологического и психиатрического профиля [146, 155–158].

При анализе работ, посвященных изучению эпидемиологии сифилиса и нейросифилиса в России, лишь в единичных работах полноценно использовались методы эпидемиологического анализа для определения значимости НС в структуре заболеваемости сифилисом. В доступной литературе нам не удалось найти работы, посвященной изучению этого процесса на территории Ростовской области.

1.6. Эпидемиология сифилиса и нейросифилиса за рубежом

Ежегодно во всем мире регистрируется около 6 миллионов новых случаев сифилиса среди людей в возрасте от 15 до 49 лет [159]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, мониторинг серовалентности сифилиса среди основных групп населения является важным индикатором прогресса в борьбе с ИППП [160]. В США в октябре 1999 г. Центр по контролю и профилактике заболеваний в сотрудничестве с федеральными государственными, местными и

неправительственные партнеры запустили Национальный план по ликвидации сифилиса. Практическая реализация этого плана показала высокое значение в эпидемиологическом плане передачу сифилиса в группе мужчин, имеющих секс с мужчинами, а также немаловажную роль ВИЧ инфекции в прогрессировании тяжести сифилитической инфекции [161]. По данным Clement, заболеваемость всеми формами сифилиса в США неуклонно растет с 2000 года, и усилия Центра по профилактике и контролю заболеваний по ликвидации сифилиса официально прекратились в декабре 2013 года [162]. В настоящее время данные о распространенности сифилиса среди населения в основном ограничиваются странами с высоким уровнем доходов. Вместе с тем среди стран с низким и средним уровнем дохода истинное бремя сифилиса, вероятно, учитывается не полностью из-за дефектов учета заболевших и занижения статистических данных. Наиболее достоверная информация о заболеваемости сифилисом в развивающихся странах была получена на основании результатов обследования беременных женщин при их постановке на учет [163].

F. Lyons отмечает, что эпидемия сифилитической инфекции имеет место в Ирландии преимущественно у мужчин, имеющих секс с мужчинами. При этом значительная доля этих людей одновременно еще и инфицирована ВИЧ. Нелеченный сифилис рецидивирует в 23% случаев, и поражает сердечно-сосудистую, костно-мышечную и нервную систему в 28% случаев. В США показатели первичного и вторичного Lues в 2000 году были самыми низкими с 1941 года. Однако уже со следующего года отмечалось увеличение заболеваемости сифилисом среди населения мужского пола на 2,1% по сравнению с прошлым годом. Причиной этого были с репортами из многих городов о вспышках Lues среди мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами (МСМ), которые часто ко-инфицированы ВИЧ [164].

При обследовании на ИППП беременных женщин в некоторых странах Африки распространенность сифилиса составляла 6,5% [165]. В другом обзоре на основании данных обследования беременных женщин в дородовых учреждениях сообщалось,

что в странах Африки к югу от Сахары распространенность сифилиса составляла 4,5%, а в странах Восточной Африки – 3,5% [166].

В Австралии общие показатели выявления сифилиса увеличились до 6,7 случаев на 100000 популяции в 2012 году [167]. Среди некоренного населения Австралии большинство случаев сифилиса было зарегистрировано среди MSM. Эти показатели увеличились на 20% с 2008 по 2012 год среди мужчин в возрасте от тридцати до сорока девяти лет. Среди аборигенов и жителей островов Торрессова пролива в 2010 и 2015 годах была зарегистрирована вспышка сифилиса, в результате которой было выявлено 790 случаев сифилиса среди мужчин и женщин [168]. С 2011 года среди этих групп населения было зарегистрировано 7 случаев врожденного сифилиса, связанных со вспышками. Ретроспективный анализ результатов тестирования доноров крови с 2005 по 2010 год из базы данных доноров Австралийской национальной службы крови показал, что распространенность активного сифилиса увеличилась за период исследования и среди доноров крови [169].

Исследование данных китайской системы эпиднадзора с 2005 по 2014 год показало, что число случаев сифилиса за этот период увеличились более чем в 3 раза (с 135 210 в 2005 году до 441 818 в 2014 году), при этом заболеваемость сифилисом увеличивалась быстрее, чем других 27 инфекционных заболеваний, подлежащих уведомлению [170]. В ретроспективном исследовании 212 639 добровольных доноров крови с 2010 по 2014 год в Шиянском центре переливания крови и Медицинском университете Хубэй распространенность сероположительных результатов на *Lues* составила 0,57 %, причем более высокие показатели наблюдались среди женщин и фермеров [171].

По данным эпиднадзора Цзянсу (Китай) среди 19 750 MSM в период с 2010 по 2014 год распространенность сифилиса снизилась с 12,8% до 6,5%, однако доля выявленного сифилиса среди MSM-мигрантов была стабильно выше, чем среди MSM-резидентов [172]. Исследование, проведенное среди 15 705 MSM в 8 городах провинции Шаньдун (Китай), показало стабильную распространенность сифилиса с 2010 по 2014 год (4,5%) и обнаружило, что

у МСМ-мигрантов наблюдался более высокий уровень заболеваемости сифилисом [173]. По данным Chen Y. et al. [174], у 120 049 женщин-проституток распространенность сифилиса с 2010 по 2015 год в Гуанси (Китай) снизилась почти на 2%. Среди клиентов женщин – секс-работников – большинство случаев сифилиса приходилось на клиентов-мужчин старшего возраста. Исследование, проведенное среди 9 240 наркопотребителей, посещавших клинику поддерживающей терапии метадонем в период с 2006 по 2014 год, показало, что уровень сероконверсии сифилиса составил 0,77 на 100 человеко-лет ежегодно со стабильными показателями инфицирования [175]. Ретроспективное исследование, проведенное в Пекине с 2010 по 2014 год среди 3 859 женщин – потребителей наркотиков, показало, что 239 (6,2%) женщин дали сероположительные результаты на Lues, что означает рост с 6,0% в 2010 году до 8,8% в 2014 году, при этом распространенность сифилиса среди потребителей синтетических наркотиков была выше (7,9%), чем среди потребителей традиционных наркотиков (3,7%) [176].

Среди случаев сифилиса, зарегистрированных в 29 странах – членах Европейского союза с 2008 по 2013 год, общий уровень заболеваемости у женщин снизился с 2,3 в 2008 году до 1,6 в 2013 году, а у мужчин за этот же промежуток времени, наоборот, повысился с 6,5 до 8,4. В 2013 году вероятность заражения сифилисом у мужчин была в пять раз выше, чем у женщин (8,4 против 1,6). Самое высокое соотношение числа случаев сифилиса между мужчинами и женщинами было во Франции, Мальте и Нидерландах, а самое низкое – в Румынии, Литве и Эстонии. Большинство случаев сифилиса наблюдалось у людей старше 25 лет; доля случаев сифилиса была выше среди МСМ (58%), чем среди мужчин-гетеросексуалов (36%), при этом среди МСМ в 34% наблюдалась ко-инфекция сифилиса и ВИЧ [177, 178]. Таким образом, как следует из приведенных публикаций, заболеваемость сифилисом за последние два десятилетия в большинстве стран характеризуется существенным ростом, и не случайно ряд авторов [178–182] сообщают об актуализации проблемы и возрождении НС в XXI веке [183], а также указывают на постоянный рост в последние десятилетия заболеваемости сифилитическим менингитом и другими формами раннего НС, а некоторые

полагают, что количество таких больных к настоящему времени удвоилось [124]. Среди описанных в литературе больных НС преобладают мужчины. Так, по данным Chernyak E. et al., из 131 пациента с установленным на основании клинических данных и ликворологического обследования диагнозом НС 95,4% были мужчины [184]. Преобладание мужчин среди пациентов с НС (из 208 – 93%, из 28 – 89,3% выявили также Smibert O.C. et al. и Bettuzzi T. et al. [185, 186]. О несколько меньшем количестве мужчин (86%) из 14 пациентов сообщили Villar-Quiles R.N., Porta-Etessam J. [120]. По данным вышеназванных источников, средний возраст больных НС варьировал от 44 до 53 лет [184, 186].

На ко-инфицированность больных НС и ВИЧ указывают многие зарубежные авторы. Так, Bhai S., Lyons J. L. и другие авторы [187–191] описывают единичные случаи такого ко-инфицирования. В то же время Chernyak E. et al. [184] из 131 больного НС выявили 74% ВИЧ-инфицированных, Bettuzzi T. et al. [186] из 28 пациентов – 50%, Villar-Quiles R.N., Porta-Etessam J. [120] из 14 – 43%. Другие авторы [192, 193] приводят от 50 до 53% случаев сочетания НС и ВИЧ-инфицирования. В исследовании Merins V., Hahn K. [194] среди 141 больного НС выявлено лишь 30% ВИЧ-инфицированных. Результаты специфической терапии пациентов НС с ВИЧ-инфекцией, по мнению Ozturk-Engin D. et al. [195], не отличаются от результатов лечения пациентов с НС без ВИЧ-инфекции благодаря широкому использованию антиретровирусной терапии.

Количество больных НС с неврологической и психиатрической симптоматикой либо с их отсутствием, по данным литературы, варьирует в широких пределах. Имеется значительный массив сообщений о единичных случаях НС с неврологической и психиатрической симптоматикой. Так, Dunaway S.B. et al. [196] описывают двух больных с неврологической и психиатрической симптоматикой, Ramrakhiani N. et al. [197] сообщают о двух случаях НС, проявившихся психозами, Allen M. et al. [198] – НС с деменцией и двигательными расстройствами, а Kesserwani H. [199] – о пациенте с отеком диска зрительного нерва. По данным Khamaysi Z. et al. [200], среди шести больных с диагностированным НС только у одного отмечена клиническая симптоматика, но при проведении КТ

и МРТ-исследований у всех из них были выявлены морфологические нарушения. Наиболее частыми нейровизуализационными признаками НС были инфаркты головного мозга, вероятно, из-за менинговаскулярного эндартериита. Авторы сделали вывод, что нейросифилис всегда следует подозревать у молодых пациентов с необъяснимыми инфарктами головного мозга.

В литературе имеется ряд работ, содержащих оценки соотношения манифестных и асимптомных случаев НС. Так, из 141 пациента зафиксировали разнообразную неврологическую симптоматику в 85% случаев [195]. Из 169 больных НС психиатрическую симптоматику выявили в 30,8% [201], а при оценке состояния 286 больных у 49% наблюдали неврологические и психиатрические симптомы [192].

Клинические проявления неврологического и психиатрического характера при НС могут быть весьма разнообразными. Исследователи [202] при ретроспективной оценке 1 119 случаев инсульта и цереброваскулярных нарушений в 4,7% случаев установили диагноз НС. В работе [203] сообщается о 179 пациентах НС с клиническими проявлениями геморрагического инсульта. Вызывает интерес работа [204], в которой авторы связывают развитие геморрагического инсульта в начале лечения пенициллином у одного пациента НС с сильно выраженной реакцией Герксгеймера. У 26 больных с психиатрической симптоматикой деменция выявлена у 58,3%, эпилепсия – у 16,7%, психоз – у 12,5% [205].

Как известно, НС не имеет специфических симптомов, что существенно затрудняет своевременную диагностику заболевания на ранних этапах до момента развития серьезных осложнений. На разнообразие психиатрической симптоматики НС, маскирующей многообразие нарушений психики, указали авторы работы [206]. О случае НС в виде специфического неврита черепно-мозговых нервов у пациента, который был выявлен после четырехмесячного наблюдения, сообщили авторы работы [207]. В [208] описан случай прогрессирующей деменции, где правильный диагноз был установлен только через 4 года наблюдений вследствие дефектов ранней диагностики НС. В связи с изложенным многие исследователи указывают на чрезвычайную важность своевременного проведения скрининговых процедур

в целях выявления НС у всех больных с неврологической и психиатрической симптоматикой [134, 209–211] и полагают, что такие исследования должны проводиться как можно раньше, желательно на амбулаторном этапе [21, 211, 212].

Таким образом, исходя из приведенных литературных данных, можно заключить, что в последнее время в большинстве стран мира отмечается рост как сифилиса в целом, так и нейросифилиса. В Российской Федерации в последние 10 лет отмечается снижение уровня заболеваемости сифилисом в целом, однако происходят значительные изменения в структуре заболеваемости, в частности наблюдается снижение ранних форм и рост поздних, включая нейросифилис. Многими авторами уделяется большое внимание в этом процессе роли общепризнанных факторов, таких как проституция, наркомания, алкоголизм, а также ВИЧ-инфицирование.

Несмотря на большое количество иммунологических исследований, патогенез нейросифилиса до настоящего времени окончательно не изучен, вследствие чего лабораторная диагностика, особенно трактовка ликворологических исследований, нуждается в дальнейшем совершенствовании.

На сегодняшний день единого мнения о причинах роста нейросифилиса нет, и в литературе имеется относительно немного работ, полноценно исследующих как структуру заболеваемости сифилисом, так и взаимосвязь между его различными формами, включая НС.

В России проблема заболеваемости НС достаточно хорошо изучена на примере Москвы и Московской области, Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Имеются работы, посвященные проблеме нейросифилиса, на примере Саратовской и Омской областей, Ставропольского края, Екатеринбурга и Свердловской области. Вместе с тем масштабные исследования, касающиеся эпидемиологии нейросифилиса, контингентов больных и факторов риска развития НС на отдельных территориях встречаются крайне редко. В подавляющем большинстве работ анализируется заболеваемость нейросифилисом, возрастной и гендерный состав пациентов.

При изучении современной литературы нам не встретился анализ эпидемиологического процесса на примере более чем 1000 больных нейросифилисом, а также исследования, направленные на создание математических моделей динамики заболеваемости НС с выходом на прогноз в отдельных регионах и странах. В приведенных исследованиях отсутствует анализ доли и ранговых значений НС в структуре заболеваемости сифилисом, а также взаимосвязи между заболеваемостью нейросифилисом и другими формами сифилиса. Нет сведений по оценке контингентов больных и факторов риска развития НС на отдельных территориях РФ.

Между тем решение этих проблем с использованием инструментов математического и эпидемиологического анализа позволит оптимизировать профилактику нейросифилиса, а также повысить эффективность организационных и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена на кафедре дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2.1. Программа исследований

В соответствии с определенными задачами она включала следующие основные направления:

- Изучение клинических особенностей нейросифилиса среди населения Ростовской области.
- Определение структуры сопутствующих хронических заболеваний у больных НС.
- Исследование качества лечения сифилиса, предшествующего развитию НС.
- Оценка влияния общепризнанных факторов риска развития НС.
- Изучение эпидемиологических особенностей заболеваемости нейросифилисом и другими формами сифилиса методами ретроспективного (оценка уровня, структуры, динамики и пространственной характеристики) и проспективного (среднесрочное экстраполяционное прогнозирование) эпидемиологического анализа.
- Изучение корреляционных соотношений между различными клиническими формами сифилиса и нейросифилисом.

2.2. Объект исследования

Объектом настоящего исследования выбрана Ростовская область с территорией более 100.000 км² и населением более 4000000 человек, проживающих

в 59 муниципальных образований, из которых города-областной центр Ростов-на-Дону и 11 городов областного подчинения, а также 43 сельских района.

Предметом исследований являлась заболеваемость населения Ростовской области нейросифилисом.

В качестве источников информации были использованы:

а) специализированный регистр, охватывающий период 1999–2017 годы, представляющий собой базу данных о 617 больных нейросифилисом, поставленных на диспансерный учет в Государственном бюджетном учреждении Ростовской области «Кожно-венерологический диспансер» (ГБУ РО «КВД»); база данных сформирована на основе сведений историй болезни и содержит: паспортные данные; анамнез жизни и заболевания, включая сведения о потенциальных факторах риска инфицирования ЗППП, сопутствующей патологии; используемые методы лабораторной диагностики, а также их результаты, а также данные диагностики и лечения сифилиса и нейросифилиса, включая динамику и осложнения заболевания;

б) метаданные из форм статистической отчетности по административным территориям Ростовской области за период 1999–2017 годов, содержащие контент о зарегистрированных ЗППП, включая сифилис- всего 46 321 случай, в том числе нейросифилис – 1 157 случаев.

2.3. Материалы и объем исследований

Согласно программе диссертационной работы автором самостоятельно выполнены клинические и аналитические исследования взяв за основу репрезентативные данные о состоянии заболеваемости нейросифилисом в Ростовской области (Таблица 1).

Таблица 1 – Направления, объект, материалы и объем выполненных исследований

| Направления исследований | Объект и материалы исследований | Период исследований | Объем исследований |
|--|---|---------------------|--------------------|
| Клинические исследования | | | |
| 1. Изучение клинических особенностей особенностей нейросифилиса среди населения Ростовской области | База данных больных НС, состоящих на учете в ГБУ РО «КВД» | 1999–2017 | 617 больных НС |
| 2. Определение структуры сопутствующих хронических заболеваний у больных НС | | | |
| 3. Оценка лечения сифилиса, предшествующего развитию НС | | | |
| 4. Оценка влияния общепризнанных факторов риска развития НС | | | |

Продолжение Таблицы 1.

| Эпидемиологические исследования | | | |
|--|--|---------------------|--|
| Направления исследований | Объект и материалы исследований | Период исследований | Объем исследований |
| 5. Определение структурной значимости нейросифилиса в общей заболеваемости сифилисом в Ростовской области и ее динамика по мере развития эпидемического процесса | Данные статистических отчетных форм о зарегистрированных в Ростовской области случаях сифилиса | 1999–2017 | 46 321 случаев сифилиса, в том числе 1157 случаев НС |
| 6. Определение корреляционных связей НС с другими формами сифилиса | | | |
| 7. Определение СМУ ¹ заболеваемости различных форм сифилиса (включая НС) | | | |
| 8. Изучение особенностей многолетней динамики заболеваемости НС с выходом на среднесрочный экстраполяционный прогноз заболеваемости НС на 2018 и 2019 годы | | | |
| 9. Определение эпидемиологического (реального) риска развития НС на отдельных территориях РО | | | |

¹ СМУ – среднемноголетний уровень.

2.3.1. Методология клинических исследований

При выполнении настоящего исследования был проведен ретроспективный анализ историй болезни 617 больных нейросифилисом, содержащих сведения о пациентах, которым на основании результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования был установлен диагноз нейросифилиса.

В работе использовались:

- 1) клинические методы обследования пациентов;
- 2) методы лабораторного исследования сыворотки крови и цереброспинальной жидкости больных;
- 3) методы статистики.

Клиническое обследование пациентов включало изучение анамнеза жизни пациента (возраст, пол, характер половой жизни, наличие и число половых партнеров, вредные привычки, сопутствующие и перенесенные заболевания, в том числе сифилис, прием антибиотиков и т. д.) и анамнеза заболевания (время начала заболевания, жалобы, характер течения заболевания, проведенное лечение и его переносимость и т. д.), объективный осмотр кожного покрова и визуализируемых слизистых оболочек.

Также больные были консультированы неврологом, по показаниям психиатром, офтальмологом, ЛОР-врачом и другими специалистами, которые при проведении обследования констатировали специфическую патологию.

По клиническим показаниям исследуемым больным выполнялось дополнительное инструментальное обследование: ЭЭГ (электроэнцефалография), МРТ (магнитно-резонансная томография) или КТ (компьютерная томография) головного и спинного мозга.

В методы лабораторного обследования входили исследования кровяной сыворотки и ликвора больных согласно методам исследования, регламентированных к использованию Приказами Министерства Здравоохранения

Союза Советских Социалистических Республик СССР и Министерства Здравоохранения Российской Федерации, действовавшими в период 1999–2017 годов [213–218].

При исследовании сыворотки крови применялись как нетрепонемные тесты (РСК, РМП, RPR), так и трепонемные (РПГА, ИФА, РИФ, РИБТ). Исследования проводились с использованием тест-систем отечественных производителей и методологий, разрешенных к применению на территории Российской Федерации.

Для подтверждения нейролюэса производилась люмбальная пункция; проводили исследование образцов ликвора при помощи как клинических (цитоз, уровень белка) так и иммунологическими тестами. Референсные значения методов клинического анализирования ликвора считались: цитоз (количество форменных элементов) до 5–8 клеток в кубическом миллиметре, уровень белка до 0,46 г/л. Исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с помощью иммунологических тестов проводилось с использованием нетрепонемных (РСК, РМП, RPR) и трепонемных (РПГА, ИФА, РИФц, РИБТ) тестов, методов исследования с использованием тест-систем отечественных производителей и методологий, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. Помимо этого, в ряде лабораторий проводилась постановка реакций Панди, Нонне – Апфельта.

Диагноз нейросифилиса считался подтвержденным, когда результаты РСК с кардиолипидным антигеном, РМП, РПР с цереброспинальной жидкостью были положительны независимо от наличия неврологической /психиатрической /офтальмологической /отоларингологической симптоматики.

При негативном результате РСК с кардиолипидным антигеном, РМП, РПР с цереброспинальной жидкостью, независимо от наличия клинической симптоматики, диагноз нейросифилиса подтверждался сочетанием положительных результатов трепонемных тестов с повышенным содержанием белка (более

0,45 г/л) и/или плеоцитозом (более 5 клеток в 1 мкл ликвора, когда преобладали лимфоциты).

Статистическое анализирование полученных результатов проводилась с использованием методов описательной и аналитической статистики, также использовался пакет статистических программ SPSS 13.0. Критическим считался уровень значимости $p = 0,05$. При расчете относительных показателей (%) и их сравнении рассчитывалась предельная ошибка относительных величин [219].

2.3.2. Методология анализа результатов эпидемиологических исследований

При проведении эпидемиологических исследований был применен комплекс современных статистических методов исследования.

В работе были использованы как традиционные, так и инновационные аналитические методы изучения популяционного здоровья. Как один из ключевых компонентов методологии исследования эпидемиологических особенностей нейросифилиса был применен метод оценки реального риска здоровью на популяционном уровне.

Оценка состояния заболеваемости нейросифилисом и сифилисом в целом включала комплекса процедур сравнительного анализа структуры и уровня, также по теоретическим тенденционным линиям экстраполяционного прогнозирования, ранжирования административных территорий по степени реального риска. В основу статической и динамической критериальной оценки состояния заболеваемости нейросифилисом населения, проживающего на различных административных территориях Ростовской области, были положены показатели реального риска, рассчитанные на основе фоновых уровней. В качестве основного критерия были применены частные показатели непосредственного риска, нормированные по предельной ошибке фонового уровня ($W_{\Delta i}$) (Рисунок 1).

Универсальный метод расчета доверительных границ относительных показателей по модифицированному методу Пригге (Prigge, 1937)

$$\Delta_{-} = P + \frac{t^2 \cdot \left(\frac{B}{2} - P\right) - t \cdot \sqrt{(n \cdot P \cdot (B - P)) + \left(\left(\frac{B}{2}\right)^2 \cdot t^2\right)}}{n + t^2}$$

$$\Delta_{+} = P + \frac{t^2 \cdot \left(\frac{B}{2} - P\right) + t \cdot \sqrt{(n \cdot P \cdot (B - P)) + \left(\left(\frac{B}{2}\right)^2 \cdot t^2\right)}}{n + t^2}$$

Примечание: P - относительный показатель (% , о/оо, о/ооо или о/оооо)
 B - основание показателя (100, 1000, 10000 или 100000)
 t - критерий Стьюдента для используемой доверительной вероятности
 n - число наблюдений

Рисунок 1 – Метод Prigge для расчета доверительных границ относительных показателей

Анализируемые данные обрабатывались с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов медицинской статистики, включая нелинейный и множественный корреляционно-регрессионный анализ.

При сравнительном анализе применялась оценка статистической значимости различия относительных показателей и средних величин на основе метода доверительных интервалов. К особенностям расчета доверительных границ годовых интенсивных показателей относится применение модифицированного метода Пригге. Все вышеперечисленные методы исследования описаны в соответствующих литературных источниках [220–226].

В работе было использовано программное обеспечение собственной разработки, включая:

– программный комплекс для аналитической обработки персонифицированной базы данных «Turbo neurosyphilis» version 1.02 (ретроспективный анализ частоты, структуры, многолетней динамики и пространственной характеристики заболеваемости на основе оценки реального риска);

– программу «Turbo Dynamics-2» version 2.01 (анализ многолетней динамики, экстраполяционное прогнозирование);

Обработки полученных данных также проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics («Statistical Package for Social Science») version 19.0.

Состояние заболеваемости населения сифилисом и нейросифилисом при выполнении настоящей работы оценивалось в показателях реального (эпидемиологического) риска, количественно характеризующих вероятность развития неблагоприятных эффектов, связанных с комплексным воздействием факторов риска. Мерой реального риска выступало дополнительное число случаев заболеваний, избыточное по сравнению с фоновым уровнем. В качестве базисной величины для определения частных показателей реального риска (непосредственного и относительного) нами был принят фоновый риск, оцениваемый на основе общего для ранжируемых территорий Ростовской области фонового уровня заболеваемости нейросифилисом.

Универсальный метод определения фоновых уровней показателей заболеваемости населения сифилисом и нейросифилисом на основе показателей реального (эпидемиологического) риска заболеваемости базировался на адаптированных методах вариационной статистики, его алгоритм включал шесть последовательно выполняемых этапов (Рисунок 2).

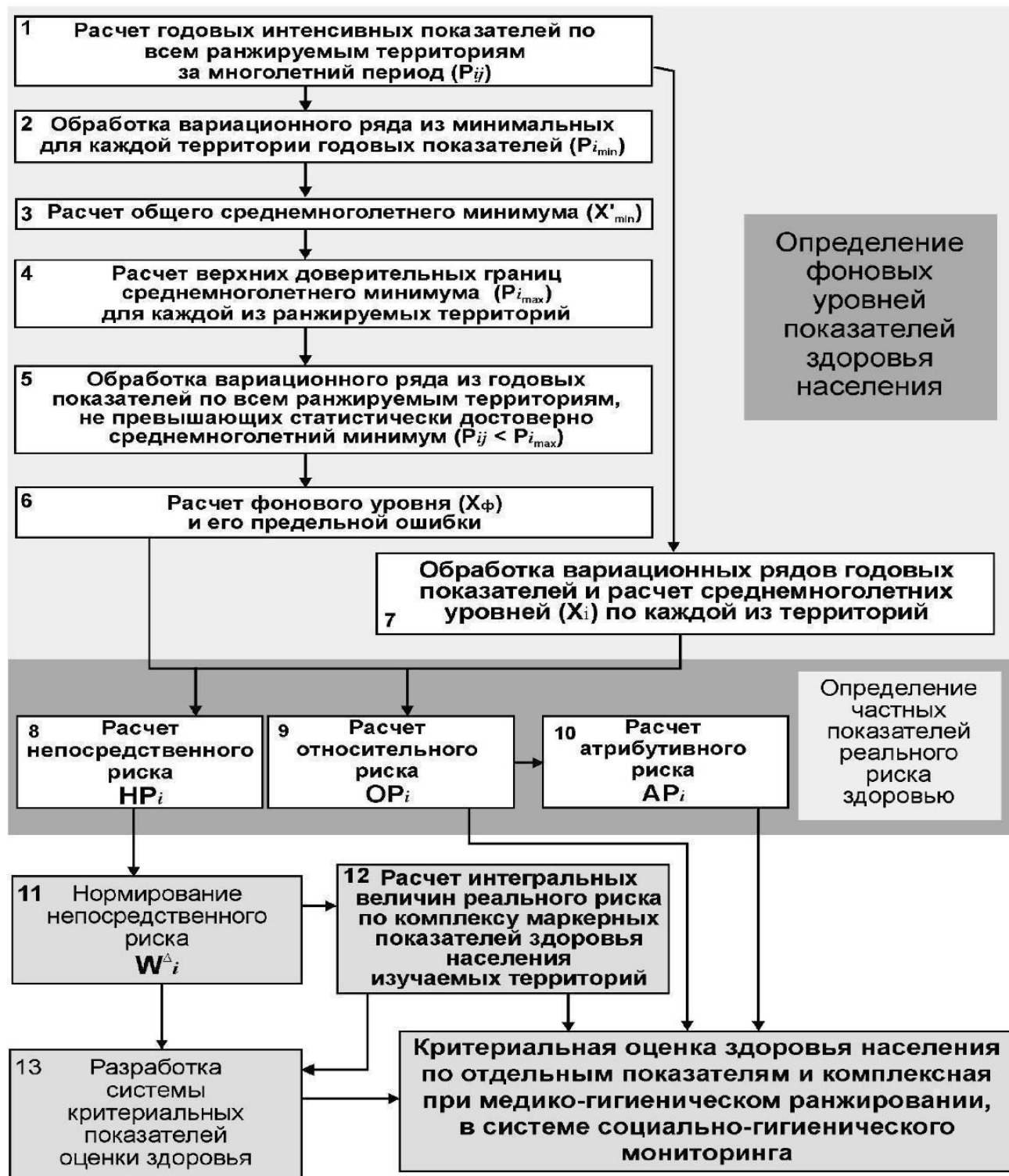


Рисунок 2 – Методологические принципы критериальной оценки здоровья

Годовые интенсивные показатели в стандартизированных или специальных группах с ранжированием городских и сельских территорий явились основой для расчета нового уровня заболеваемости. Принципиально важным аспектом является длительный период наблюдений - более 10 лет. Формирование фонового риска происходило за счет минимально возможных в реальных условиях интенсивности хронически существующих факторов риска, применимых для ранжируемых территорий.

Частные показатели непосредственного риска – это разница фактической частотой заболеваний нейросифилисом (P) на отдельной территории и всеобщим для ранжируемых муниципальных образований фоновым уровнем (F), относительного риска – как отношение указанных величин.

В качестве параметров частоты оцениваемого явления (заболевания нейросифилисом) для отдельной территории нами применялись как среднесноголетние уровни (при ранжировании), так и годовые показатели (при ведении динамического наблюдения – мониторинга заболеваемости нейросифилисом).

Для обеспечения сопоставимости результатов оценок реального риска величины непосредственного реального риска в частности воздействовалась влиянию процедуре нормирования по предельной ошибке ($p < 0,05$) уровня фона: $W_{\Delta i} = (P - F) / \Delta F$. Подбор данного сценария процедуры нормирования аргументировался представленными ниже свойствами исходных величин, устанавливающих значение частного нормированного показателя непосредственного риска ($W_{\Delta i}$):

1) Уровень фона включал информацию о объективной минимальной интенсивности изучаемого здоровья популяции (заболеваемости нейролюэсом) в выставлении территорий по рангу в многолетний период в реально существующих условиях;

2) Значение предельной ошибки уровня фона (ΔF) показывает степень вариабельности годовых показателей изучаемого события здоровья на популяционном уровне, которая была положена за основу при расчете уровня

фона, и, таким способом, зачитывает неоднородность пространства уровня на минимальном значении активности рискованных факторов в многолетний период на территориях, выстроенных по рангу;

3) СМУ считаются самыми объективными характеристиками количества частоты объекта изучения (заболеваемости нейролюэсом) для отдельных административных образований, зачитывающим его вариабельность на протяжении многих лет, обоснованными тенденциями перемены активности комплекса в постоянном времени, иногда действующих факторов риска.

Для расчета универсальных критериев оценки состояния здоровья населения в основу были положены нормированные показатели непосредственного риска (Таблица 2).

Таблица 2 – Универсальные критерии для оценки состояния здоровья населения

| Эпидемиологический (Реальный риск) | Нормированный показатель непосредственного риска ($W_{\Delta i}$ или W_{Δ}) | Краткая характеристика |
|------------------------------------|--|--|
| Риск низкий | Менее чем 0,00 | Показатель по оцениваемой территории меньше общего для ранжируемых территорий фонового уровня |
| Риск умеренный | 0,00–0,99 | Показатель по оцениваемой территории не превышает статистически достоверно общий фоновый уровень |
| Риск повышенный | 1,00–1,99 | Показатель по оцениваемой территории статистически достоверно превышает всеобщий фоновый уровень на 1,00–1,99 величины его предельной ошибки |
| Риск высокий | 2,00–2,99 | Показатель по оцениваемой территории статистически достоверно превышает общий фоновый уровень на 2,00–2,99 величины его предельной ошибки |
| Риск очень высокий | 3,00 и более чем | Показатель по оцениваемой территории статистически достоверно превышает общий фоновый уровень на 3,00 и более чем величина его предельной ошибки |

Результаты расчета эпидемиологического риска здоровья населения рассматривались как формально-статистический базис для последующих аналитических обобщений и экспертных оценок. Приведенная схема качественной интерпретации показателей нормированного непосредственного риска при проведении углубленных исследований предусматривала дальнейшее уточнение с учетом региональных особенностей, уровня значимости оцениваемого показателя популяционного здоровья и других параметров.

Таким образом, при выполнении настоящей работы:

1) проведен ретроспективный анализ историй болезни 617 больных нейросифилисом, содержащих сведения о пациентах из Ростовской области, которым на основании результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования был установлен диагноз нейросифилиса;

2) использованы репрезентативные материалы многолетнего динамического наблюдения (1999–2017 гг.) за заболеваемостью населения Ростовской области сифилисом, в том числе нейросифилисом, представленные годовыми формами статистической отчетности и результатами специального углубленного исследования с формированием базы данных персонифицированного учета;

3) применены современные комплексные эпидемиологические методы исследований с анализом уровня, структуры, динамики и пространственной характеристики заболеваемости сифилисом и нейросифилисом, а также метод оценки реального (эпидемиологического) риска заболеваемости сифилисом и нейросифилисом с выходом на критериальную оценку состояния заболеваемости населения нейросифилисом.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Изучение клинических особенностей и контингентов лиц с повышенным риском развития нейросифилиса в Ростовской области

3.1.1. Характеристика пациентов с нейросифилисом в Ростовской области. Классификация нейросифилиса по МКБ-10. Клинические особенности заболевания

В целях изучения клинических особенностей нейросифилиса (НС) и факторов риска, способствующих его развитию у пациентов Ростовской области, был проведен ретроспективный анализ историй болезней 617 больных НС, обследованных, пролеченных и состоявших на диспансерном учете в ГБУ РО КВД с 1999 по 2017 год.

Среди пациентов было 350 мужчин (56,7%) и 267 женщин (43,3%). Таким образом, число мужчин, больных НС, превышало число женщин на 13,40%, или в 1,3 раза.

Доля жителей сельских районов составила 50,6%. В городах проживали 49,4% пациентов, в том числе в областном центре – 30,8%.

Наибольшее число больных (76,99%, практически 77%) было в возрасте от 39 до 59 лет. Средний возраст пациентов с НС составил $44,4 \pm 0,9$ года (Рисунок 3).

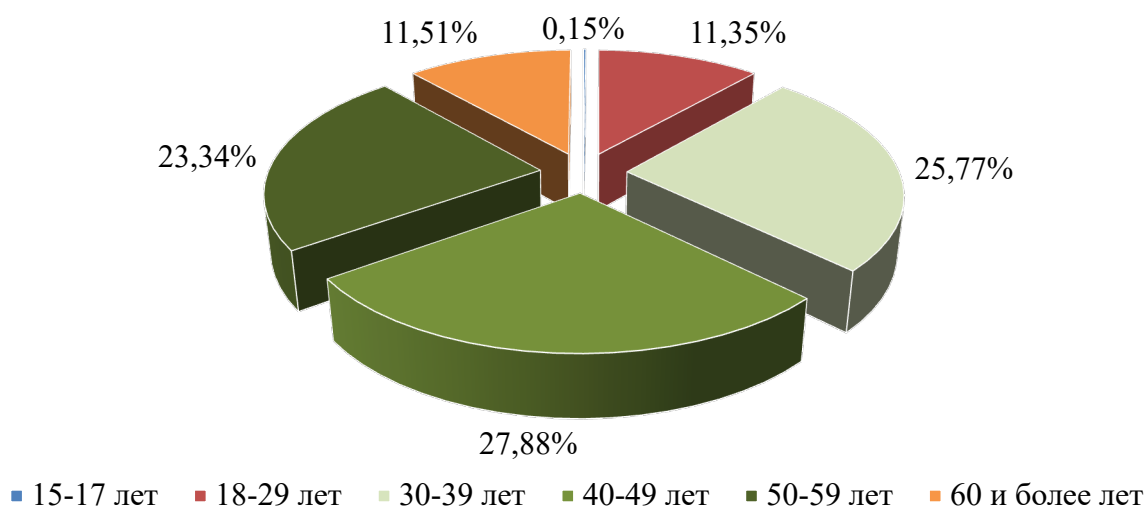


Рисунок 3 – Распределение пациентов с НС по возрасту

Анализ семейного статуса показал, что среди пациентов преобладали лица, которые вели моногамную половую жизнь и имели постоянных половых партнеров (61,43%); при этом 45,71% пациентов состояли в зарегистрированном браке и 15,72% – в постоянном сожительстве. Вместе с тем довольно значительное число пациентов (38,57%) было свободно от семейных уз: 23,18% были холосты и не замужем, 10,53% – в разводе, 4,86% были овдовевшими (Таблица 3).

Таблица 3 – Семейное положение больных НС

| Семейное положение | Число больных | |
|-----------------------|---------------|-------|
| | абс. | % |
| Женат/замужем | 282 | 45,71 |
| Сожитель/сожительница | 97 | 15,72 |
| Холост/не замужем | 143 | 23,18 |
| Разведен/разведена | 65 | 10,53 |
| Вдовец/вдова | 30 | 4,86 |
| Всего | 617 | 100 |

Диагноз НС устанавливался на основании данных анамнеза заболевания и анамнеза жизни пациентов (учитывался перенесенный в прошлом сифилис, наличие серорезистентности, проведенное лечение, результаты обследования половых партнеров), наличия клинических проявлений, в том числе специфического поражения нервной системы, а также результатов серологического исследования крови и ликворологического исследования.

Клиническое обследование больных включало в себя объективный осмотр и консультации специалистов: пациенты были проконсультированы невропатологом, по показаниям – психиатром, окулистом, ЛОР-врачом и другими специалистами.

Лабораторное обследование пациентов включало постановку регламентированных серологических методов исследования сыворотки крови и ликворологическое обследование путем определения в образцах ЦСЖ цитоза и концентрации белка, а также наличия антител к *T. pallidum* при помощи легативных иммунохимических методов исследования (РМП, РПГА, ИФА, РИФабс, РИФц, РИБТ).

Диагноз НС устанавливался согласно критериям, изложенным в главе 2 «Материалы и методы», в соответствии с действовавшими в то время Приказами МЗ РФ.

В соответствии с МКБ десятого пересмотра, у всех наблюдавшихся пациентов было диагностировано позднее поражение нервной системы, в том числе у 92,71% – НС с симптомами (A52.1), у 5,83% – асимптомный НС (A52.2), у 1,46% – НС неуточненный (A52.3) (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение пациентов с НС в соответствии с МКБ-10

| Диагноз по МКБ-10 | Число больных | |
|----------------------------------|---------------|------------|
| | абс. | (P±Δ %) |
| A52.1. Нейросифилис с симптомами | 572 | 92,71±2,06 |
| A52.2. Асимптомный нейросифилис | 36 | 5,83±1,86 |
| A52.3. Нейросифилис неуточненный | 9 | 1,46±0,95 |
| A52.1–3. Нейросифилис, всего | 617 | 100,0 |

Анализ неврологической симптоматики был проведен у 572 больных с диагнозом «Нейросифилис с симптомами (A52.1)». При этом были получены следующие результаты (Таблица 5).

Таблица 5 – Структура неврологических симптомов у больных нейросифилисом в Ростовской области

| Наименование неврологических симптомов | Структура выявленных неврологических симптомов | | | | | |
|--|--|--|----------|--------------------------------------|-------------------------------------|----------|
| | Число выявленных симптомов | Удельный вес в структуре симптомов (%±Δ) | Ранговое | Число больных с выявленным симптомом | Удельный вес среди больных НС (%±Δ) | Ранговое |
| Офтальмологическая симптоматика | 536 | 22,22±1,66 | 1 | 536 | 93,71±2,0 | 1 |
| Проявления вегетативной дисфункции | 451 | 18,70±1,57 | 2 | 451 | 78,85±3,36 | 2 |
| Когнитивные расстройства | 221 | 9,16±1,15 | 3 | 221 | 38,64±4,0 | 3 |
| Асимметрия носогубных складок | 206 | 8,54±1,12 | 4 | 206 | 36,01±3,95 | 4 |
| Девиация языка | 194 | 8,04±1,08 | 5 | 194 | 33,92±3,89 | 5 |
| Патологические стопные рефлекссы | 178 | 7,38±1,043 | 6 | 135 | 23,60±3,49 | 7 |
| Анизорефлексия сухожильных рефлекссов | 160 | 6,63±0,99 | 7 | 160 | 27,97±3,69 | 6 |
| Снижение корнеальных рефлекссов | 160 | 6,63±0,99 | 7 | 160 | 27,97±3,69 | 6 |

Продолжение таблицы 5

| Наименование неврологических симптомов | Структура выявленных неврологических симптомов | | | | | |
|---|--|--|----------------|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| | Число выявленных симптомов | Удельный вес в структуре симптомов (%±Δ) | Ранговое место | Число больных с выявленным симптомом | Удельный вес среди больных НС (%±Δ) | Ранговое место |
| Координаторные нарушения | | | | | | |
| Спонтанный горизонтальный нистагм | 58 | 2,41±0,61 | 9 | 58 | 10,14±2,48 | 9 |
| Мышечный гипертонус | 37 | 1,53±0,49 | 10 | 37 | 6,47±2,02 | 10 |
| Нарушение рефлексов орального автоматизма | 31 | 1,29±0,45 | 11 | 31 | 5,42±1,86 | 11 |
| Парезы различной степени выраженности | 29 | 1,20±0,43 | 12 | 29 | 5,07±1,80 | 12 |
| Дисфазия | 25 | 1,036±0,40 | 13 | 25 | 4,37±1,68 | 13 |
| Всего | 2412 | 100,00 | | 572 | 100,00 | |

Из всей совокупности неврологических симптомов, выявленных у больных нейросифилисом в Ростовской области, наиболее часто (1-е ранговое место) встречалась офтальмологическая, и прежде всего зрачковая симптоматика:

анизокория², деформация зрачков, симптом Аргайла Робертсона³, косое отклонение⁴, миоз⁵ и др.). У части пациентов также наблюдалось снижение остроты зрения, боль в глазнице, сужение полей зрения, светобоязнь, искажение изображения предметов. Среди общего числа неврологических симптомов больных нейросифилисом такие симптомы наблюдались с частотой $22,22 \pm 1,66\%$, среди общего числа пациентов – с частотой $93,71 \pm 2,0\%$ и могли указывать на поражение парасимпатических волокон глазодвигательного нерва и симпатических волокон, отходящих от шейного симпатического узла.

На втором ранговом месте ($18,70 \pm 1,57\%$ среди общего числа неврологических симптомов больных НС и у $78,85 \pm 3,36\%$ пациентов) находились проявления вегетативной дисфункции, которые представляют собой совокупность клинических и/или инструментально выявленных симптомов нарушения работы вегетативной нервной системы (ВНС), т. е. комплекса структур нервной системы, которые автономно контролируют деятельность всех тканей и органов, обеспечивая постоянство внутренней среды организма. К таким симптомам относились: нестабильность артериального давления, в том числе ортостатическая артериальная гипотензия, разлитой красный дермографизм, нарушения потоотделения, никтурия, бледность кончиков пальцев рук, изменение цикличности месячных у женщин, нарушение сна, что указывало на патологические расстройства в области диэнцефальных отделов мозга.

На третьем месте оказались когнитивные расстройства⁶ ($9,16 \pm 1,15\%$ среди общего числа симптомов больных НС и у $38,64 \pm 4,0\%$ пациентов), преимущественно

² Анизокория (Anisocoria) – разный размер зрачков правого и левого глаза.

³ Симптом Аргайла Робертсона (Argyll Robertson pupil) – деформация зрачков и отсутствие прямой и содружественной реакции зрачков на свет с сохранением реакции на конвергенцию и аккомодацию.

⁴ Косое отклонение (Skew Deviation), при котором один глаз движется вниз, в то время как другой отклоняется вверх.

⁵ Миоз – сужение зрачка.

⁶ Когнитивные расстройства – субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным индивидуальным и/или средними возрастными

умеренные и тяжелые (снижение памяти, внимания, речи, восприятия⁷, праксиса⁸, управляющих (регуляторных) функций⁹, концентрации и логического мышления), которые можно классифицировать как поражения корковых и подкорковых структур головного мозга, отвечающих за высшую нервную деятельность, преимущественно сосудистого происхождения (в рамках «болезни малых сосудов»), для которых характерно флуктуирующее течение с эпизодами ухудшения или улучшения состояния, с формированием плато различной продолжительности [227].

На четвертом ранговом месте по частоте встречаемости неврологических симптомов находилась асимметрия носогубных складок ($8,54 \pm 1,12\%$ среди общего числа симптомов больных НС и у $36,01 \pm 3,95\%$ пациентов), что указывало на патологические изменения в лицевом нерве.

Симптом девиации языка был отмечен в $8,04 \pm 1,09\%$ случаев от общего числа симптомов больных НС и у $33,92 \pm 3,89\%$ пациентов, что свидетельствовало о нарушениях в зоне иннервации подъязычного нерва. Такие изменения по частоте встречаемости симптомов занимали пятое ранговое место.

Патологические стопные рефлексy (Бабинского, Россолимо, Бехтерева – Менделя) среди общего числа симптомов находились на шестом ранговом месте и регистрировались с частотой $7,38 \pm 1,04\%$; среди общего числа пациентов такие симптомы встречались у $23,60 \pm 3,49\%$ обследованных и занимали седьмое ранговое место. Анизорефлексия сухожильных рефлексов среди общего числа симптомов занимала седьмое место ($6,63 \pm 0,99\%$), а у пациентов по частоте встречаемости

и образовательными уровнями вследствие органической патологии головного мозга и нарушения его функции различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности.

⁷ Восприятие (гнозис) – способность воспринимать и распознавать информацию, поступающую от органов чувств.

⁸ Праксис – способность приобретать, сохранять или использовать различные двигательные навыки.

⁹ Управляющие (регуляторные) функции – способность управлять своей познавательной деятельностью и поведением, включая планирование и контроль за выполнением совершаемых действий.

была на шестом месте ($27,97 \pm 3,69\%$). Данные проявления могли являться следствием вовлечения в специфический воспалительный процесс вещества головного мозга. Также седьмое ранговое место среди общего числа симптомов занимало снижение корнеальных рефлексов ($6,63 \pm 0,99\%$), которое по частоте встречаемости среди пациентов было на шестом месте ($27,97 \pm 3,69\%$), что указывало на поражение глубоких мозговых структур, ядер тройничного и лицевого нерва, а также верхних шейных сегментов спинного мозга.

Координаторные нарушения (восьмое ранговое место) встречались в $5,22 \pm 0,89\%$ случаев среди всех неврологических симптомов и в $12,94 \pm 2,76\%$ случаев среди пациентов и были связаны с патологическими изменениями в пирамидно-мозжечковых путях. Спонтанный горизонтальный нистагм (девятое ранговое место) занимал $2,41 \pm 0,61\%$ среди всех неврологических симптомов и $10,14 \pm 2,48\%$ – среди пациентов и мог свидетельствовать о поражении моста мозга, лабиринта, мозжечка, продолговатого мозга, гипофиза.

Мышечный гипертонус (десятое ранговое место) встречался в $1,53 \pm 0,49\%$ среди неврологических симптомов и в $6,47 \pm 2,02\%$ среди пациентов и указывал на нарушения в центральных пирамидных путях.

Следующая группа симптомов – нарушение рефлексов орального автоматизма (одиннадцатое ранговое место), парезы различной степени выраженности (двенадцатое ранговое место) и дисфагия (тринадцатое ранговое место) встречались, соответственно, в $1,29 \pm 0,45\%$, $1,20 \pm 0,43\%$ и $1,04 \pm 0,40\%$ среди общего числа неврологических симптомов и с частотой, соответственно, $5,42 \pm 1,86\%$, $5,07 \pm 1,80\%$ и $4,37 \pm 1,68\%$ – среди пациентов. Такие проявления можно было связать с поражениями подкорковых структур (рефлексы орального автоматизма) и коры головного мозга в соответствующих областях. В ряде случаев они являлись следствием инсультов либо их последствий.

Таким образом, приведенные результаты анализа клинической (неврологической) симптоматики у больных нейросифилисом в Ростовской области позволяют сделать некоторые заключения.

В структуре симптомов поражения центральной нервной системы преобладали: офтальмологическая симптоматика (чуть более 22%), нарушения вегетативной нервной системы (около 19%) и когнитивные нарушения (более 9%). На первый взгляд, это кажется небольшим количеством в процентном отношении. В то же время число больных с этими клиническими проявлениями составило: с офтальмологическими симптомами – $93,71 \pm 2,0\%$, с нарушениями со стороны вегетативной нервной системы – более двух третей ($78,85 \pm 3,36\%$) и с когнитивными нарушениями – более одной трети ($38,64 \pm 4,0\%$). Также более чем у третьей части пациентов встречалась асимметрия носогубных складок ($36,01 \pm 3,95\%$) и девиация языка ($33,92 \pm 3,89\%$). Другие неврологические симптомы встречались значительно реже (менее чем у одной трети больных).

Комплексная оценка жалоб, анамнеза, клинической симптоматики нейросифилиса, результатов исследований ликвора позволило установить у больных следующие клинические диагнозы: сифилитический менингит, менинговаскулярный сифилис, спинная сухотка (Таблица 6).

Таблица 6 – Клинические формы нейросифилиса в Ростовской области

| Клинические формы нейросифилиса | Показатели | |
|---------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| | Количество больных (абс.) | Частота регистрации (P±Δ %) |
| Сифилитический менингит | 276 | 48,25±4,11 |
| Менинговаскулярный сифилис | 295 | 51,57±4,11 |
| Спинная сухотка | 1 | 0,18±0,34 |
| Всего | 572 | 100 |

Относительно легкие клинические проявления нейросифилиса в виде нерезко выраженного воспаления твердой мозговой оболочки, чаще с подострым течением, и вызванное этим воспалением поражение черепно-мозговых нервов

(преимущественно глазодвигательного, а также лицевого, подъязычного, тройничного, слухового) посчитали целесообразным классифицировать как сифилитический менингит. Этот диагноз устанавливался на основании *anamnesis vitae* и *anamnesis morbi*, включая жалоб на головные боли, которые возникали периодически, обнаружения поражения *pn. craniales*, данных серологического и ликворологического тестирования. Таких больных было 48,25 %.

При более тяжелых клинических проявлениях сочетания сифилитического менингита и поражения вещества мозга ставили диагноз менингovasкулярного сифилиса. Пациенты, как правило, предъявляли жалобы на периодически возникающую головную боль, резко усиливающуюся в ночное время, иногда головокружение. При этом у больных, кроме менингеальных симптомов, наблюдались координаторные нарушения, асимметрия носогубных складок, снижение корнеальных рефлексов, нарушение рефлексов орального автоматизма, дисфагия и даже инсульты с последствиями различной тяжести в виде парезов различной степени выраженности. У части таких пациентов наблюдались нарушения психики в виде эйфории, расстройств памяти, резкого снижения критики. Отмечались также снижение памяти, работоспособности, парестезии, при слабо выраженной симптоматике пациенты каких-либо жалоб вообще не предъявляли. Это фиксировалось в 51,75 % случаев.

Клинические примеры

У большинства наблюдавшихся нами больных регистрировались поздние формы нейросифилиса. Клинические проявления у них характеризовались преимущественно менингovasкулярными проявлениями. Приводим клинический пример.

Пример 1. Больная А. Т.Л., 1954 года рождения (54 года), обратилась в областной кожно-венерологический диспансер 19.09.2008 г. по направлению из неврологического отделения Ростовской областной клинической больницы. Предъявила жалобы на неврологические нарушения.

Анамнез жизни без особенностей: замужем, посторонние половые связи отрицает. Серологические реакции у мужа отрицательные. На коже и видимых слизистых оболочках

клинических проявлений сифилиса не установлено. Лимфатические узлы, доступные пальпации, не изменены.

Из анамнеза болезни. На протяжении последних десяти лет отмечались эпизоды повышенного артериального давления до 200/100 мм рт. ст., антигипертензивные препараты не давали ожидаемого эффекта. 21.07.2008 г. внезапно на фоне высокого артериального давления появилась слабость в левых конечностях, асимметрия лица. Участковым неврологом установлен диагноз: ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии. Лечилась на дому эналаприлом, актовегином, церебролизином, мексидолом с положительным эффектом в виде увеличения мышечной силы в левой нижней конечности, уменьшения выраженности асимметрии лица.

Для продолжения лечения 28.07.2008 г. поступила в отделение нарушений мозгового кровообращения Центра неврологии Ростовской областной клинической больницы. При поступлении: температура тела 37,0 °С, АД 170/100 мм рт. ст., ЧСС 82 в минуту, ритмичные. Сознание ясное. Глазные щели S > D. Зрачки одинаковые, фотореакции сохранены. Отмечается сглаженность левой носогубной складки. При выдвижении вперед язык отклоняется влево. Глубокие рефлексы оживлены, S > D. Пирамидный рефлекс Бабинского слева. Мышечная сила в левой верхней конечности – 0 баллов, в левой нижней конечности – 3 балла. Мышечный тонус в левых конечностях несколько повышен по спастическому типу. Легкая левосторонняя гемигипестезия.

Проведено исследование ликвора на сифилис 04.08.2008 г. Результаты: количество – 2,5 мл, бесцветный, прозрачность полная, белок 0,66‰, реакция Панди (+), реакция Нонне – Апельта (–), цитоз 27 кл/мкл (нейтрофилы 80%, лимфоциты 20 %), глюкоза 2,14 ммоль/л, хлориды 96,8 ммоль/л., РПГА 4+, титр 1/640, РИФц 3+. ИФА: АТ к *Treponema pallidum* (сумм.) положительный титр 1/160, РМП 4+.

Результат исследования крови на сифилис от 04.08.2008 г.: РПГА 4+, титр 1/640, РМП 4+, РИФ абс. 3+. ИФА: АТ к *Treponema pallidum* (сумм.) обнаружены, титр 1/320.

Больной 04.08.2008 г. проведена транскраниальная доплерография: линейная скорость кровотока умеренно снижена в большей степени в бассейне правой СМА, повышено сосудистое сопротивление; снижена цереброваскулярная реактивность; отмечаются признаки венозной дисциркуляции 1–2 степени; нерезко снижена ЛСК в ВББ, сосудистое сопротивление повышено.

Результаты КТ головного мозга от 28.07.2008 г.: КТ-признаки перенесенного НМК в бассейне ПСМА; умеренные признаки наружной и внутренней гидроцефалии.

На основании клинических и лабораторных данных установлен диагноз: Нейросифилис. Менингovasкулярная форма (нейросифилис с симптомами (A52.1)). Проведено лечение пенициллином внутривенно капельно 280 млн ЕД на курс. Рекомендовано провести повторный курс лечения в условиях неврологического стационара.

Для диспансерного наблюдения не явилась. 08.08.2011 г. вызвана активно. Жалобы на эпизоды повышения АД до 160/90. Проявлений сифилитической инфекции на коже и слизистых оболочках не установлены. АД 140/90. Со слов больной в 2008 г. получала второй курс спец. терапии в связи с диагнозом нейросифилис в неврологическом отделении городской больницы № 4 (280 млн ЕД пеницилина на курс). Отмечает, что после проведенного лечения резко снизилось количество гипертонических кризов, АД не поднимается, как правило, выше 170–160/90–100 мм рт. ст.

09.08.2011 г. результат исследования крови на сифилис: ИФА (сумм.) – АТ к *Treponema pallidum* положит., титр 1/320, РМП 4+, титр 1/4.

11.08.2011 г. осмотрена неврологом. Результаты осмотра: в 2008 г. больной установлен диагноз нейросифилиса с симптомами, ишемический инсульт. Неврологически: нарушений сознания нет. Зрачки D = S, фотореакция отсутствует, сила в левой руке 1 балл, левой нижней конечности – 4 балла. Сухожильные рефлексы S > D, живые. Походка гемипаретическая. DS: нейросифилис с симптомами (A52.1). Последствия ишемического инсульта в системе правой среднетазовой артерии (28.07.08). Легкий левосторонний гемипарез до глубокого в руке. Для решения вопроса о дополнительном курсе лечения показана люмбальная пункция в условиях стационара.

14.09.2011 г. госпитализирована в стационарное отделение Ростовского кожно-венерологического диспансера. Проведена люмбальная пункция. Результаты: спинномозговая жидкость бесцветная, прозрачная, цитоз 1×10^6 , реакция Панди отрицательная, белок 0,27 г/л, реакция Нонне – Апелта отрицательная. ИФА (сумм.): АТ к *Treponema pallidum* – положит., титр 1/80, АТ к *Treponema pallidum* IgG – положит., титр 1/80, РПГА 4+, титр 1/80, РИФц 2+.

Через три года после проведенного по поводу нейросифилиса лечения в неврологическом статусе больной произошли некоторые положительные изменения. В ликворе – практически полная санация. Воспалительных изменений не наблюдалось, титры серологических реакций существенно снизились. В связи с этим проведение дополнительного курса специфического лечения признано нецелесообразным.

11.10.2016 г. обратилась в рамках диспансерного наблюдения. Отмечает отсутствие гипертонических кризов, АД 140/90. Кожа от высыпаний свободна.

Осмотрена неврологом 11.10.2016 г. Существенной динамики неврологических симптомов не отмечено. Сохраняется отсутствие фотореакции зрачков, анизорефлексия S > D. Умеренный левосторонний гемипарез (3 балла) на ноге до глубокого (1 балл) в руке. DS прежний.

Снята с диспансерного учета.

Установить точное время заражения больной сифилисом не представилось возможным. Однако, судя по анамнезу заболевания (злокачественная гипертоническая болезнь, не поддающаяся эффективной коррекции гипертензивными средствами), нейросифилис начал развиваться за 10 лет до возникновения инсульта. В течение этого времени кровь на сифилис не исследовалась,

так как больная не находилась на стационарном лечении и не проходила медосмотров. Диагноз нейросифилиса был установлен в неврологическом стационаре после развития инсульта. По-видимому, злокачественное течение гипертонической болезни может быть основанием для исследования крови на сифилис. Такое обследование позволило бы провести лечение на ранних этапах и не довести дело до инсульта. С другой стороны, два курса специфического лечения позволили сгладить постинсультную неврологическую симптоматику, добиться относительной нормализации артериального давления.

Мы наблюдали также один случай классического позднего паренхиматозного нейросифилиса.

Пример 2. Больной С. М.Е., 20.09.1973 года рождения, обратился в областной кожно-венерологический диспансер 22.03.2004 г. На момент обращения (30 лет) предъявлял жалобы на резкое снижение остроты зрения и онемение левой половины лица.

Из анамнеза болезни. Считал себя больным в течение года, когда впервые заметил снижение остроты зрения и мелькание «мушек» перед глазами. Обратился к офтальмологу. Был поставлен диагноз: «Атрофия зрительного нерва». В течение года получал лечение в соответствии с этим диагнозом. Исследование крови на сифилис не проводилось. Несмотря на проводимое лечение, состояние больного не изменилось, зрение прогрессивно ухудшалось, и в течение нескольких недель наступила полная слепота. Перед больным встал вопрос об оформлении группы инвалидности. При этом было проведено серологическое обследование крови на сифилис, которое дало положительные результаты. В связи с этим пациент был направлен на консультацию к венерологу.

Анамнез жизни без особенностей. Женат, у жены серологические реакции на сифилис отрицательные. Высшее образование. Двое детей – 1999 и 2000 годов рождения. Последняя половая связь 2 недели назад. Наличие других половых партнеров, кроме жены, в последнее время отрицает. В стационарах не лежал, донором не был, медосмотры не проходил. В 1995 году (9 лет назад) перенес острый уретрит с обильными гнойными выделениями из уретры. За медицинской помощью не обращался. По совету фармацевта в аптеке в течение недели принимал какой-то антибиотик.

При осмотре наружных проявлений сифилиса обнаружено не было. Результаты исследования крови на сифилис от 23.03.2004 г.: РМП 4+, титр 1/4. РИФц 4+, ИФА суммарная положит., РПГА 4+. На основании положительных результатов серологических реакций и наличия неврологической симптоматики (нейросифилис?) назначена консультация невролога.

С 29.03.2004 г. по 16.04.2004 г. находился на стационарном лечении.

01.04.2004 г. неврологом произведена спинномозговая пункция. Результаты исследования ликвора от 02.04.2004 г.: прозрачность снижена, цитоз 1×10^6 /л, белок 0,86 г/л,

реакция Панди положит. +++, реакция Нонне – Апельта положит. +++. РМП 4+, ИФА – положит., РПГА – 4+, РИФц – 4+. Результаты консультации невролога 02.04.2004 г. – жалобы на потерю зрения, шаткость при ходьбе, стреляющие боли в грудном отделе позвоночника, нарушение мочеиспускания, периодическое недержание мочи. Нарушений сознания нет. Лицо симметрично, зрачки $D > S$ (анизокория), фотореакция отсутствует, гипестезия левой половины лица. Пальценосовую пробу выполняет верно. В позе Ромберга отклоняется назад. Активные движения в конечностях в полном объеме. Сухожильные реакции $D = S$; живые – верхних конечностей; коленные, ахилловы – отсутствуют. Гипестезия в зоне Th5–Th10 по сегментарному типу.

На основании *anamnesis vitae* и *anamnesis morbi*, данных клинического и ликворологического обследования установлен диагноз: Поздний нейросифилис. Спинная сухотка.

Получал пенициллин внутривенно капельно по 10 млн ЕД два раза в сутки. На курс всего 280 млн ЕД. Следующий курс пенициллинотерапии (280 млн ЕД) получил при повторной госпитализации с 05.05.2004 г. по 20.05.2004 г. По окончании терапии был осмотрен неврологом. В неврологическом статусе произошли лишь небольшие изменения – нормализовалось мочеиспускание и стал различать день/ночь. В амбулаторных условиях рекомендовано инъекционно стекловидное тело, ксантинола никотинат. Внутрь – трентал.

На диспансерное наблюдение не явился. Связь с больным утеряна, так как, по словам родственников, переехал в другой регион по месту жительства родителей жены.

Комментируя приведенный клинический случай, можно предполагать, что заражение больного сифилисом произошло за 9 лет до поступления в Ростовский областной кожно-венерологический диспансер. Поскольку пациент лечился самостоятельно, полноценного обследования на ИППП и последующего наблюдения проведено не было. Через 8 лет после предполагаемого заражения произошла активизация болезни (нейросифилис), наступила атрофия зрительного нерва. Во время наблюдения у офтальмологов исследование крови на сифилис проведено не было. В результате диагноз нейросифилиса был установлен на поздней стадии болезни, когда у пациента уже развились необратимые изменения (атрофия зрительного нерва, спинная сухотка).

Описанный клинический случай был доложен и обсужден на заседаниях общества неврологов и офтальмологов Ростовской области. В дальнейшем ни одного подобного случая нами зарегистрировано не было.

Таким образом, в результате изучения историй болезни и результатов обследования 617 пациентов с НС было установлено, что нейросифилис в Ростовской области представлен в основном поздними манифестными формами ($92,71 \pm 2,06\%$), клинически проявляющимися

подостро протекающим сифилитическим менингитом ($48,25 \pm 4,11\%$) и менингovasкулярными поражениями ($51,57 \pm 4,11\%$) с преобладанием офтальмологической симптоматики ($93,71 \pm 2,0\%$), нарушениями со стороны вегетативной нервной системы ($78,85 \pm 3,36\%$) и когнитивными нарушениями ($38,64 \pm 4,0\%$).

**3.1.2. Анализ качества лечения сифилиса,
предшествовавшего установлению диагноза нейросифилиса,
и обстоятельств выявления заболевания**

Значительное число наблюдавшихся до установления диагноза НС больных уже имели диагноз «сифилис» и получили по этому поводу специфическое лечение; при этом ранее лечение по поводу сифилиса получили 275 (44,57%) пациентов и лечения не получали 342 человека, которые были направлены к дерматовенерологам из других медицинских учреждений.

Анализ распределения 275 пациентов по ранее перенесенным формам сифилиса показал, что абсолютное большинство из них (91,26%) имели в анамнезе скрытые формы сифилиса, в том числе: диагноз А53.0(90,18±3,55%) и диагноз А52.8 (1,09±1,24%); число больных ранними формами сифилиса (диагноз А51.0, диагноз А51.3, всего 8,73%) было в 10,5 раз меньше (Таблица 7).

Таблица 7 – Формы сифилиса (диагноз по МКБ-10) больных, получавших предшествующее НС лечение

| Форма сифилиса | Диагноз по МКБ | Абсолютное число пациентов | P±Δ, % |
|--|----------------|----------------------------|------------|
| Первичный сифилис половых органов | A51.0 | 4 | 1,46±1,43 |
| Вторичный сифилис кожи и слизистых | A51.3 | 20 | 7,27±3,10 |
| Поздний сифилис скрытый | A52.8 | 3 | 1,09±1,24 |
| Сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний | A53.0 | 248 | 90,18±3,55 |
| Всего пациентов | | 275 | 100 % |

Большинство из 275 пациентов, которые ранее получали лечение в связи с Lues (73,45%), из них в КВД Ростовской области, 13,45% – в других государственных и ведомственных ЛПУ, 3,27% – в частных ЛПУ, 1,82 – в ЛПУ ГУФСИН, 8% больных лечились самостоятельно (Таблица 8).

Таблица 8 – Предшествующее лечение больных НС

| Учреждение, где лечили сифилис | Количество больных | |
|--|--------------------|-------|
| | абс. | % |
| ГБУ РО «КВД» | 202 | 73,45 |
| Другие государственные или ведомственные ЛПУ | 37 | 13,45 |
| Учреждения ГУФСИН | 5 | 1,82 |
| Частные ЛПУ | 9 | 3,27 |
| Самолечение | 22 | 8 |
| Всего больных | 275 | 100 |

Таким образом, до установления диагноза НС большинство (73,45%) из 275 больных получили лечение в ГБУ РО «КВД» по поводу других форм сифилиса, чаще всего по поводу «сифилиса скрытого, неуточненного как ранний или поздний» (A53.0). В связи с отсутствием удовлетворительных клинико-серологических результатов лечения (развитие серорезистентности, неврологической симптоматики к моменту окончания лечения либо в период контроля), таким пациентам после ликворологического обследования был поставлен диагноз НС.

Из числа 275 лиц, ранее получавших лечение по поводу сифилиса, препаратами пенициллина было пролечено 28,73% больных, дюранными препаратами пенициллина – 16%, доксициклином – 5,45%, цефтриаксоном – 17,09%. Данные о схемах лечения 32,72% пациентов получить не удалось (Таблица 9).

Таблица 9 – Используемые для лечения препараты

| Препарат | Количество больных | |
|---------------------------------|--------------------|-------|
| | абс. | % |
| Водорастворимый пенициллин | 79 | 28,73 |
| Цефтриаксон | 47 | 17,09 |
| Дюрантные препараты пенициллина | 44 | 16 |
| Доксициклин | 15 | 5,45 |
| Нет данных о схеме лечения | 90 | 32,72 |
| Всего больных | 275 | 100 |

Анализ предшествующей терапии пациентов, полученной по поводу сифилиса до установления диагноза НС, показал, что в подавляющем большинстве случаев (45,82%) предшествующее лечение было проведено водорастворимым пенициллином и цефтриаксоном и в 16% случаев дюрантными препаратами пенициллина. Вместе с тем у значительного числа пациентов (почти 33%, т. е. третья часть) установить предшествующую терапию не удалось. Таким образом, можно предположить, что характер лечения больных сифилисом, полученного ими до установления диагноза НС, мог в определенной степени повлиять на вероятность его развития: у трети пациентов характер лечения вообще не известен, а 16% получили лечение дюрантными препаратами пенициллина, которые для лечения наиболее часто диагностированного диагноза «А53.0», не рекомендованы, так как не могут обеспечить полной санации от сифилиса, тем более если он сопровождается поражением ЦНС: для лечения сифилиса скрытого неуточненного рекомендовано применение высоких доз бензилпенициллина натриевой соли (по 6 млн ЕД в сутки в/м) либо бензилпенициллина новокаиновой

соли (по 1,2 млн ЕД в сутки в/м) двумя курсами с перерывом в 2 недели. Таким образом, характер предшествующего лечения, полученного почти половиной всех лиц, получивших лечение по поводу Lues (48,72% пациентов), по всей вероятности, не мог обеспечить их полную излеченность от сифилиса, тем более при развитии поражения ЦНС, когда дозы применяемых препаратов должны быть значительно выше (по 24 млн ЕД в/в, в течение не менее 20 суток).

Анализ обстоятельств, предшествовавших выявлению НС, показал, что у 617 наблюдавшихся пациентов НС был диагностирован либо в ГБУ РО «КВД», либо после получения положительных результатов скрининговых тестов на сифилис в различных ЛПУ с последующим обследованием пациентов у дерматовенерологов.

В 39,55% случаев НС был обнаружен у пациентов, обратившихся в ГБУ РО «КВД», в 33,71% – в ЛПУ другого профиля, в 14,75% – в результате профилактических медосмотров (в 8,27% случаев – при проведении предварительного, в 6,48% – периодического медицинского осмотра), в 6,32% – в стационарах и амбулаторных учреждениях психиатрического профиля, в 5,67% – в женских консультациях (Таблица 10).

Таблица 10 – Обстоятельства, предшествовавшие выявлению НС

| Диагноз установлен | Абс. | % |
|---|------|-------|
| ГБУ РО «КВД» | 244 | 39,55 |
| По направлению из ЛПУ других профилей | 208 | 33,71 |
| Обследование при медосмотре, в том числе: | 91 | 14,75 |
| – при предварительном медосмотре | 51 | 8,27 |
| – при периодическом медосмотре | 40 | 6,48 |
| При направлении из психоневрологического диспансера (ПНД), в том числе: | 39 | 6,32 |

Продолжение таблицы 10

| Диагноз установлен | Абс. | % |
|---|------|------|
| – из стационаров ПНД | 36 | 5,83 |
| – амбулаторно ПНД | 3 | 0,49 |
| При направлении из женской консультации | 35 | 5,67 |
| Выборка в целом | 617 | 100 |

Обращало на себя внимание существенное количество больных НС, выявленных при направлении из ЛПУ другого профиля (33,71%), а также при профилактических медосмотрах (предварительных и периодических) ($n = 91$ и 14,75%), когда был выявлен не сам по себе нейросифилис, а специфические изменения серологических реакций. При дальнейшем обследовании таких пациентов был установлен диагноз НС. Это свидетельствует о достаточно высокой эффективности профилактической работы в Ростовской области по выявлению сифилиса вообще и НС в частности. По такой же схеме из числа больных было направлено 39 человек из психоневрологического диспансера (6,32%) и 35 женщин (5,67%) из женских консультаций, что говорит о достаточно высоком уровне совместной работы венерологов, психиатров, неврологов и акушеров-гинекологов Ростовской области.

3.1.3. Анализ общеизвестных факторов риска развития сифилиса и нейросифилиса в Ростовской области

Анамнез, отягощенный общеизвестными факторами риска развития сифилиса и НС, выявлен всего у 36 (5,83%) больных, при этом 8 (1,30%) больных вели асоциальный образ жизни; наличие алкогольной зависимости и факты употребления психоактивных веществ отмечены у 14 (2,27%) и 7 (1,13%) пациентов

соответственно. Ко-инфицированность ВИЧ установлена у 7 (1,13%) пациентов (Таблица 11).

Таблица 11 – Больные с общеизвестными факторами риска развития сифилиса и НС

| Фактор риска развития НС | Абс. | % |
|------------------------------------|------|------|
| Асоциальный образ жизни | 8 | 1,30 |
| Наличие алкогольной зависимости | 14 | 2,27 |
| Употребление психоактивных веществ | 7 | 1,13 |
| Ко-инфицированность ВИЧ | 7 | 1,13 |
| Число больных с факторами риска | 36 | 5,83 |
| Выборка в целом | 617 | 100 |

Таким образом, отягощенный общепринятыми факторами риска анамнез пациентов был выявлен лишь у 5,83% больных НС. Практически малозначимым, по результатам нашего анализа, оказалось сочетание нейросифилиса и ВИЧ-инфекции – 1,13% случаев. По нашему мнению, этот фактор риска в Ростовской области не оказывал существенного влияния на заболеваемость НС [228].

3.1.4. Структура сопутствующих хронических заболеваний

Учитывая отсутствие связи нейросифилиса с общепризнанными факторами риска, такими как ко-инфицированность ВИЧ, асоциальный образ жизни, употребление психоактивных веществ и алкоголизм, представилось целесообразным провести анализ структуры сопутствующих хронических заболеваний у исследуемых больных. Полученные результаты суммированы в Таблице 12.

Таблица 12 – Структура сопутствующих хронических заболеваний у больных НС

| Ранг | Группа заболеваний | Абс. | %/734 | ±Δ | %/617 |
|------|--|------|-------|------|-------|
| 1 | Болезни нервной системы и психические расстройства, в том числе: | 200 | 27,25 | 3,98 | 32,41 |
| | – цереброваскулярные болезни | 71 | 9,67 | 2,45 | 11,51 |
| | – энцефалопатия | 33 | 4,49 | 1,42 | 5,34 |
| | – шизофрения | 23 | 3,13 | 1,31 | 3,73 |
| | – сосудистая деменция | 18 | 2,45 | 1,15 | 2,92 |
| | – расстройства личности | 17 | 2,32 | 1,15 | 2,76 |
| | – эпилепсия | 7 | 0,95 | 0,69 | 1,13 |
| | – невротическое расстройство | 4 | 0,54 | 0,61 | 0,65 |
| | – менингит и менингоэнцефалит | 2 | 0,27 | 0,38 | 0,32 |
| | – болезнь Альцгеймера | 1 | 0,13 | 0,27 | 0,16 |
| | – болезнь Паркинсона | 1 | 0,13 | 0,27 | 0,16 |
| 2 | Болезни системы кровообращения, в том числе: | 170 | 23,16 | 3,06 | 27,55 |
| | – гипертоническая болезнь | 82 | 11,17 | 2,28 | 13,29 |
| | – ишемическая болезнь сердца | 55 | 7,49 | 1,91 | 8,91 |
| 3 | Болезни органов пищеварения | 78 | 10,36 | 2,23 | 12,64 |
| 4 | Болезни органов дыхания | 47 | 6,40 | 1,78 | 7,62 |
| 5 | Болезни мочеполовой системы | 46 | 6,27 | 1,76 | 7,45 |
| 6 | Новообразования, в том числе: | 42 | 5,72 | 1,68 | 6,81 |
| | – злокачественные | 12 | 1,63 | 0,92 | 1,94 |
| 7 | Болезни кожи и подкожно-жировой клетчатки | 40 | 5,45 | 1,65 | 6,48 |
| 8 | Болезни крови и кроветворных органов | 28 | 3,81 | 1,39 | 4,54 |
| 9 | Болезни костно-мышечной системы | 26 | 3,54 | 1,34 | 4,21 |
| 10 | Травмы и отравления, в том числе: | 19 | 2,59 | 1,15 | 3,08 |
| | – черепно-мозговая травма | 5 | 0,68 | 0,60 | 0,81 |
| 11 | Инфекционные и паразитарные заболевания | 13 | 1,77 | 0,96 | 0,81 |

Продолжение таблицы 12

| Ранг | Группа заболеваний | Абс. | %/734 | $\pm\Delta$ | %/617 |
|---|---|------|-------|-------------|-------|
| 12 | Эндокринные заболевания | 9 | 1,23 | 0,80 | 1,46 |
| 13 | Болезни глаза и придаточного аппарата, в том числе: | 8 | 1,09 | 0,75 | 1,30 |
| | – атрофия зрительного нерва | 2 | 0,27 | 0,38 | 0,32 |
| | – ангиопатия сетчатки | 2 | 0,27 | 0,38 | 0,32 |
| 14 | Болезни уха и сосцевидного отростка, в том числе: | 8 | 1,09 | 0,75 | 1,30 |
| | – нейросенсорная тугоухость | 6 | 0,82 | 0,65 | 0,97 |
| | – нарушение вестибулярной функции | 1 | 0,14 | 0,27 | 0,16 |
| Всего сопутствующих заболеваний в выборке | | 734 | 100 | | |
| Всего больных в выборке | | 617 | | | 100 |

Как следует из представленных данных, наибольшее количество сопутствующих заболеваний составляли болезни нервной системы и психические расстройства ($n = 200$; $27,25 \pm 3,98\%$), среди которых чаще всего выявлялись цереброваскулярные болезни ($n = 71$; $9,67 \pm 2,45\%$), далее следовали энцефалопатии ($n = 33$; $4,49 \pm 1,42\%$). Шизофрения ($n = 23$; $3,13 \pm 1,31\%$), сосудистая деменция ($n = 18$; $2,45 \pm 1,15\%$) и расстройство личности ($n = 17$; $2,32 \pm 1,15\%$) также составляли значительную часть наблюдаемых больных. При этом в существенно меньшем количестве оказались случаи эпилепсии ($0,95 \pm 0,69\%$), невротические расстройства ($0,54 \pm 0,61\%$), болезнь Альцгеймера ($n = 1$; $0,13 \pm 0,27\%$), болезнь Паркинсона ($n = 1$; $0,13 \pm 0,27\%$)[229].

На втором ранговом месте оказались болезни системы кровообращения ($n = 170$; $23,16 \pm 3,06\%$). Среди них преобладали: гипертоническая болезнь ($n = 82$; $11,17 \pm 2,28\%$) и ишемическая болезнь сердца ($n = 55$; $7,49 \pm 1,91\%$).

Далее следовали на 3, 4 и 5-м ранговых местах соответственно: болезни органов пищеварения ($n = 78$; $10,36 \pm 2,23\%$), болезни органов дыхания ($n = 47$; $6,4 \pm 1,78\%$) и болезни мочеполовой системы ($n = 46$; $6,27 \pm 1,76\%$).

Остальные сопутствующие хронические заболевания занимали у больных нейросифилисом незначительное место. Обращало на себя небольшое количество травм и отравлений ($n = 19$; $2,59 \pm 1,15\%$), а также заболеваний глаза и придаточного аппарата ($n = 8$; $1,09 \pm 0,75\%$).

При сравнении ранговых мест сопутствующих заболеваний у больных нейросифилисом и в популяции населения Ростовской области обратил на себя внимание ряд обстоятельств (Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнение ранговых мест заболеваний у больных НС и в популяции Ростовской области в 1999–2017 годы

| Ранг в популяции РО | Ранг при НС | Группа хронических заболеваний |
|---------------------|-------------|--|
| 1 | 4 | Болезни органов дыхания |
| 2 | 10 | Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин |
| 3 | 5 | Болезни мочеполовой системы |
| 4 | 2 | Болезни системы кровообращения |
| 5 | 9 | Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани |
| 6 | 13 | Болезни глаза и его придаточного аппарата |
| 7 | 3 | Болезни органов пищеварения |
| 8 | 13 | Болезни уха и сосцевидного отростка |
| 9 | 7 | Болезни кожи и подкожной клетчатки |
| 10 | 1 | Болезни нервной системы и психические расстройства |
| 11 | 11 | Некоторые инфекционные и паразитарные болезни |
| 12 | 8 | Болезни крови и кроветворных органов |

На первом ранговом месте среди сопутствующих хронических заболеваний у пациентов с НС оказались нервные и психические расстройства, а среди населения РО они занимали 10-е место; болезни системы кровообращения при НС

занимали 2-е ранговое место, а среди жителей РО – 4-е ранговое место. Болезни органов пищеварения занимали среди больных НС и в общей популяции жителей РО соответственно 3-е и 7-е, болезни органов дыхания – 4-е и 1-е, болезни крови и кроветворных органов – 8-е и 12-е места. Обращало на себя внимание, что травмы и отравления по частоте встречаемости в РО занимали 2-е ранговое место, а среди больных НС – 10-е; болезни глаза и придаточного аппарата в РО – 6-е место, а среди НС – 13-е соответственно.

В Таблице 14 представлены данные, позволяющие сопоставить структуру сопутствующих хронических заболеваний у больных НС отдельно у женщин и у мужчин.

Таблица 14 – Гендерные различия в структуре сопутствующих хронических заболеваний у больных НС

| Мужчины | | | | | Женщины | | | |
|--|------|------|-----------|-------------|---------|------|-----------|-------------|
| Группа заболеваний | Ранг | Абс. | %/39 7 | $\pm\Delta$ | Ранг | Абс. | %/33 6 | $\pm\Delta$ |
| Болезни нервной системы и психические расстройства, в т. ч.: | 1 | 136 | 34,26 | 5,38 | 2 | 64 | 19,05 | 3,98 |
| – цереброваскулярные болезни | | 42 | 10,58 | 3,04 | | 29 | 8,63 | 3,11 |
| – энцефалопатия | | 28 | 7,05 | 2,53 | | 5 | 1,49 | 1,3 |
| – шизофрения | | 15 | 3,78 | 1,88 | | 8 | 2,38 | 1,5 |
| – расстройства личности | | 15 | 3,78 | 1,88 | | 2 | 0,60 | 0,83 |
| – сосудистая деменция | | 13 | 3,27 | 1,76 | | 5 | 1,49 | 1,3 |
| – эпилепсия | | 7 | 1,76 | 1,30 | | – | – | – |
| – менингит и менингоэнцефалит | | 2 | 0,50 | 0,70 | | – | – | – |
| – невротическое расстройство | | 1 | 0,25 | 0,50 | | 3 | 0,89 | 1,01 |
| – болезнь Паркинсона | | 1 | 0,25 | 0,50 | | – | – | – |
| – болезнь Альцгеймера | | – | – | – | | 1 | 0,30 | 0,59 |

Продолжение таблицы 14

| Мужчины | | | | | Женщины | | | |
|---|------|------|-------|-------------|---------|------|-------|-------------|
| Группа заболеваний | Ранг | Абс. | %/397 | $\pm\Delta$ | Ранг | Абс. | %/336 | $\pm\Delta$ |
| Болезни системы кровообращения: | 2 | 97 | 24,43 | 4,25 | 1 | 73 | 21,73 | 4,44 |
| – гипертоническая болезнь | | 39 | 9,82 | 2,94 | | 43 | 12,80 | 3,60 |
| – ишемическая болезнь сердца | | 46 | 11,59 | 3,17 | | 9 | 2,68 | 1,74 |
| Болезни органов пищеварения | 3 | 38 | 9,57 | 2,91 | 3 | 39 | 11,61 | 3,45 |
| Болезни мочеполовой системы | 4 | 21 | 5,29 | 2,21 | 7 | 25 | 7,44 | 2,82 |
| Болезни костно–мышечной системы | 4 | 21 | 5,29 | 2,21 | 10 | 5 | 1,49 | 1,3 |
| Болезни кожи и подкожно–жировой клетчатки | 5 | 14 | 3,53 | 1,82 | 6 | 26 | 7,74 | 2,88 |
| Травмы и отравления | 5 | 14 | 3,53 | 1,82 | 10 | 5 | 1,49 | 1,3 |
| – черепно–мозговые травмы | | 3 | 0,76 | 0,86 | – | – | – | – |
| Новообразования | 5 | 14 | 3,53 | 1,82 | 5 | 28 | 8,33 | 2,97 |
| – злокачественные | | 7 | 1,76 | 1,30 | | 5 | 1,49 | 1,30 |
| Болезни крови и кроветворных органов | 6 | 13 | 3,27 | 1,76 | 8 | 15 | 4,46 | 2,22 |
| Болезни органов дыхания | 7 | 11 | 2,77 | 1,62 | 4 | 36 | 10,71 | 3,33 |
| Инфекционные и паразитарные заболевания | 8 | 8 | 2,02 | 1,39 | 10 | 5 | 1,49 | 1,30 |
| Болезни глаза и придаточного аппарата: | 9 | 6 | 1,51 | 1,21 | 12 | 2 | 0,60 | 0,83 |
| – атрофия зрительного нерва | | 2 | 0,50 | 0,70 | | – | – | – |
| – ангиопатия сетчатки | | 1 | 0,25 | 0,50 | | 1 | 0,30 | 0,59 |
| Болезни уха и сосцевидного отростка: | 10 | 4 | 1,01 | 0,99 | 11 | 4 | 1,19 | 1,17 |
| – нейросенсорная тугоухость | | 3 | 0,76 | 0,86 | | 3 | 0,89 | 1,01 |
| – нарушение вестибулярной функции | | 1 | 0,25 | 0,50 | | – | – | – |
| Всего сопутствующих болезней в выборке | | 397 | 100 | | | 336 | 100 | |
| Всего больных в выборке | | 351 | | | | 226 | | |

Такое сопоставление выявило, что болезни нервной системы и психические расстройства среди мужчин с НС занимали первое ранговое место ($34,26 \pm 5,38\%$), а у женщин – 2-е ранговое место ($19,05 \pm 3,98\%$). При этом структурная значимость последних у мужчин была достоверно выше в 1,8 раза ($p < 0,05$).

Болезни системы кровообращения у мужчин оказались на 2-м ранговом месте ($24,43 \pm 4,25\%$), у женщин на 1-м месте ($21,73 \pm 4,44\%$). И хотя разница в структурной значимости этого показателя оказалась несущественной, количество ИБС у мужчин оказалась достоверно ($p < 0,05$) больше, чем у женщин, – в 4,32 раза.

Болезни костно-мышечной системы и болезни органов дыхания у мужчин занимали 4-е и 7-е ранговые места, а у женщин 10-е и 4-е ранговые места соответственно. При этом структурная значимость заболеваний органов дыхания у мужчин ($2,77 \pm 1,62\%$) оказалась в 3,86 раза ниже ($p < 0,05$), чем таковой показатель у женщин ($10,71 \pm 3,33\%$).

Существенного различия в структуре сопутствующих хронических заболеваний при НС среди городского и сельского населения выявить не удалось (Таблица 15).

Таблица 15 – Структура сопутствующих хронических заболеваний среди больных НС (городские и сельские жители РО)

| Город | | | | Село | | | | |
|---|------|------|-----------|-------------|------|------|-----------|-------------|
| Группа заболеваний | Ранг | Абс. | %/37 5 | $\pm\Delta$ | Ранг | Абс. | %/3 48 | $\pm\Delta$ |
| Болезни нервной системы и психические расстройства: | 1 | 108 | 28,48 | 4,62 | 1 | 92 | 26,4 4 | 4,86 |
| – цереброваскулярные болезни | | 41 | 10,93 | 3,11 | | 30 | 8,62 | 2,97 |
| – энцефалопатия | | 18 | 4,8 | 2,12 | | 15 | 4,31 | 2,15 |
| – шизофрения | | 14 | 3,73 | 1,64 | | 9 | 2,59 | 1,68 |
| – сосудистая деменция | | 10 | 2,66 | 1,61 | | 8 | 2,3 | 1,58 |
| – расстройство личности | | 10 | 2,66 | 1,61 | | 7 | 2,01 | 1,48 |
| – невротическое расстройство | | 3 | 0,80 | 0,91 | | 1 | 0,29 | 0,57 |

Продолжение таблицы 15

| Город | | | | | Село | | | |
|---|------|-----|-----------|------|------|-----|-----------|------|
| Группа заболеваний | Ранг | Абс | %/37 5 | ±Δ | Ранг | Абс | %/3 48 | ±Δ |
| – эпилепсия | | 3 | 0,80 | 0,91 | | 4 | 1,15 | 1,13 |
| – болезнь Паркинсона | | 1 | 0,27 | 0,52 | | – | – | – |
| – болезнь Альцгеймера | | – | – | – | | 1 | 0,29 | 0,57 |
| Болезни системы кровообращения: | 2 | 96 | 25,6 | 4,41 | 2 | 74 | 21,2 6 | 4,33 |
| – гипертоническая болезнь | | 50 | 13,33 | 3,40 | | 32 | 9,20 | 3,06 |
| – ишемическая болезнь сердца | | 31 | 8,27 | 2,80 | | 24 | 6,90 | 2,68 |
| Болезни органов пищеварения | 3 | 48 | 12,8 | 3,37 | 3 | 30 | 8,62 | 2,97 |
| Болезни органов дыхания | 4 | 24 | 6,40 | 2,49 | 6 | 23 | 6,61 | 2,63 |
| Болезни кожи и подкожно–жировой клетчатки | 5 | 23 | 6,13 | 2,44 | 7 | 17 | 4,89 | 2,28 |
| Болезни мочеполовой системы | 6, | 20 | 5,33 | 2,29 | 5 | 26 | 7,47 | 2,78 |
| Болезни костно–мышечной системы | 7 | 15 | 4 | 1,98 | 9, | 11 | 3,16 | 1,85 |
| Новообразования | 7 | 14 | 3,73 | 1,93 | 4 | 28 | 8,05 | 2,88 |
| в том числе злокачественные | | 3 | 0,80 | 0,91 | | 9 | 2,59 | 1,68 |
| Болезни крови и кроветворных органов | 8 | 11 | 2,93 | 1,72 | 7 | 17 | 4,89 | 2,28 |
| Травмы и отравления | 9 | 7 | 1,87 | 1,38 | 8 | 12 | 3,45 | 1,93 |
| в том числе черепно–мозговая травма | | 2 | 0,53 | 0,74 | | 3 | 0,86 | 0,98 |
| Болезни эндокринной системы | 10 | 6 | 1,60 | 1,28 | 12 | 3 | 0,86 | 0,98 |
| Инфекционные и паразитарные заболевания | 11 | 5 | 1,33 | 1,17 | 10 | 8 | 2,30 | 1,58 |
| Болезни глаза и придаточного аппарата: | 11 | 5 | 1,33 | 1,17 | 12 | 3 | 0,86 | 0,98 |
| – ангиопатия сетчатки | | 1 | 0,27 | 0,52 | | 1 | 0,29 | 0,57 |
| – атрофия зрительного нерва | | 1 | 0,27 | 0,52 | | 1 | 0,29 | 0,57 |
| Болезни уха и сосцевидного отростка: | 12 | 4 | 1,07 | 1,05 | 11 | 4 | 1,15 | 1,13 |
| – нейросенсорная тугоухость | | 2 | 0,53 | 0,74 | | 4 | 1,15 | 1,13 |
| – нарушение вестибулярной функции | | 1 | 0,27 | 0,52 | | – | – | – |

Анализ структуры сопутствующих заболеваний у больных НС в Ростовской области позволяет сделать следующие заключения. На первом ранговом месте в структуре сопутствующей патологии оказались болезни нервной системы

и психические расстройства. При этом в структуре заболеваемости среди жителей Ростовской области они занимали 10-е ранговое место. Столь значимая разница в ранговых местах неврологической и психической патологии у больных НС и в общей популяции населения Ростовской области свидетельствует о том, что выявление у пациента заболевания нервной системы или психического расстройства является важным фактором, указывающим на возможность развития у него НС под маской неврологического или психического заболевания.

При поступлении в специализированный диспансер у 27,25% пациентов с НС уже были поставлены диагнозы заболеваний неврологического и психиатрического профиля, т. е. такие пациенты с НС некоторое время, иногда довольно продолжительное, находились на лечении у неврологов и психиатров с неврологическими и психиатрическими диагнозами, а сифилис у них не был выявлен. Комплексный анализ нормативно-правовых документов, регламентирующих работу врачей неврологов и психиатров, показал, что на амбулаторном этапе исследование на сифилис необходимо проводить всем пациентам с болезнью Альцгеймера [230], деменцией [231–233], эпилепсией [234, 235], рассеянным склерозом [236]. Однако этих пациентов не направляли на серологическое и тем более на ликворологическое обследование, что позволило бы диагностировать НС на относительно ранних этапах развития и, таким образом, минимизировать его отрицательные последствия. Между тем у 9 человек (1 с болезнью Альцгеймера и 8 с деменцией) согласно приказам [230–233] должны были провести обследование на сифилис на амбулаторном этапе. Остальным пациентам ($n = 191$), согласно действующим в Российской Федерации на конец 2017 года нормативным документам, такие мероприятия проводить не требовалось. Следовательно, такое обследование могли провести у них лишь при поступлении в стационар. Полученные данные свидетельствуют о необходимости выполнять серологическое обследование на сифилис у **всех (!)** больных неврологического и психиатрического профиля еще на амбулаторном этапе.

Также обращала на себя внимание достоверно ($p < 0,05$) более существенная частота заболеваний нервной системы и психических расстройств

у мужчин с НС ($34,26 \pm 5,38\%$ – первое ранговое место), по сравнению с женщинами ($19,05 \pm 3,98\%$ – второе ранговое место). Этот факт может быть объяснен следующим образом. По-видимому, женщины при наличии проявлений у них неврологических и психических расстройств обращались за медицинской помощью раньше, чем мужчины, и диагноз НС устанавливается у них на более ранних этапах.

Существенное место в структуре сопутствующей патологии при НС в Ростовской области занимали болезни системы кровообращения (второе ранговое место, $n = 170$, $23,16 \pm 3,06\%$) При этом наблюдался гендерный диморфизм: у женщин первое ранговое место, у мужчин – второе, но частота ИБС у мужчин оказалась существенно выше ($p < 0,05$), чем у женщин. Специфических сифилитических поражений органов кровообращения нами выявлено не было, что могло свидетельствовать об отсутствии у пациентов сочетанного поражения нервной и сердечно-сосудистой систем на поздних этапах развития сифилитической инфекции. Однако специальные инструментальные исследования сердечно-сосудистой системы у этих пациентов не проводились (это не являлось целью нашей работы), что не позволяло полностью исключить у таких пациентов еще и специфическое поражение органов кровообращения. Вместе с тем, учитывая известные факты о влиянии возбудителя сифилиса на сосуды человека [237], нельзя исключить возможности воздействия *T. pallidum* на сосуды головного и спинного мозга этих пациентов, тем более что одним из основополагающих клинических диагнозов среди больных манифестным НС был менингovasкулярный сифилис. Учитывая, что основные нормативно-правовые документы, регламентирующие обследование таких пациентов на сифилис, касаются в основном стационаров [24, 213], следует рекомендовать выполнять серологическое обследование на сифилис **всем (!)** больным с заболеваниями системы кровообращения еще на амбулаторном этапе.

Нами также было выявлено достоверное отличие частоты поражения органов дыхания у мужчин почти в 4 раза ($p < 0,05$) реже, чем у женщин,

и болезней костно-мышечной системы у мужчин более чем в 4 раза чаще ($p < 0,05$), чем у женщин. Такое отличие, по-видимому, не оказывает существенного влияния на течение и причины возникновения НС у пациентов в Ростовской области.

Стоит отметить незначительное количество у больных НС сопутствующих заболеваний глаза и придаточного аппарата (всего 8 человек). Поражение глазного нерва отмечено только у 2 пациентов, что не соответствует общепризнанным представлениям о частоте атрофии зрительного нерва при НС.

Существенных отличий частоты заболеваемости сопутствующей патологией при НС у городского и сельского населения Ростовской области выявлено не было. Вместе с тем обращает на себя внимание различие ранговых мест по частоте встречаемости ряда нозологических форм. Так, новообразования у жителей городов с НС находились на 7-м ранговом месте, а у сельских жителей на 4-м, болезни органов дыхания на 4-м и 6-м, а болезни кожи и подкожно-жировой клетчатки на 5-м и 7-м ранговых местах соответственно.

Таким образом, на основании проведенных исследований:

– установлено, что преобладающей формой нейросифилиса среди жителей Ростовской области является поздний НС с симптомами (A52.1; 92,71%), представленный сифилитическим менингитом (48,25%) и менингovasкулярным сифилисом (51,57%) с нерезко выраженной клинической симптоматикой. Наиболее частыми клиническими признаками манифестного НС являются офтальмологические симптомы (у 93,71% обследованных) и симптомы нарушения состояния вегетативной нервной системы (у 78,85%), на выявление которых требуется обращать особое внимание при клиническом обследовании данного контингента пациентов с подозрением на нейросифилис;

– к факторам риска развития НС среди жителей Ростовской области можно отнести: возраст пациентов от 30 до 59 лет (77% пациентов), перенесенный в прошлом сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний, или скрытый поздний (всего – у 91,26% пациентов), наличие выявленных до установления

диагноза НС болезней нервной системы, психических расстройств (у 32,41% пациентов), а также болезней органов кровообращения (у 27,55% больных). Существенного влияния общезначимых факторов риска (асоциальный образ жизни, наличие алкогольной и наркологической зависимости, ко-инфицированность ВИЧ-инфекцией) на развитие НС среди жителей Ростовской области установлено не было (выявлены всего у 5,83% больных НС).

3.2. Нейросифилис и его место в структуре заболеваемости различными формами сифилиса в Ростовской области

3.2.1. Доля и ранговое значение нейросифилиса в структуре заболеваемости сифилисом в Ростовской области

Для реализации цели и задач исследования представилось целесообразным изучить место нейросифилиса в структуре заболеваемости сифилисом, возможные корреляционные связи между заболеваемостью НС и другими формами сифилиса. Кроме того, вызвал интерес средний многолетний уровень заболеваемости НС на различных территориях Ростовской области, построение экстраполяционной модели развития заболеваемости, а также исследование реального эпидемиологического риска развития НС в будущем в Ростовской области.

Как следует из Рисунка 4, в структуре заболеваемости сифилисом в Ростовской области чаще всего наблюдался сифилис ранний скрытый А51.5 (39,30% – ранг 1), второе место занимал сифилис вторичный кожи и слизистых оболочек А51.3 (31,65% – ранг 2), третье место – сифилис первичный А51.0 (14,34% – ранг 3). Сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний А53.0 и нейросифилис А52.1 – А52.3 в структуре заболеваемости занимали лишь 11,43% – ранг 4 и 2,50% – ранг 5 соответственно. На прочие формы сифилиса (прежде всего сифилис скрытый поздний, сифилис врожденный и пр.) приходилось 0,78%.

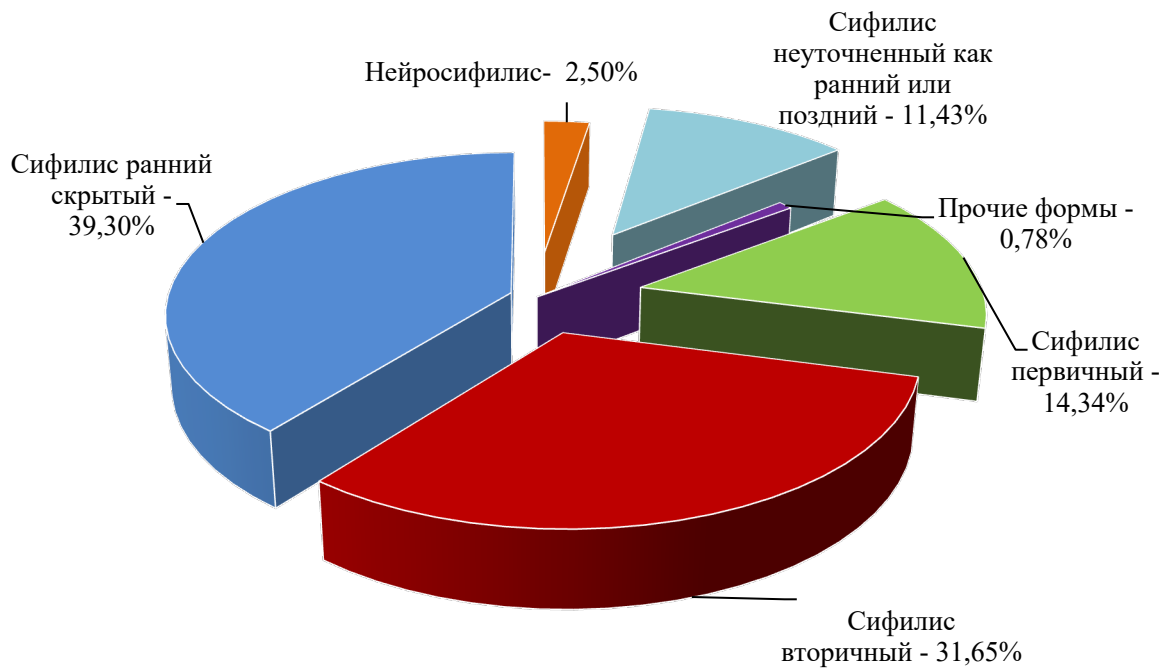


Рисунок 4 – Структура заболеваемости сифилисом населения Ростовской области за период 1999–2017 годы

Сравнение структуры заболеваемости НС в городах и сельских районах не выявило большого количества значимых различий (Рисунок 5).

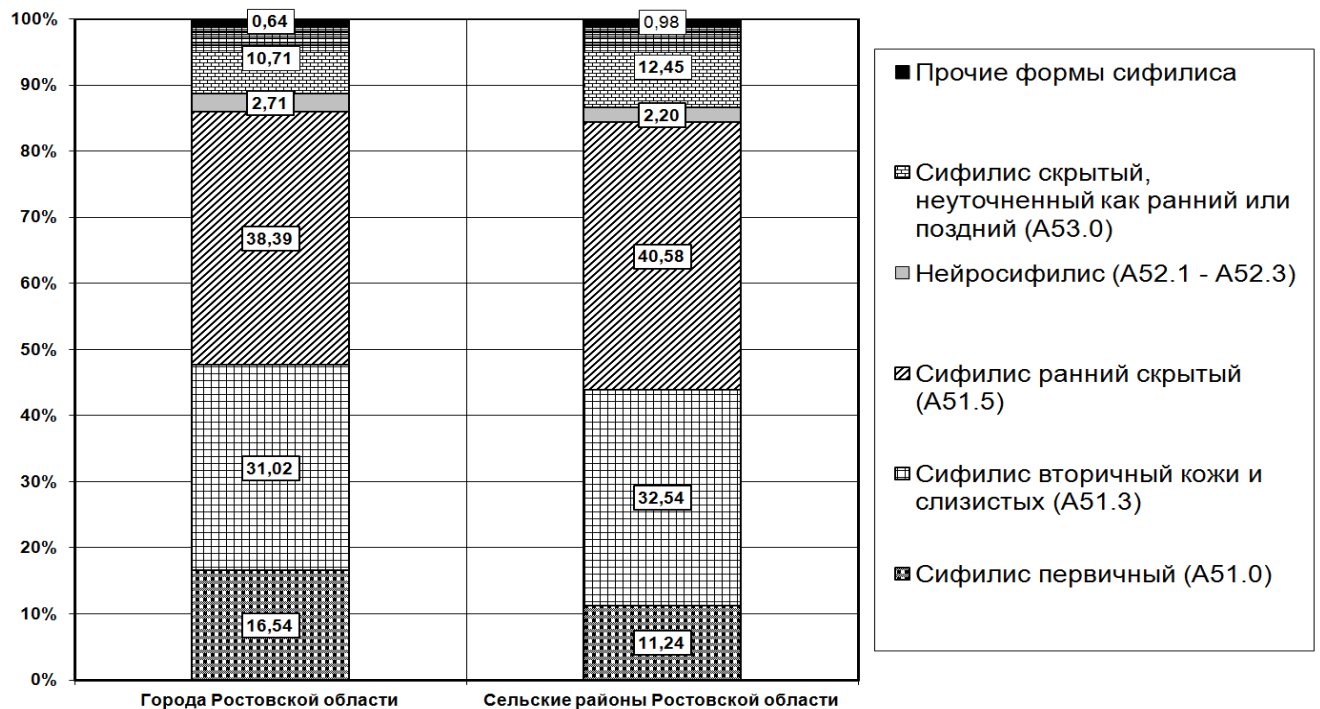


Рисунок 5 – Структура заболеваемости сифилисом городского и сельского населения Ростовской области за период 1999–2017 годы

Сифилис вторичный кожи и слизистых А51.3 в городах составлял 31,02%, в сельских районах – 32,54%; сифилис ранний скрытый А51.5 – 38,39% и 40,58%; НС А52.1 – А52.3 – 2,71% и 2,20% соответственно. Сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний А53.0 занимал в общей заболеваемости в городах Ростовской области 10,71% и в сельских районах – 12,45%, прочие формы сифилиса 0,64% и 0,98%. Единственно, сифилис первичный А51.0 в городах (16,54%) наблюдался несколько чаще (на 5,30%), чем в сельских районах (11,24%).

Представилось целесообразным изучить значимость различных форм сифилиса в общей структуре заболеваемости сифилисом и место в ней НС за первые 9 лет наблюдения (с 1999 по 2008 г.), а также за последующие 10 лет (с 2008 по 2017 г.).

В первые четыре года анализируемого периода (1999–2002 гг.) в структуре общей заболеваемости сифилисом преобладали сифилис вторичный кожи и слизистых – А51.3 (39,95% – первое ранговое место) и сифилис ранний скрытый А51.5 (38,99% – второе ранговое место). На третьем ранговом месте оказался первичный сифилис – А 51.0 (20,55%). Нейросифилис при этом не регистрировался совсем. Сифилис врожденный А50.0 – А50.9 оказался на четвертом ранговом месте (0,31%), а сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний А53.0 был на шестом месте (0,08%) (Таблица 16).

Таблица 16 – Структура заболеваемости сифилисом в Ростовской области за период 1999–2017 годы

| Наименование показателей | Сифилис первичный (A51.0) | Сифилис вторичный кожи и слизистых (A51.3) | Сифилис ранний скрытый (A51.5) | Сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (A53.0) | Сифилис поздний скрытый (A52.8) | НС (A52.1–A52.3) | Сифилис сердечно-сосудистой системы (A52.0) | Сифилис врожденный (A50.0–A50.9) | Сифилис всего (A50–A53) |
|----------------------------|---------------------------|--|--------------------------------|--|---------------------------------|------------------|---|----------------------------------|-------------------------|
| Ростовская область в целом | | | | | | | | | |
| 1999–2017 гг. | | | | | | | | | |
| % | 14,34 | 31,65 | 39,30 | 11,43 | 0,47 | 2,50 | 0,01 | 0,30 | 100,0 |
| Ранг | 3 | 2 | 1 | 4 | 6 | 5 | 8 | 7 | н/о |
| $\Delta \pm 0,05$ | 0,32 | 0,42 | 0,44 | 0,29 | 0,06 | 0,14 | 0,01 | 0,05 | н/о |
| 1999–2002 гг. | | | | | | | | | |
| % | 20,55 | 39,95 | 38,99 | 0,08 | 0,11 | 0,00 | 0,00 | 0,31 | 100,0 |
| Ранг | 3 | 1 | 2 | 6 | 5 | 7 | 7 | 4 | н/о |
| $\Delta \pm 0,05$ | 0,53 | 0,64 | 0,64 | 0,04 | 0,04 | 0,01 | 0,01 | 0,07 | н/о |
| 2003–2007 гг. | | | | | | | | | |
| % | 11,21 | 29,58 | 46,95 | 10,22 | 0,40 | 1,17 | 0,01 | 0,47 | 100,0 |
| Ранг | 3 | 2 | 1 | 4 | 7 | 5 | 8 | 6 | н/о |
| $\Delta \pm 0,05$ | 0,55 | 0,79 | 0,87 | 0,53 | 0,11 | 0,19 | 0,02 | 0,12 | н/о |

В последующие 5 лет наблюдения (2003–2007 гг.) структура заболеваемости сифилисом выглядела следующим образом. На первом ранговом месте оказался сифилис ранний скрытый A51.5 (46,95%), на втором – вторичный сифилис кожи и слизистых A51.3 (29,58%), на третьем – сифилис первичный A51.0 (11,21%). С шестого на четвертое место переместился сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний, A53.0 (10,22%), нейросифилис A52.1 – A52.3 оказался

на пятом ранговом месте (1,17%). Другие формы сифилиса регистрировались в небольшом проценте случаев.

Сравнение структуры заболеваемости сифилисом в городах и сельских районах Ростовской области в первые 9 лет наблюдения не выявило значимых различий (Таблицы 17, 18).

Таблица 17 – Структура заболеваемости сифилисом в городах Ростовской области за период 1999–2017 годы

| Наименование показателей | Сифилис первичный (A51.0) | Сифилис вторичный кожи и слизистых (A51.3) | Сифилис ранний скрытый (A51.5) | Сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (A52.0) | Сифилис поздний скрытый (A52.8) | НС (A52.1–A52.3) | Сифилис сердечно-сосудистой системы (A52.0) | Сифилис врожденный (A50.0–A50.9) | Сифилис всего (A50–A53) |
|---------------------------|---------------------------|--|--------------------------------|--|---------------------------------|------------------|---|----------------------------------|-------------------------|
| Города Ростовской области | | | | | | | | | |
| 1999–2017 гг. | | | | | | | | | |
| % | 16,54 | 31,02 | 38,39 | 10,71 | 0,42 | 2,71 | 0,00 | 0,22 | 100,0 |
| Ранг | 3 | 2 | 1 | 4 | 6 | 5 | 8 | 7 | н/о |
| $\Delta \pm 0,05$ | 0,44 | 0,55 | 0,58 | 0,37 | 0,08 | 0,19 | 0,01 | 0,06 | н/о |
| 1999–2002 гг. | | | | | | | | | |
| % | 23,70 | 38,74 | 37,16 | 0,12 | 0,03 | 0,01 | 0,01 | 0,23 | 100,0 |
| Ранг | 3 | 1 | 2 | 5 | 6 | 7 | 7 | 4 | н/о |
| $\Delta \pm 0,05$ | 0,71 | 0,81 | 0,81 | 0,06 | 0,03 | 0,01 | 0,01 | 0,08 | н/о |
| 2003–2007 гг. | | | | | | | | | |
| % | 12,17 | 28,58 | 47,88 | 9,59 | 0,36 | 1,14 | 0,00 | 0,27 | 100,0 |
| Ранг | 3 | 2 | 1 | 4 | 6 | 5 | 8 | 7 | н/о |
| $\Delta \pm 0,05$ | 0,77 | 1,06 | 1,18 | 0,69 | 0,14 | 0,25 | 0,00 | 0,12 | н/о |

Таблица 18 – Структура заболеваемости сифилисом в сельских районах Ростовской области за период 1999–2017 годы

| Наименование показателей | Сифилис первичный (A51.0) | Сифилис вторичный кожи и слизистых (A51.3) | Сифилис ранний скрытый (A51.5) | Сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (A53.0) | Сифилис поздний скрытый (A52.8) | НС (A52.1–A52.3) | Сифилис сердечно-сосудистой системы (A52.0) | Сифилис врожденный (A50.0 – A50.9) | Сифилис всего (A50–A53) |
|------------------------------------|---------------------------|--|--------------------------------|--|---------------------------------|------------------|---|------------------------------------|-------------------------|
| Сельские районы Ростовской области | | | | | | | | | |
| 1999–2017 гг. | | | | | | | | | |
| % | 11,24 | 32,54 | 40,58 | 12,45 | 0,54 | 2,20 | 0,02 | 0,43 | 100,0 |
| Ранг | 4 | 2 | 1 | 3 | 6 | 5 | 8 | 7 | н/о |
| $\Delta \pm 0,05$ | 0,45 | 0,66 | 0,69 | 0,47 | 0,10 | 0,21 | 0,02 | 0,09 | н/о |
| 1999–2002 гг. | | | | | | | | | |
| % | 15,49 | 41,88 | 41,88 | 0,02 | 0,24 | 0,00 | 0,00 | 0,44 | 100,0 |
| Ранг | 3 | 2 | 2 | 6 | 5 | 7 | 7 | 4 | н/о |
| $\Delta \pm 0,05$ | 0,76 | 1,04 | 1,04 | 0,03 | 0,10 | 0,00 | 0,00 | 0,14 | н/о |
| 2003–2007 гг. | | | | | | | | | |
| % | 10,05 | 30,79 | 45,82 | 10,98 | 0,44 | 1,20 | 0,02 | 0,70 | 100,0 |
| Ранг | 4 | 2 | 1 | 3 | 7 | 5 | 8 | 6 | н/о |
| $\Delta \pm 0,05$ | 0,78 | 1,19 | 1,19 | 0,81 | 0,17 | 0,28 | 0,03 | 0,22 | н/о |

Как следует из представленных данных, в 1999–2002 гг. незначительные различия касались сифилиса вторичного кожи и слизистых A51.3 (в городах 38,74% – первое ранговое место, а в сельских районах – 41,88% – второе ранговое место). За период 2003–2007 гг. сифилис первичный A51.0 в городах (12,77%) занимал третье ранговое место, а в сельских территориях (10,05%) – четвертое ранговое место.

Таким образом, за первые 9 лет анализируемого периода в структуре заболеваемости сифилисом преобладали его ранние формы. При этом значимость этих форм в структуре заболеваемости сифилисом характеризовалась некоторыми колебаниями. Так за первые 4 года наблюдений (с 1999 по 2002 г.) чаще регистрировались ранние манифестные формы сифилиса (вторичный сифилис кожи и слизистых и первичный сифилис). В структуре заболеваемости они занимали 60,5%. В последующий пятилетний период (2003–2007 г.) на первом ранговом месте оказался сифилис скрытый, который в структуре заболеваемости сифилисом занял 46,95%. При этом ранние манифестные формы (сифилис вторичный кожи и слизистых и сифилис первичный) суммарно составили чуть более 40 %. В то же время сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (10,22%) и нейросифилис (1,17%) приобрели большую значимость в этот период наблюдений.

Структура заболеваемости всеми формами сифилиса с 1999 по 2017 год не дает четкого понимания о месте в ней НС, так как значимый рост его отмечается с 2008 года. В связи с этим нами была проанализирована структура заболеваемости сифилисом в Ростовской области за последние 10 лет с 2008 по 2017 год (Таблица 19).

Таблица 19 – Структура заболеваемости сифилисом в Ростовской области за период 2008–2017 годы

| Формы и стадии сифилиса | 2008–2017 гг. | | В том числе: | | | |
|--|---------------|------|---------------|------|---------------|------|
| | | | 2008–2012 гг. | | 2013–2017 гг. | |
| | % | Ранг | % | Ранг | % | Ранг |
| Сифилис всего (A50 – A53) | 100,00±0,02 | н/о | 100,00±0,03 | н/о | 100,00±0,05 | н/о |
| в том числе: сифилис врожденный (A50.0 – A50.9) | 0,11±0,06 | 7 | 0,15±0,09 | 7 | 0,02±0,05 | 7 |
| сифилис первичный (A51.0) | 5,52±0,42 | 5 | 6,46±0,57 | 4 | 3,85±0,59 | 5 |
| сифилис вторичный кожи и слизистых (A51.3) | 17,52±0,70 | 3 | 20,76±0,93 | 3 | 11,74±0,99 | 4 |

Продолжение таблицы 19

| Формы и стадии сифилиса | 2008–2017 гг. | | В том числе: | | | |
|--|---------------|------|---------------|------|---------------|------|
| | | | 2008–2012 гг. | | 2013–2017 гг. | |
| | % | Ранг | % | Ранг | % | Ранг |
| сифилис ранний скрытый (A51.5) | 31,34±0,85 | 2 | 37,06±1,11 | 1 | 21,13±1,26 | 2 |
| сифилис сердечно-сосудистой системы (A52.0) | 0,02±0,02 | 8 | 0,03±0,04 | 8 | 0,00±0,00 | 8 |
| нейросифилис (A52.1 – A52.3) | 8,93±0,53 | 4 | 3,73±0,44 | 5 | 18,20±1,19 | 3 |
| сифилис поздний скрытый (A52.8) | 1,26±0,21 | 6 | 1,09±0,24 | 6 | 1,55±0,38 | 6 |
| сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (A53.0) | 35,31±0,88 | 1 | 30,71±1,06 | 2 | 43,5±1,52 | 1 |

Как следует из данных таблицы, в течение отмеченных лет наблюдения с 2008 по 2017 год, структура заболеваемости сифилисом в Ростовской области претерпела серьезные изменения. Так, сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний A53.0 в 2008–2017 годы в структуре заболеваемости составил 35,31±0,88% и оказался на 1-м ранговом месте, а за последние 5 лет (2013–2017 гг.) его доля еще более возросла с 30,71±1,06 % до 43,50±1,52% ($p \leq 0,05$), сохраняя при этом 1-е ранговое место. Доля НС в структуре заболеваемости сифилисом с 2008 по 2017 год составила 8,93±0,53% (4-е ранговое место), а за период 2013–2017 годы значимо возросла с 3,73±0,44% до 18,20±1,19% ($p \leq 0,05$), занимая 3-е ранговое место.

Такие изменения в структуре заболеваемости сифилисом в Ростовской области за последние 10 лет стали возможными из-за уменьшения доли сифилиса первичного A51.0 – 5,52±0,42% (5-е ранговое место) и сифилиса вторичного кожи и слизистых A51.3 – 17,52±0,70% (3-е ранговое место). Особенно ярко такое снижение определилось за последние 5 лет, с 2013 по 2017 год. В первом

случае доля НС составила 5-е ранговое место ($3,85 \pm 0,59\%$ а во втором случае – уже ($11,74 \pm 0,99\%$).

Приведенные данные указывают на существенные изменения структуры заболеваемости различными формами сифилиса по мере развития эпидемии в Ростовской области. На ранних этапах эпидемиологического процесса преобладали ранние формы сифилиса. Так, в первые 9 лет наблюдений в структуре заболеваемости сифилисом первые три ранговых места занимали, периодически чередуясь, сифилис ранний скрытый А51.3 и сифилис первичный А51.0. Эти три клинические формы сифилиса в структуре заболеваемости составляли беспредельно высокую долю: в 1999–2002 годы – 99,49%, в 2003–2007 годы – 87,74%. При этом поздние формы, НС в частности, занимали незначительное место в структурной иерархии. По мере затухания эпидемии (уменьшения общей заболеваемости сифилисом) в структуре стали преобладать его поздние формы. Особенно убедительно такие изменения произошли за последние пять лет наблюдения, с 2013 по 2017 год. В этот период наибольшую значимость приобрел сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний А53.0 – $43,5 \pm 1,52\%$ (1-е ранговое место), а также НС – $18,2 \pm 1,19\%$ (3-е ранговое место), в то же время ранние формы сифилиса (сифилис первичный, сифилис вторичный кожи и слизистых, сифилис скрытый ранний) занимали всего лишь 36,72% в структуре общей заболеваемости сифилисом.

Таким образом, в результате проведенных исследований была установлена высокая значимость нейросифилиса в структуре заболеваемости сифилисом в Ростовской области, в наибольшей степени выраженная в течение последних пяти лет наблюдений (2013–2017 гг.: доля нейросифилиса в структуре заболеваемости сифилисом – $18,20 \pm 1,19\%$, третье ранговое место), что обуславливает необходимость оптимизации организационных мероприятий по его выявлению.

Установленные колебания значимости различных форм сифилиса в общей структуре заболеваемости сифилисом в Ростовской области в целом соответствуют

основным законам течения эпидемиологического процесса, с одним исключением – беспрецедентным ростом значимости НС.

3.2.2. Экстраполяционный прогноз заболеваемости нейросифилисом и всеми формами сифилиса в Ростовской области

Для построения прогноза заболеваемости НС и общей заболеваемости сифилисом в Ростовской области нами был использован адаптированный метод нелинейного трендового анализа. Применялись унифицированные критерии интерпретации результатов [221]. Использованный методический подход позволил выявить особенности многолетней динамики заболеваемости НС и сифилисом, сформировать их математические модели, а также рассчитать прогнозы заболеваемости НС и сифилисом в Ростовской области.

Показано, что для исследованной группы населения изменения заболеваемости НС (А52.1 – А52.3) с 2003 по 2017 год (15 лет) могут быть охарактеризованы степенной кривой ($Y_t = 0,116 \cdot X^{1,275}$), которая соответствует тенденции к росту (темп прироста в среднем +27,98% в год). Степенной тип тенденции многолетней динамики заболеваемости НС указывает на однонаправленный характер ее роста с постоянным ускорением и увеличением показателя абсолютного прироста тенденции к концу изучаемого периода (Рисунок 6).

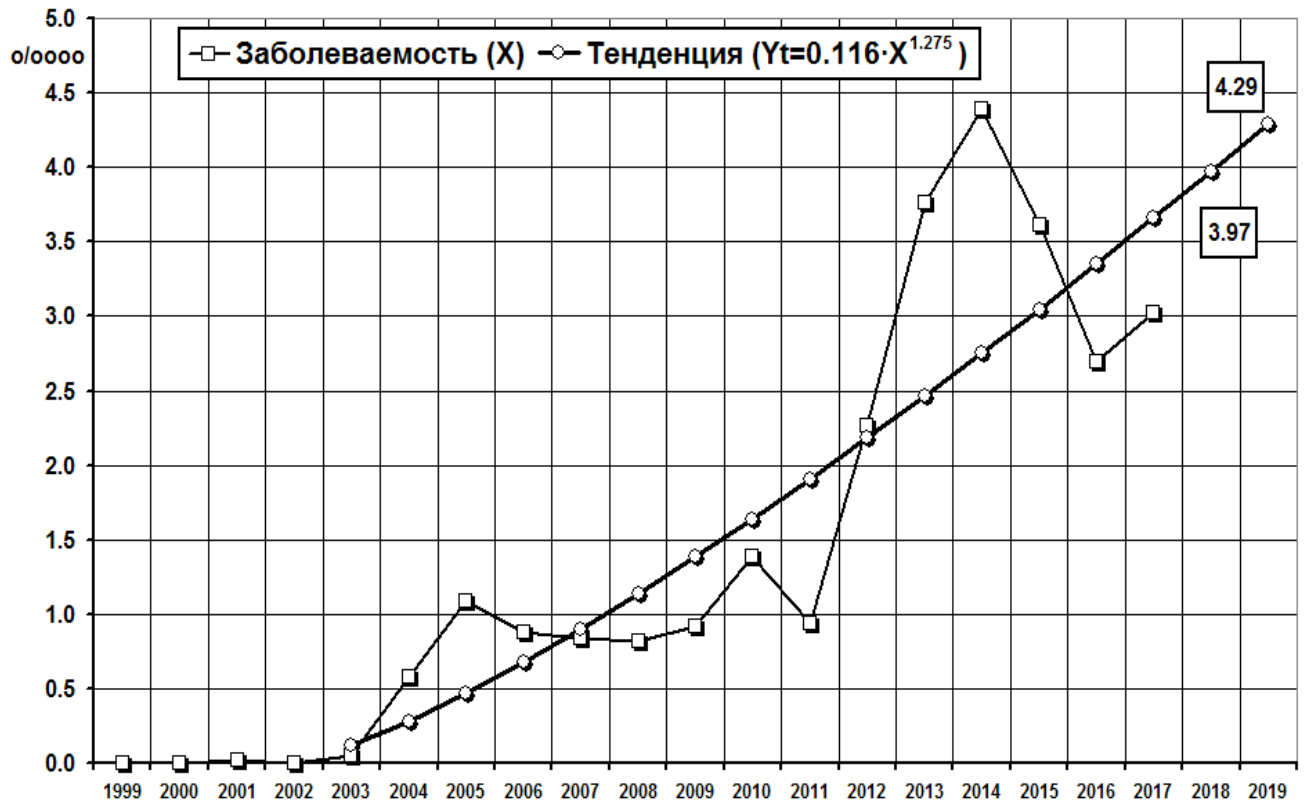


Рисунок 6 – Динамика заболеваемости нейросифилисом населения Ростовской области за период 1999–2017 годы и среднесрочный экстраполяционный прогноз на 2018 и 2019 год

Одновременно с этим изменения суммарной заболеваемости всеми клиническими формами сифилиса (A50 – A53) соответствовали логарифмической кривой с уравнением $Y_t = 80,551 - 53,492 \cdot \log(X)$ (тенденция к снижению при среднегодовом темпе прироста тенденции – 10,28%) (Таблица 20).

Таблица 20 – Динамика заболеваемости сифилисом и нейросифилисом населения Ростовской области за период 1999–2017 годы и среднесрочный экстраполяционный прогноз на 2018 и 2019 годы

| Годы наблюдения | Сифилис всего (A50 – A53) | Нейросифилис (A52.1 – A52.3) |
|-----------------|---------------------------|------------------------------|
| 1999 | 146,07 | 0,00 |
| 2000 | 134,64 | 0,00 |
| 2001 | 124,07 | 0,02 |
| 2002 | 104,87 | 0,00 |
| 2003 | 73,96 | 0,05 |

Продолжение таблицы 20

| Годы наблюдения | Сифилис всего (A50 – A53) | Нейросифилис (A52.1 – A52.3) |
|--|---|---|
| 2004 | 64,49 | 0,58 |
| 2005 | 53,46 | 1,09 |
| 2006 | 51,54 | 0,88 |
| 2007 | 50,54 | 0,84 |
| 2008 | 46,25 | 0,82 |
| 2009 | 41,85 | 0,92 |
| 2010 | 32,89 | 1,39 |
| 2011 | 24,26 | 0,94 |
| 2012 | 24,82 | 2,27 |
| 2013 | 23,75 | 3,77 |
| 2014 | 23,29 | 4,39 |
| 2015 | 20,25 | 3,61 |
| 2016 | 16,55 | 2,69 |
| 2017 | 12,23 | 3,02 |
| Модель тенденции многолетней динамики за период 2003–2017 гг. | Логарифмическая кривая $Y_t = 80,551 - 53,492 \cdot \log(X)$ | Степенная кривая $Y_t = 0,116 \cdot X^{1,275}$ |
| Среднегодовой темп прироста тенденции (%) | -10,28 | +27,98 |
| Среднесрочный экстраполяционный прогноз | | |
| 2018 | 16,14 | 3,97 |
| 2019 | 14,73 | 4,29 |
| Ошибка прогноза ($p < 0,05$) | 2,67 | 0,43 |

Логарифмический тип выявленной тенденции многолетнего изменения заболеваемости сифилисом в Ростовской области указывает на плавное снижение уровня общей заболеваемости сифилисом (A50 – A53) с отрицательной величиной абсолютного прироста.

Полученные нами математические модели многолетней динамики заболеваемости НС и всеми клиническими формами сифилиса явились статистически достоверными ($p < 0,01$). Коэффициенты корреляции с фактическими данными о заболеваемости по Ростовской области составили 0,847 (для НС) и 0,973 (для всех клинических форм сифилиса). Такие результаты дали возможность составить экстраполяционный прогноз заболеваемости на 2018 и 2019 годы: для НС (А52.1 – А52.3) и всех клинических форм сифилиса (А50 – А53). Для НС – 3,97 ‰ и 4,29 ‰ ($\pm 0,43$ ‰, $p < 0,01$), а для сифилиса всего – 16,14 ‰ и 14,73 ‰ ($\pm 2,67$ ‰, $p < 0,01$).

Представилось также целесообразным оценить динамику изучаемых показателей и создать среднесрочный экстраполяционный прогноз их развития в городах и районах Ростовской области. Данные представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Динамика заболеваемости сифилисом и нейросифилисом городского и сельского населения Ростовской области за период 1999–2017 годы и среднесрочный экстраполяционный прогноз на 2018 и 2019 годы

| Годы наблюдения | Сифилис всего (А50 – А53) | | Нейросифилис (А52.1 – А52.3) | |
|-----------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|
| | Города областного подчинения | Сельские районы | Города областного подчинения | Сельские районы |
| 1999 | 160,45 | 126,36 | 0,00 | 0,00 |
| 2000 | 151,70 | 113,71 | 0,00 | 0,00 |
| 2001 | 132,15 | 113,56 | 0,04 | 0,00 |
| 2002 | 110,62 | 97,41 | 0,00 | 0,00 |
| 2003 | 74,62 | 73,08 | 0,08 | 0,00 |
| 2004 | 60,72 | 69,49 | 0,44 | 0,77 |
| 2005 | 48,49 | 60,13 | 1,05 | 1,14 |
| 2006 | 47,44 | 57,04 | 0,81 | 0,98 |
| 2007 | 50,19 | 50,99 | 0,83 | 0,86 |
| 2008 | 44,17 | 49,05 | 1,07 | 0,50 |
| 2009 | 38,52 | 46,33 | 1,11 | 0,66 |
| 2010 | 31,99 | 34,10 | 1,60 | 1,11 |
| 2011 | 23,83 | 24,85 | 1,09 | 0,73 |
| 2012 | 22,88 | 27,49 | 2,10 | 2,49 |

Продолжение таблицы 21

| Годы наблюдения | Сифилис всего (A50 – A53) | | Нейросифилис (A52.1 – A52.3) | |
|---|---|---|---|--|
| | Города областного подчинения | Сельские районы | Города областного подчинения | Сельские районы |
| 2013 | 23,93 | 23,49 | 4,01 | 3,44 |
| 2014 | 24,05 | 22,25 | 4,89 | 3,69 |
| 2015 | 20,43 | 20,00 | 3,74 | 3,43 |
| 2016 | 17,93 | 14,59 | 3,50 | 1,54 |
| 2017 | 13,12 | 10,96 | 3,49 | 2,35 |
| Модель тенденции многолетней динамики за период 2003–2017 гг. | Логарифмическая кривая $Y_t = 71,559 - 44,812 \cdot \log(X)$ | Логарифмическая кривая $Y_t = 87,993 - 60,238 \cdot \log(X)$ | Степенная кривая $Y_t = 0,126 \cdot X^{1,277}$ | Прямолинейная функция $Y_t = 0,004 + 0,197 \cdot X$ |
| Среднегодовой темп прироста тенденции (%) | -9,09 | -11,03 | +28,03 | +21,19 |
| Среднесрочный экстраполяционный прогноз | | | | |
| 2018 | 17,60 | 15,46 | 4,35 | 3,16 |
| 2019 | 16,42 | 13,87 | 4,78 | 3,35 |
| Ошибка прогноза ($p < 0,05$) | 2,38 | 3,11 | 0,43 | 0,48 |

Как следует из полученных результатов, в городской группе населения Ростовской области изменения заболеваемости НС (A52.1 – A52.3) с 2003 по 2017 год описывались степенной кривой – $Y_t = 0,126 \cdot X^{1,277}$ с выраженной тенденцией к росту (темп прироста 28,03% в год).

Среди сельского населения динамика заболеваемости НС (A52.1 – A52.3) характеризовалась прямолинейной функцией – $Y_t = 0,004 + 0,197 \cdot X$ с существенным положительным среднегодовым приростом 21,19%.

Изменения заболеваемости НС среди городского населения с 2003 по 2017 год определялись резким одновременным ростом, о чем свидетельствует степенной характер функции ее многолетней динамики. Для сельского населения выявлено плавное, с относительно небольшим темпом прироста, изменение заболеваемости.

Динамика общей заболеваемости сифилисом городского и сельского населения существенно не отличались.

Таким образом, на основе применения метода адаптивного нелинейного трендового анализа среднего многолетнего уровня заболеваемости нейросифилисом разработана модель динамики заболеваемости нейросифилисом в Ростовской области, позволившая создать среднесрочный экстраполяционный прогноз заболеваемости, что имеет важное практическое значение для планирования организационных и лечебно-профилактических мероприятий с целью предупреждения распространения нейросифилиса. Сопоставление экстраполяционных прогнозов заболеваемости НС в перспективе с реальными данными, полученными в результате последующих наблюдений, позволят понять эффективность будущих управленческих решений [238].

3.2.3. Взаимосвязь между заболеваемостью нейросифилисом и другими формами сифилиса в Ростовской области

Установленные колебания значимости различных форм сифилиса в общей структуре заболеваемости сифилисом по мере развития эпидемиологического процесса в Ростовской области побудили нас к изучению математической зависимости между заболеваемостью НС и другими формами сифилиса. Такой анализ представлял явный интерес, при том, что сведений об исследовании такой зависимости в доступной литературе найдено не было. Нелинейные корреляционные связи между заболеваемостью НС и другими формами сифилиса представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Нелинейные корреляционные связи между показателями частоты (на 100 тыс. населения, ‰) заболеваемости нейросифилисом (Y) и отдельными клиническими формами сифилиса (X) в Ростовской области за период 1999–2017 годы

| Наименование клинической формы сифилиса (X) | Характеристика корреляционной связи | | | | | | Формула линии регрессии (прогнозная модель) |
|--|-------------------------------------|-------------|---------|-------------------|-----------|----------------|---|
| | Значение коэффициента корреляции | Направление | Сила | t _{эмп.} | p-уровень | Достоверность | |
| Сифилис поздний скрытый (A52.8) | +0,508 | прямая | средняя | 2,429 | < 0,05 | значимая | $Y = 2,797 + 1,984 \cdot \log(X)$ |
| Сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (A53.0) | +0,625 | прямая | средняя | 3,302 | < 0,01 | высокозначимая | $Y = 1,020 + 1,020 \cdot \log(X)$ |
| Суммарная заболеваемость (A52.8 + A53.0) | +0,626 | прямая | средняя | 3,309 | < 0,01 | высокозначимая | $Y = 0,823 + 1,213 \cdot \log(X)$ |
| Сифилис первичный (A51.0) | -0,848 | обратная | сильная | 6,590 | < 0,001 | высокозначимая | $Y = 2,520 - 1,995 \cdot \log(X)$ |
| Сифилис вторичный кожи и слизистых (A51.3) | -0,869 | обратная | сильная | 7,245 | < 0,001 | высокозначимая | $Y = 3,723 - 2,338 \cdot \log(X)$ |
| Сифилис ранний скрытый (A51.5) | -0,893 | обратная | сильная | 8,177 | < 0,001 | высокозначимая | $Y = 4,762 - 2,851 \cdot \log(X)$ |
| Суммарная заболеваемость (A51.0 + A51.3 + A51.5) | -0,885 | обратная | сильная | 7,854 | < 0,001 | высокозначимая | $Y = 5,135 - 2,551 \cdot \log(X)$ |
| Суммарная заболеваемость сифилисом (A50 – A53) | -0,838 | обратная | сильная | 6,335 | < 0,001 | высокозначимая | $Y = 7,529 - 3,714 \cdot \log(X)$ |

Установлено, что между частотой случаев НС (Y) и сифилиса позднего скрытого А52.8 (X) существовала прямая, средней силы, значимая ($p < 0,05$) корреляционная связь при коэффициенте нелинейной корреляции 0,508 и линии регресса по типу логарифмической зависимости: $Y = 2,797 + 1,984 \cdot \log (X)$, что соответствует особенностям тенденций их многолетних динамик.

Аналогичная зависимость отмечена между частотой случаев НС (Y) и сифилисом скрытым, неуточненным как ранний или поздний А53.0 (X) – прямая, средней силы, высокосignificant ($p < 0,001$), нелинейная корреляционная связь (коэффициент корреляции 0,625) с линией регресса по типу логарифмической зависимости: $Y = 1,020 + 1,020 \cdot \log (X)$.

При изучении взаимосвязи, что между частотой случаев НС (Y) и суммарной частотой сифилиса позднего скрытого А52.8 и сифилиса скрытого, неуточненного как раннего или позднего А53.0 (Таблица 23), установлена прямая (коэффициент корреляции 0,626), средней силы, высокосignificant ($p < 0,01$), нелинейная корреляционная связь по типу логарифмической зависимости: $Y = 0,823 + 1,213 \cdot \log (X)$.

В отношении математической зависимости частоты случаев НС и ранних форм сифилиса также выявлена некоторая закономерность. Зависимость частоты случаев НС (Y) и сифилиса первичного (X) А51.0 (Таблица 23) характеризуется обратной (коэффициент корреляции – 0,848), сильной ($p < 0,01$), высокосignificant, нелинейной корреляционной связью, описываемую логарифмической кривой: $Y = 2,520 - 1,995 \cdot \log (X)$. Аналогичная зависимость частоты случаев НС (Y) от таковой (Таблица 23) наблюдалась при сифилисе вторичном кожи и слизистых А51.3 (коэффициент корреляции – 0,869). Тип нелинейной зависимости – логарифмический: $Y = 3,723 - 2,338 \cdot \log (X)$). При этом она была сильной и высокосignificant.

Сопоставление частоты случаев НС (Y) и сифилиса раннего скрытого А51.5 (X) показало наличие обратной (коэффициент корреляции – 0,893), сильной, высокосignificant корреляционной связи ($Y = 4,762 - 2,851 \cdot \log (X)$; $p < 0,001$.)

Таким образом, частота заболеваемости НС находилась в прямой, нелинейной (по типу логарифмической кривой), сильной, высокозначимой зависимости от частоты случаев сифилиса позднего скрытого сифилиса и сифилиса скрытого, неуточненного как ранний или поздний. То есть установлено, что по мере роста частоты случаев заболеваемости поздними формами сифилиса увеличивается частота регистрации случаев НС (Рисунок 7).

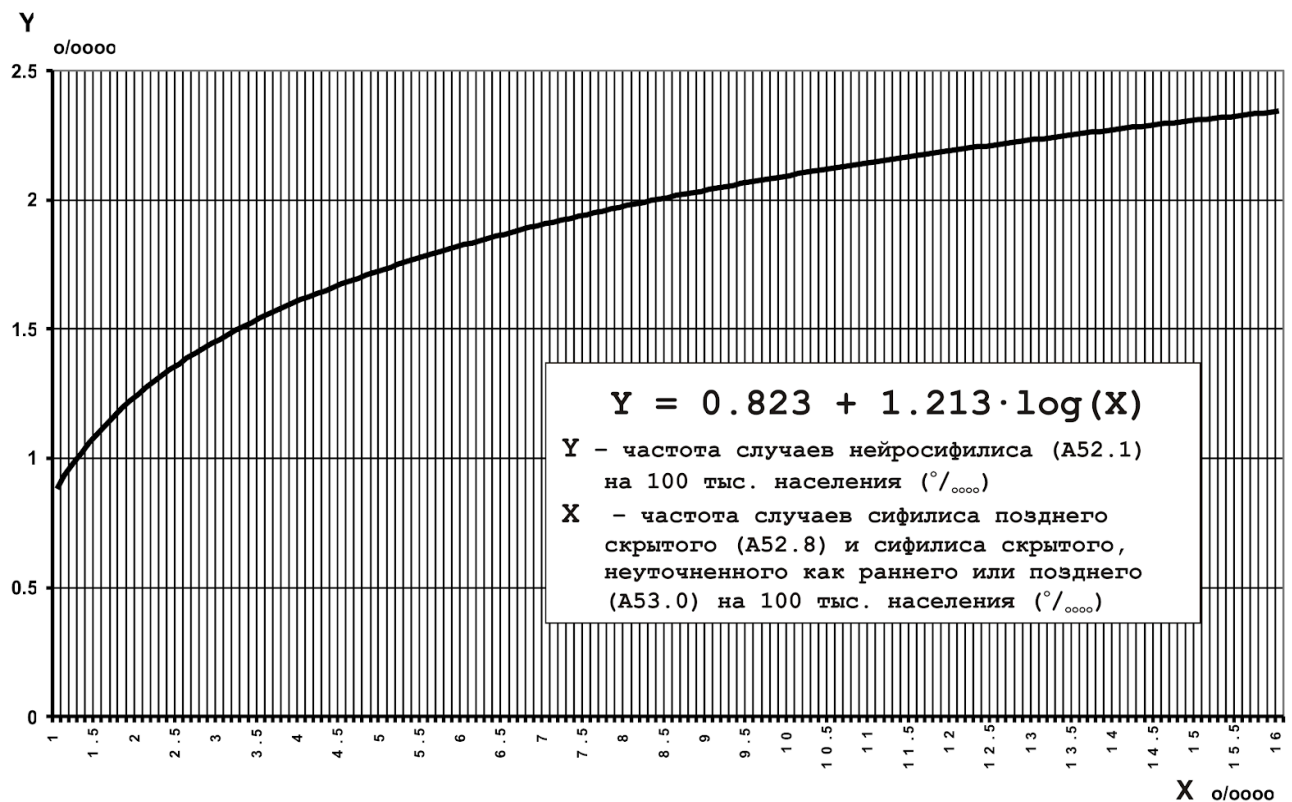


Рисунок 7 – Регрессионная модель корреляционной связи между частотой случаев заболеваний нейросифилисом (А52.1) и частотой случаев сифилиса позднего скрытого (А52.8) и сифилиса скрытого, неуточненного как ранний или поздний (А53.0) в Ростовской области за период 1999–2017 годы

В отношении ранних форм сифилиса картина оказалась несколько другой. Частота случаев НС оказалась в обратной, высокозначимой, сильной корреляционной связи от числа случаев сифилиса первичного, вторичного кожи и слизистых и сифилиса раннего скрытого (Рисунок 8).

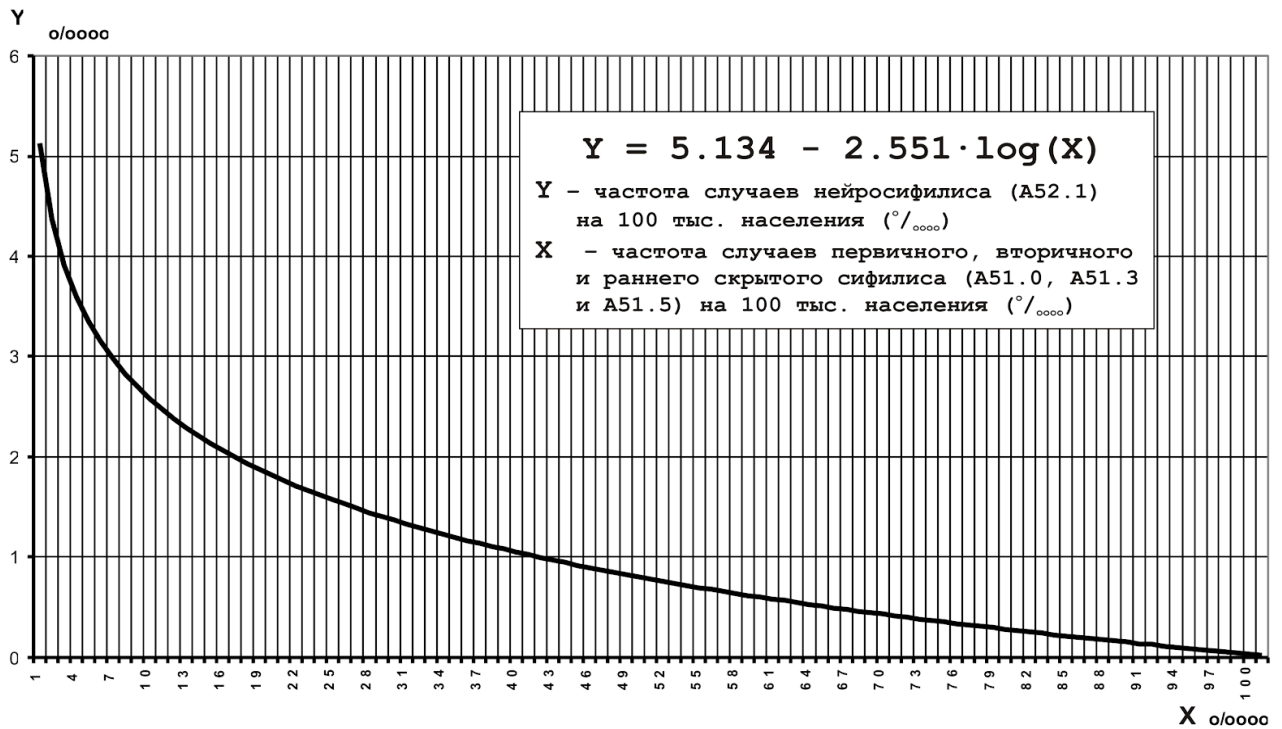


Рисунок 8 – Регрессионная модель корреляционной связи между частотой случаев заболеваний нейросифилисом (A52.1) и частотой случаев первичного, вторичного и раннего скрытого сифилиса (A51.0, A51.3, A51.5) в Ростовской области за период 1999–2017 годы

По мере роста частоты случаев заболеваемости ранними формами сифилиса происходило снижение частоты заболеваемости НС.

Кроме нелинейных корреляционных связей между частотой случаев НС и другими формами сифилиса нами также установлены таковые, характеризующиеся линейной зависимостью. Эти результаты представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Прямолинейные корреляционные связи между показателями частоты (на 100 тыс. населения, ‰) заболеваний нейросифилисом (Y) и отдельными клиническими формами сифилиса (X) в Ростовской области за период 1999–2017 годы

| Наименование клинической формы сифилиса (X) | Характеристика корреляционной связи | | | | | | Формула линии регрессии (прогнозная модель) |
|--|-------------------------------------|-------------|-----------|-------------------|-----------|-----------------------------|---|
| | Значение коэффициента корреляции | Направление | Сила | t _{эмп.} | p-уровень | Достоверность | |
| Сифилис поздний скрытый (A52.8) | +0,434 | прямая | умеренная | 1,987 | < 0,1 | тенденция достоверной связи | $Y = 0,533 + 3,384 \cdot X$ |
| Сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (A53.0) | +0,498 | прямая | средняя | 2,368 | < 0,05 | значимая | $Y = 0,496 + 0,143 \cdot X$ |
| Суммарная заболеваемость (A52.8 + A53.0) | +0,506 | прямая | средняя | 2,419 | < 0,05 | значимая | $Y = 0,457 + 0,143 \cdot X$ |
| Сифилис первичный (A51.0) | -0,655 | обратная | средняя | 3,574 | < 0,01 | высокозначимая | $Y = 2,160 - 0,090 \cdot X$ |
| Сифилис вторичный кожи и слизистых (A51.3) | -0,704 | обратная | сильная | 4,085 | < 0,001 | высокозначимая | $Y = 2,349 - 0,052 \cdot X$ |
| Сифилис ранний скрытый (A51.5) | -0,818 | обратная | сильная | 5,874 | < 0,001 | высокозначимая | $Y = 2,861 - 0,064 \cdot X$ |
| Суммарная заболеваемость (A51.0 + A51.3 + A51.5) | -0,754 | обратная | сильная | 4,735 | < 0,001 | высокозначимая | $Y = 2,536 - 0,023 \cdot X$ |
| Суммарная заболеваемость сифилисом (A50 – A53) | -0,749 | обратная | сильная | 4,657 | < 0,001 | высокозначимая | $Y = 2,866 - 0,025 \cdot X$ |

Как следует из Таблицы 23, между частотой случаев НС (Y) и сифилиса скрытого, неуточненного как ранний или поздний (A53.0) и суммарной частотой заболеваемости сифилисом, скрытым поздним (A52.8) и сифилисом скрытым, неуточненным как ранний или поздний, выявлена прямолинейная, прямая, средней силы корреляционная связь с коэффициентами корреляции и формулой линии регресса соответственно +0,498 и +0,506; $Y = 0,496 + 143 \cdot X$ и $Y = 0,457 + 143 \cdot X$.

Что касается сифилиса позднего скрытого (A52.8), то прямая связь (+0,434; $Y = 0,533 + 3,384 \cdot X$) имела тенденцию к достоверности.

Связь между частотой заболеваемости НС и таковой при вторичном сифилисе кожи и слизистых (A51.3), а также суммарной при сифилисе первичном (A51.0), сифилисе вторичном (A51.3) и сифилисе раннем скрытом (A51.5) была обратной, сильной, высокозначимой и описывалась соответственно уравнениями $Y = 2,861 - 0,064 \cdot X$ и $Y = 2,536 - 0,023 \cdot X$.

Такой же характер взаимосвязи был выявлен между частотой заболеваемости НС и сифилисом первичным A51.0 ($Y = 2,160 - 0,090 \cdot X$), сифилисом ранним скрытым A51.5 ($Y = 2,861 - 0,064 \cdot X$).

Следовательно, выявленные прямолинейные корреляционные связи между НС и другими формами сифилиса свидетельствуют о том, что рост заболеваемости НС сопровождается увеличением количества заболевших поздними формами сифилиса.

И наоборот, росту заболеваемости НС сопутствует снижение таковой ранними формами сифилиса. Причем такие колебания находятся, как правило, в прямой, высокозначимой, достоверной и сильной зависимости.

Обращает на себя внимание обратная, сильная, высокозначимая как нелинейная корреляционная связь (по типу логарифмической зависимости), так и прямолинейная корреляционная связь между показателями заболеваемости НС и суммарной заболеваемостью сифилисом (рост заболеваемости НС сопровождается снижением суммарной заболеваемости всеми остальными формами сифилиса).

Таким образом, на основании результатов корреляционно-регрессионного анализа между уровнем заболеваемости нейросифилисом и другими формами

сифилитической инфекции в Ростовской области было установлено, что основными клиническими формами сифилиса, предшествующими развитию нейросифилиса, являются сифилис поздний скрытый и сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (прямая, нелинейная, средней силы, высокозначимая корреляционная связь; коэффициент корреляции $+0,626$; $p < 0,01$; прямая, линейная, средней силы, высокозначимая корреляционная связь с коэффициентом корреляции $+0,506$; $p < 0,05$). Эти данные еще раз подтверждают необходимость тщательных мероприятий по выявлению нейросифилиса (в частности, проведение обязательных ликворологических исследований) у данного контингента больных.

Обратная, сильная, высокозначимая ($p < 0,001$) корреляционная связь (как прямолинейная, так и логарифмическая) заболеваемости НС с заболеваемостью сифилисом первичным (A51.0), сифилисом вторичным кожи и слизистых (A51.3), а также сифилисом ранним скрытым может указывать на отсутствие перехода нейросифилиса из ранних форм этого заболевания. Такой факт, по-видимому, свидетельствует об отсутствии необходимости для выявления нейросифилиса проводить активные мероприятия среди этого контингента больных. Тогда как при поздних формах такие мероприятия, безусловно, необходимы. Обратная, сильная, высокозначимая корреляционная связь между частотой случаев НС и заболеваемостью сифилисом в целом в Ростовской области с 1999 по 2017 год отражает общероссийскую тенденцию заболеваемости сифилисом и нейросифилисом [239].

3.2.4. Сравнительная оценка среднего многолетнего уровня заболеваемости различными формами сифилиса в Ростовской области

Изучение заболеваемости сифилисом и нейросифилисом и оценка ее динамики по годам не несет в себе достаточного объема информации, не дает возможности оценить полноту организационных и лечебно-профилактических мероприятий как в Ростовской области в целом, так и на отдельных ее территориях. Такой анализ позволяет лишь констатировать заболеваемость по годам. В связи с этим для

получения более объективной картины представилось целесообразным оценить средний многолетний уровень заболеваемости НС и всеми формами сифилиса при учете их ранговых мест.

Средние многолетние уровни (СМУ) заболеваемости нейросифилисом и другими формами сифилиса в городах Ростовской области приведены в Таблице 24.

Таблица 24 – Среднемноголетние уровни заболеваемости сифилисом и нейросифилисом в Ростовской области за период 2008–2017 годы (на 100 тыс. населения, ‰)

| Наименование административной территории | Сифилис всего (A50 – A53) | | В том числе: | | | |
|--|---------------------------|------|------------------------------|------|--|------|
| | | | Нейросифилис (A52.1 – A52.3) | | Сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (A53.0) | |
| | СМУ±Δ _{0,05} | Ранг | СМУ±Δ _{0,05} | Ранг | СМУ±Δ _{0,05} | Ранг |
| г. Азов | 22,09±8,06 | 10 | 2,06±1,30 | 8 | 7,36±3,54 | 9 |
| г. Батайск | 29,15±11,10 | 6 | 2,96±1,34 | 5 | 8,91±3,62 | 8 |
| г. Волгодонск | 24,50±11,71 | 8 | 0,88±0,89 | 11 | 8,94±1,73 | 7 |
| г. Гуково | 18,74±9,62 | 11 | 2,56±1,15 | 7 | 5,70±2,67 | 11 |
| г. Донецк | 29,42±23,06 | 4 | 3,02±1,02 | 4 | 8,98±6,61 | 6 |
| г. Зверево | 27,76±11,47 | 7 | 4,09±2,72 | 1 | 15,79±6,40 | 2 |
| г. Каменск-Шахтинский | 31,56±11,58 | 2 | 3,70±1,67 | 3 | 14,03±6,91 | 3 |
| г. Новочеркасск | 17,89±6,56 | 12 | 1,62±0,99 | 9 | 7,23±4,53 | 10 |
| г. Новошахтинск | 39,95±15,40 | 1 | 2,60±1,26 | 6 | 16,66±5,74 | 1 |
| г. Ростов-на-Дону | 24,29±3,86 | 9 | 3,85±1,78 | 2 | 9,55±1,83 | 5 |
| г. Таганрог | 30,65±11,77 | 3 | 0,91±0,89 | 10 | 10,18±3,77 | 4 |
| г. Шахты | 29,32±9,18 | 5 | 0,50±0,47 | 12 | 2,91±0,67 | 12 |
| Города | 26,08±6,77 | н/о | 2,66±1,02 | н/о | 9,06±1,69 | н/о |
| Сельские районы | 27,31±8,95 | | 1,99±0,89 | | 9,86±1,70 | |
| Ростовская область | 26,61±7,67 | | 2,38±0,94 | | 9,40±1,64 | |

Как следует из Таблицы 24, СМУ заболеваемости нейросифилисом (А52.1 – А 52.3) за период 2008–2017 годы составил $2,38 \pm 0,94$ на 100 тыс. населения (‰), причем показатель для городов ($2,66 \pm 0,44 \text{‰}$) был в 1,3 раза выше, чем в сельских районах ($1,99 \pm 0,89 \text{‰}$). СМУ заболеваемости НС (А52.1 – А52.3) городского населения колебался в диапазоне от $0,500 \pm 0,47 \text{‰}$ в г. Шахты до $4,09 \pm 2,72 \text{‰}$ в г. Зверево, где рассматриваемый показатель оказался в 1,54 раза выше среднего по городам.

Анализ ранговых мест заболеваемости всеми формами сифилиса (А50 – А53) и заболеваемости нейросифилисом НС (А52.1 – А52.3) в городах Ростовской области также позволил выявить некоторые закономерности. Ранговое место СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса (А50 – А53) оказалось ниже такового для НС (А52.1 – А52.3) в 6 городах (Азов, Батайск, Гуково, Зверево, Новочеркасск, Ростов-на-Дону). В наибольшей степени такое соотношение исследуемых показателей отмечалось в областном центре – в г. Ростове-на-Дону, где СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса (А50 – А53) занимал девятое ранговое место, а СМУ заболеваемости нейросифилисом – второе (А52.1 – А52.3), и в городе Зверево – соответственно седьмое ранговое место по СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса (А50 – А53) и первое место по СМУ заболеваемости НС (А52.1 – А52.3). Это свидетельствовало об относительно достаточном уровне выявляемости НС в вышеперечисленных территориях.

Напротив, в 5 городах Ростовской области (Волгодонск, Каменск-Шахтинский, Новошахтинск, Таганрог, Шахты) ранговое место СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса (А50 – А53) оказалось существенно выше, чем ранговое место СМУ заболеваемости НС (А52.1 – А 52.3). Наиболее показательными в этом отношении оказались город Новошахтинск – первое ранговое место по СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса (А50 – А53) и шестое место по СМУ заболеваемости НС, город Таганрог – третье и десятое места и город Шахты – пятое и двенадцатое места соответственно. Такие данные указывают на существенные недостатки в мероприятиях по выявлению НС в указанных муниципальных образованиях.

В городе Донецке исследованные показатели (ранговые места СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса и СМУ заболеваемости НС) оказались равными.

Учитывая, как нами было показано ранее, что основным контингентом, формирующим уровень заболеваемости нейросифилисом, являются больные с поздними скрытыми и неуточненными формами сифилиса, представилось целесообразным сопоставить ранговые места СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса (А50 – А53) и скрытыми неуточненными формами заболевания (ССН, А53.0) в городах Ростовской области. Существенные различия при таком анализе были выявлены в г. Шахты (пятое ранговое место по СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса (А50 – А53) и двенадцатое место по СМУ заболеваемости ССН (А53.0). Кроме того, было выявлено, что ранговое место СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса ниже рангового места НС и ССН в 4 городах Ростовской области (Азов, Зверево, Новочеркасск, Ростов). То есть в этих территориях работа по выявлению ССН поставлена на достаточном уровне. Обратное соотношение было выявлено в 3 городах (Каменск-Шахтинский, Таганрог, Шахты), где ранговое место СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса было выше рангового места НС и ССН, что указывало на недостаточную активность по выявлению скрытых форм сифилиса.

Оценка соотношения СМУ заболеваемости НС и суммарной заболеваемости сифилисом выявила следующие закономерности. В целом по Ростовской области соотношение соответствовало 1:11,2, в том числе в городах – 1:9,8, в сельских районах – 1:13.8.

Сопоставление ранговых мест СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса (А50 – А53.0) и НС (А52.1–А52.3) в сельских районах Ростовской области дало следующие результаты (Таблица 25).

Таблица 25 – Среднемноголетние уровни заболеваемости сифилисом и нейросифилисом в районах Ростовской области за период 2008–2017 годы (на 100 тыс. населения, ‰)

| Наименование территорий | Сифилис всего (A50 – A53) | | | Нейро-сифилис (A52.1 – A52.3) | | | Сифилис поздний скрытый (A52.8) | | | Сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (A53.0) | | |
|-------------------------|---------------------------|-------------------|------|-------------------------------|-------------------|------|---------------------------------|-------------------|------|--|-------------------|------|
| | СМУ ‰ | $\Delta \pm 0.05$ | Ранг | СМУ ‰ | $\Delta \pm 0.05$ | Ранг | СМУ ‰ | $\Delta \pm 0.05$ | Ранг | СМУ ‰ | $\Delta \pm 0.05$ | Ранг |
| Азовский | 28,89 | 12,19 | 19 | 2,12 | 1,32 | 14 | 0,10 | 0,24 | 24 | 12,92 | 4,07 | 13 |
| Аксайский | 21,02 | 10,61 | 30 | 3,05 | 1,35 | 8 | 0,18 | 0,41 | 22 | 7,95 | 3,99 | 26 |
| Багаевский | 30,66 | 8,26 | 13 | 5,81 | 4,52 | 1 | 0,29 | 0,65 | 20 | 12,15 | 4,23 | 14 |
| Белокалитвинский | 34,39 | 18,80 | 10 | 1,54 | 1,07 | 26 | 0,10 | 0,23 | 25 | 6,01 | 2,48 | 35 |
| Боковский | 42,87 | 22,72 | 2 | 1,35 | 2,04 | 30 | 0,00 | 0,00 | 26 | 16,82 | 8,34 | 5 |
| Верхнедонской | 39,81 | 19,59 | 6 | 1,51 | 1,74 | 27 | 0,00 | 0,00 | 26 | 8,97 | 5,95 | 19 |
| Веселовский | 32,84 | 9,45 | 11 | 1,55 | 1,43 | 24 | 0,00 | 0,00 | 26 | 14,71 | 6,11 | 11 |
| Волгодонской | 41,17 | 20,85 | 3 | 1,77 | 2,02 | 21 | 0,90 | 1,04 | 5 | 19,37 | 9,61 | 2 |
| Дубовский | 26,70 | 9,02 | 20 | 0,45 | 1,02 | 38 | 0,44 | 0,98 | 14 | 8,93 | 4,76 | 20 |
| Егорлыкский | 29,92 | 10,62 | 18 | 2,85 | 2,37 | 10 | 0,57 | 0,86 | 10 | 17,32 | 7,57 | 4 |
| Заветинский | 11,59 | 7,81 | 43 | 0,00 | 0,00 | 42 | 0,00 | 0,00 | 26 | 5,76 | 3,80 | 36 |
| Зерноградский | 37,29 | 14,50 | 7 | 3,71 | 2,15 | 3 | 0,89 | 0,89 | 6 | 15,37 | 6,34 | 9 |
| Зимовниковский | 21,56 | 12,91 | 28 | 1,09 | 1,36 | 35 | 0,00 | 0,00 | 26 | 6,16 | 2,16 | 34 |
| Кагальницкий | 29,99 | 10,38 | 17 | 3,05 | 3,33 | 7 | 0,00 | 0,00 | 26 | 15,63 | 7,13 | 8 |
| Каменский | 24,95 | 13,14 | 22 | 1,93 | 1,97 | 18 | 0,65 | 0,76 | 8 | 8,42 | 3,70 | 24 |
| Кашарский | 23,16 | 15,74 | 26 | 1,63 | 2,05 | 23 | 0,39 | 0,88 | 16 | 3,22 | 1,83 | 43 |

Продолжение таблицы 25

| Наименование территорий | Сифилис всего (A50 – A53) | | | Нейросифилис (A52.1 – A52.3) | | | Сифилис поздний скрытый (A52.8) | | | Сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (A53.0) | | |
|----------------------------|------------------------------|-------------------|------|------------------------------------|-------------------|------|--|-------------------|--------|---|-------------------|------|
| | СМУ ‰ | $\Delta \pm 0.05$ | Ранг | СМУ ‰ | $\Delta \pm 0.05$ | Ранг | СМУ ‰ | $\Delta \pm 0.05$ | Ранг | СМУ ‰ | $\Delta \pm 0.05$ | Ранг |
| Константинов- ский | 20,27 | 8,03 | 32 | 2,0 9 | 1,73 | 15 | 0,3 0 | 0,68 | 1 8 | 7,47 | 3,28 | 28 |
| Красносулин- ский | 21,24 | 7,90 | 29 | 2,0 3 | 1,90 | 16 | 0,6 2 | 0,47 | 9 | 6,65 | 2,59 | 32 |
| Куйбышевский | 15,06 | 8,43 | 40 | 1,4 2 | 2,15 | 28 | 0,0 0 | 0,00 | 2 6 | 6,79 | 5,09 | 30 |
| Мартыновский | 30,10 | 10,44 | 15 | 1,7 1 | 1,42 | 22 | 1,1 2 | 1,98 | 3 | 15,0 9 | 5,84 | 10 |
| Матвеево- Курганский | 34,77 | 23,93 | 9 | 0,7 1 | 0,82 | 36 | 0,0 0 | 0,00 | 2 6 | 10,4 0 | 6,16 | 16 |
| Миллеровский | 20,50 | 11,76 | 31 | 0,6 0 | 0,75 | 37 | 0,0 0 | 0,00 | 2 6 | 4,88 | 3,74 | 40 |
| Милютинский | 18,72 | 12,18 | 36 | 1,3 9 | 2,10 | 29 | 0,0 0 | 0,00 | 2 6 | 6,48 | 4,88 | 33 |
| Морозовский | 56,07 | 17,30 | 1 | 3,0 0 | 2,77 | 9 | 0,0 0 | 0,00 | 2 6 | 19,5 8 | 5,49 | 1 |
| Мясниковский | 23,52 | 10,86 | 25 | 2,1 7 | 2,22 | 13 | 0,0 0 | 0,00 | 2 6 | 10,2 0 | 5,39 | 17 |
| Неклиновский | 31,14 | 11,59 | 12 | 1,8 4 | 1,26 | 20 | 0,1 2 | 0,27 | 2 3 | 13,0 3 | 5,54 | 12 |
| Обливский | 17,45 | 13,97 | 37 | 1,1 0 | 1,65 | 34 | 0,5 4 | 1,23 | 1 2 | 5,43 | 2,59 | 38 |
| Октябрьский | 25,50 | 6,34 | 21 | 1,1 1 | 1,30 | 33 | 0,9 7 | 0,94 | 4 | 8,14 | 3,10 | 25 |
| Орловский | 19,76 | 10,30 | 33 | 3,2 7 | 1,70 | 6 | 0,4 9 | 0,74 | 1 3 | 7,34 | 3,17 | 29 |
| Песчанокопский | 18,85 | 7,84 | 34 | 2,6 5 | 1,86 | 11 | 0,0 0 | 0,00 | 2 6 | 3,97 | 3,74 | 42 |
| Пролетарский | 18,77 | 7,81 | 35 | 1,1 3 | 1,41 | 32 | 0,0 0 | 0,00 | 2 6 | 8,68 | 4,65 | 22 |
| Ремонтненский | 13,62 | 7,27 | 41 | 0,0 0 | 0,00 | 42 | 0,0 0 | 0,00 | 2 6 | 5,67 | 3,23 | 37 |
| Родионово- Несветайский | 40,53 | 16,72 | 4 | 3,4 5 | 2,42 | 4 | 1,7 2 | 2,98 | 1 | 16,3 7 | 8,82 | 6 |

Продолжение таблицы 25

| Наименование территорий | Сифилис всего (A50 – A53) | | | Нейро- сифилис (A52.1 – A52.3) | | | Сифилис поздний скрытый (A52.8) | | | Сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (A53.0) | | |
|----------------------------|------------------------------|-------------------|------|---|-------------------|------|--|-------------------|---------|---|-------------------|---------|
| | СМУ ‰ | $\Delta \pm 0.05$ | Ранг | СМУ ‰ | $\Delta \pm 0.05$ | Ранг | СМУ ‰ | $\Delta \pm 0.05$ | Ранг | СМУ ‰ | $\Delta \pm 0.05$ | Ранг |
| Сальский | 30,65 | 18,09 | 14 | 2,1 7 | 1,28 | 12 | 0,3 7 | 0,84 | 1 7 | 8,56 | 2,46 | 23 |
| Семикаракор- ский | 24,12 | 5,16 | 23 | 3,3 6 | 2,51 | 5 | 0,3 9 | 0,59 | 1 5 | 11,3 0 | 2,84 | 15 |
| Советский | 16,85 | 14,05 | 38 | 0,1 8 | 0,40 | 41 | 1,4 6 | 3,30 | 2 | 7,91 | 7,55 | 27 |
| Тарасовский | 30,04 | 11,53 | 16 | 4,0 4 | 2,89 | 2 | 0,0 0 | 0,00 | 2 6 | 9,74 | 4,10 | 18 |
| Тагинский | 22,19 | 5,38 | 27 | 1,9 4 | 1,63 | 17 | 0,2 7 | 0,61 | 2 1 | 8,72 | 5,20 | 21 |
| Усть-Донецкий | 16,07 | 8,87 | 39 | 0,3 0 | 0,68 | 39 | 0,0 0 | 0,00 | 2 6 | 5,32 | 2,61 | 39 |
| Целинский | 23,82 | 14,25 | 24 | 1,5 4 | 1,89 | 25 | 0,3 0 | 0,67 | 1 9 | 6,66 | 3,62 | 31 |
| Цимлянский | 35,64 | 15,66 | 8 | 1,1 8 | 1,48 | 31 | 0,8 6 | 1,38 | 7 | 15,9 7 | 6,44 | 7 |
| Чертковский | 13,24 | 5,39 | 42 | 0,2 9 | 0,65 | 40 | 0,5 6 | 0,85 | 1 1 | 4,44 | 2,91 | 41 |
| Шолоховский | 40,15 | 14,77 | 5 | 1,8 9 | 2,65 | 19 | 0,0 0 | 0,00 | 2 6 | 18,5 5 | 6,33 | 3 |
| Сельские районы | 27,31 | 8,95 | н/о | 1,9 9 | 0,89 | н/о | 0,3 2 | 0,16 | н/ о | 9,86 | 1,70 | н/ о |
| Ростовская область | 26,61 | 7,67 | н/о | 2,3 8 | 0,94 | н/о | 0,3 3 | 0,12 | н/ о | 9,40 | 1,64 | н/ о |

Ранговое место СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса (A50 – A53.0) было ниже, чем СМУ заболеваемости нейросифилисом в 23 районах Ростовской области. Особенно заметен подобный факт был в 6 сельских районах. Так в Константиновском районе такое соотношение составило – 32 и 15; в Орловском районе – 33 и 6; в Песчанокопском районе – 34 и 11; в Семикаракорском районе – 23 и 5; в Тарасовском районе – 16 и 2.

Это свидетельствовало об относительно достаточном уровне выявляемости НС в вышеперечисленных территориях.

Напротив, в 18 районах Ростовской области ранговое место СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса (А50 – А53.0) было выше, чем СМУ заболеваемости НС. Наиболее ярко такое соотношение наблюдалось в 6 районах: Боковском (соотношение 2 к 30), Верхнедонском (соотношение 6 к 27), Веселовском (соотношение 11 к 14), Волгодонском (соотношение 3 к 21), Дубовском (соотношение 20 к 30), Матвеево-Курганском (соотношение 9 к 36).

Сравнение ранговых мест СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса (А50 – А53.0) и сифилиса, неуточненного как ранний или поздний (А53.0), дало следующие результаты. Ранговое место сифилиса (А50 – А53.0) в 20 районах Ростовской области оказалось ниже, чем этот же показатель в отношении ССН (А53.0), что указывало на достаточно интенсивную работу по выявлению скрытых форм сифилиса в данных регионах. С другой стороны, ранговое место СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса было выше, чем для ССН в 20 районах, что указывало на недостаточную активность по выявлению скрытых форм сифилиса; а в 5 районах оно оказалось равным.

Обращали на себя внимание результаты сравнения этих показателей (ранговых мест СМУ) заболеваемости всеми формами сифилиса и СМУ заболеваемости нейросифилисом с ранговыми местами СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса и СМУ заболеваемости сифилисом, неуточненным как ранний или поздний. Так, ранговое место СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса оказалось ниже ранговых чисел НС и ССН в 13 районах Ростовской области (Азовский, Аксайский, Егорлыкский, Заветинский, Кагальницкий, Константиновский, Куйбышевский, Милютинский, Мясниковский, Орловский, Семикаракорский, Тацинский и Чертковский). В 8 районах Ростовской области (Белокалитвинский, Боковский, Верхнедонской, Зимовниковский, Матвеево-Курганский, Миллеровский, Октябрьский, Веселовский, Родионово-Несветайский, Целинский) соотношение

этих показателей оказалось обратным – СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса был выше, чем СМУ заболеваемости НС и ССН.

Приведенные выше данные изучения СМУ заболеваемости различными формами сифилиса и ранговых мест в городах и районах Ростовской области свидетельствуют об их высокой вариабельности. Выявлены существенные различия показателей СМУ заболеваемости НС, что указывает на его недостаточно полное выявление. Так, в 5 городах и 18 районах Ростовской области ранговое значение СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса было выше СМУ заболеваемости нейросифилисом, что свидетельствовало о недостаточном уровне его выявляемости. При этом в 3 городах и 8 районах СМУ ранговое место СМУ сифилисом одновременно было выше СМУ заболеваемости НС и ССН. Это указывало на существенное снижение активности в работе по выявлению НС и скрытых форм сифилиса. Напротив, в 6 других городских и 20 сельских территориях наблюдалась обратная тенденция, что говорило об удовлетворительной выявляемости нейросифилиса. Наиболее полно такая тенденция проявлялась в 4 городах и 20 сельских районах, где высокая выявляемость НС совпала с таковой по ССН.

Таким образом, на основании использования методов эпидемиологического анализа в Ростовской области определены проблемные территории (5 городов и 18 сельских районов), в которых ранговое значение среднего многолетнего уровня заболеваемости всеми формами сифилиса было выше СМУ заболеваемости нейросифилисом, что свидетельствовало о недостаточном уровне выявляемости нейросифилиса и привело к повышению роста заболеваемости НС в Ростовской области в целом. Полученные данные позволяют обосновать необходимость усиления профилактических мероприятий по выявлению нейросифилиса на данных территориях.

Представленные данные убедительно свидетельствуют о том, что избранные методы оценки СМУ заболеваемости НС в сравнении с другими формами сифилиса позволяют довольно точно оценить глубину и эффективность

мероприятий, направленных на выявление НС. Такая оценка была проведена прицельно по отдельным территориям Ростовской области и позволила разработать планы оптимизации организационных и лечебных мероприятий с учетом особенностей эпидемического процесса в различных городах и районах Ростовской области [238].

**3.2.5. Оценка эпидемиологического риска заболеваемости сифилисом
в Ростовской области**

Нами была проведена оценка эпидемиологического риска заболеваемости нейросифилисом в городах и сельских районах Ростовской области (Таблица 26).

Таблица 26 – Оценка эпидемиологического (реального) риска заболеваемости сифилисом для отдельных административных территорий Ростовской области за 2008–2017 годы

| Наименование территорий | Сифилис всего (A50–A53) | | Нейро-сифилис (A52.1–A52.3) | | Сифилис поздний скрытый (A52.8) | | Сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (A53.0) | |
|-------------------------|-------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------------|--------------|--|--------------|
| | W_i | Оценка риска | W_i | Оценка риска | W_i | Оценка риска | W_i | Оценка риска |
| Азов | 0,98 | умеренный | 0,26 | умеренный | 0,13 | умеренный | 0,36 | умеренный |
| Батайск | 1,75 | повышенный | 1,14 | повышенный | -0,45 | низкий | 0,62 | умеренный |
| Волгодонск | 1,24 | повышенный | -0,88 | низкий | -0,59 | низкий | 0,63 | умеренный |
| Гуково | 0,62 | умеренный | 0,75 | умеренный | -0,12 | умеренный | 0,07 | умеренный |
| Донецк | 1,78 | повышенный | 1,19 | повышенный | -0,55 | низкий | 0,64 | умеренный |
| Зверево | 1,59 | повышенный | 2,23 | высокий | 1,25 | низкий | 1,80 | повышенный |
| Каменск-Шахтинский | 2,01 | высокий | 1,85 | повышенный | 0,05 | умеренный | 1,50 | повышенный |
| Новочеркасск | 0,52 | умеренный | -0,16 | низкий | -0,20 | низкий | 0,34 | умеренный |
| Новошахтинск | 2,92 | высокий | 0,79 | умеренный | 0,79 | умеренный | 1,95 | повышенный |
| Ростов-на-Дону | 1,22 | повышенный | 2,00 | повышенный | -0,36 | низкий | 0,73 | умеренный |
| Таганрог | 1,91 | повышенный | -0,86 | низкий | -0,76 | низкий | 0,84 | умеренный |

Продолжение таблицы 26

| Наименование территорий | Сифилис всего (A50–A53) | | Нейро-сифилис (A52.1–A52.3) | | Сифилис поздний скрытый (A52.8) | | Сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (A53.0) | |
|----------------------------|-------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|--|--------------|
| | W_i | Оценка риска | W_i | Оценка риска | W_i | Оценка риска | W_i | Оценка риска |
| Шахты | 1,76 | повышенный | -1,25 | низкий | -0,40 | низкий | -0,40 | |
| ГОРОДА. Фоновый риск, ‰ | 13,058 | | 1,790 | | 0,524 | | 5,265 | |
| Ошибка фонового риска, ‰ | 9,219 | | 1,032 | | 0,586 | | 5,837 | |

Оценка эпидемиологического риска заболеваемости **нейросифилисом** (A52.1 – A52.3) в городах Ростовской области показала, что фоновый риск заболеваемости (F) за период 2008–2017 годы составил 1,790 ‰, а его предельная ошибка (при $p < 0,05$) – 1,032 ‰.

Первое ранговое место среди городов областного подчинения за последние 10 лет занимал г. Зверево с высокой степенью эпидемиологического риска при соответствующем частном нормированном показателе (W_i), равном 2,23. Повышенный риск заболеваемости НС (A52.1 – A52.3) диагностирован в городах Ростов-на-Дону ($W_i = 2,00$), Каменск-Шахтинский ($W_i = 1,85$), Донецк ($W_i = 1,19$) и Батайск ($W_i = 1,14$), которые занимают соответственно 2–5-е ранговые места. Умеренный риск заболеваемости НС зафиксирован в Новошахтинске ($W_i = 0,79$), Гуково ($W_i = 0,75$) и Азове ($W_i = 0,26$) – 6–8-е ранговые места. Низкий риск заболеваемости НС отмечен в Новочеркаске ($W_i = -0,16$), Таганроге ($W_i = -0,86$), Волгодонске ($W_i = -0,88$) и Шахтах ($W_i = -1,25$), занимающих 9–12-е ранговые места.

Оценка эпидемиологического риска заболеваемости больных с диагнозом: **сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (A53.0)** в городах Ростовской области (Таблица 26) показала, что фоновый риск (F) за период 2008–2017 годы составляет 5,265 ‰, а его предельная ошибка (при $p < 0,05$) –

5,837 ‰. Первое ранговое место среди городов областного подчинения за последние 10 лет занимает Новошахтинск с повышенной степенью эпидемиологического риска при соответствующем частном нормированном показателе (W_i), равном 1,95. Повышенный риск отмечается также в городах Зверево ($W_i = 1,8$), Каменск-Шахтинский ($W_i = 1,5$), занимающих 2-е и 3-е места соответственно.

В подавляющем большинстве остальных городов фоновый риск был умеренный: в Таганроге ($W_i = 0,84$), Ростове-на-Дону ($W_i = 0,73$), Донецке ($W_i = 0,64$), Волгодонске ($W_i = 0,63$), Батайске ($W_i = 0,62$), Азове ($W_i = 0,36$), Новочеркасске ($W_i = 0,34$), Гуково ($W_i = 0,07$), что составляет 4–11-е ранговые места.

Низкий фоновый риск отмечался только в городе Шахты ($W_i = -0,4$) – 12-е ранговое место.

Оценка эпидемиологического риска заболеваемости больных с диагнозом: сифилис поздний скрытый (A52.8) в городах Ростовской области (Таблица 26) показала, что фоновый риск (F) за период 2008–2017 годы составляет 0,524 ‰, а его предельная ошибка (при $p < 0,05$) – 0,586 ‰. Первое ранговое место среди городов областного подчинения за последние 10 лет занимал город Зверево ($W_i = 1,25$) с повышенным риском диагностирования больных с данным заболеванием, умеренный риск отмечался в городах: Новошахтинск ($W_i = 0,79$), Азов ($W_i = 0,13$), Гуково ($W_i = 0,12$), Каменск-Шахтинский ($W_i = 0,05$), занимая 2–5-е ранговые места. Низкий риск был в городах: Новочеркасск ($W_i = -0,20$), Ростов-на-Дону ($W_i = -0,36$), Шахты ($W_i = -0,40$), Батайск ($W_i = -0,45$), Донецк ($W_i = -0,55$), Волгодонск ($W_i = -0,59$), Таганрог ($W_i = -0,76$).

Оценка эпидемиологического риска заболеваемости больных **всеми формами сифилиса** (в таблицах – сифилис всего) (A50 – A53) в городах Ростовской области (Таблица 26) показала, что фоновый риск (F) за период 2008–2017 годы составляет 13,058 ‰, а его предельная ошибка (при $p < 0,05$) – 9,219 ‰. Первое ранговое место среди городов областного подчинения за последние 10 лет занимал город Новошахтинск ($W_i = 2,92$), второе – Каменск-Шахтинский ($W_i = 2,01$) с высоким риском диагностирования сифилиса.

Повышенный риск отмечался в большинстве городов Ростовской области: Таганроге ($W_i = 1,91$), Донецке ($W_i = 1,78$), Шахтах ($W_i = 1,76$), Батайске ($W_i = 1,75$), Зверево ($W_i = 1,59$), Волгодонске ($W_i = 1,54$), Ростове-на-Дону ($W_i = 1,22$), занимающие 3-9 ранговые места соответственно.

В оставшихся трех городах фоновый риск был умеренным: Азове ($W_i = 0,98$), Гуково ($W_i = 0,62$), Новочеркасск ($W_i = 0,52$), что составляет 10–12-е ранговые места.

Оценка эпидемиологического риска заболеваемости **нейросифилисом** (A52.1 – A52.3) в *районах Ростовской области* показала, что фоновый риск (F) за период 2008–2017 годы составляет 1,485 ‰, а его предельная ошибка (при $p < 0,05$) – 1,266 ‰. Первое ранговое место среди районов Ростовской области занимает Багаевский район с очень высокой степенью эпидемиологического риска при соответствующем частном нормированном показателе (W_i), равном 3,42. Высокий фоновый риск заболеваемости нейросифилисом зафиксирован в Тарасовском районе ($W_i = 1,19$), занимающим второе ранговое место среди районов Ростовской области. Повышенный фоновый риск был в Зерноградском ($W_i = 1,76$), Родионово-Несветайском ($W_i = 1,56$), Семикаракорском ($W_i = 1,48$), Орловском ($W_i = 1,41$), Аксайском ($W_i = 1,23$), Кагальницком ($W_i = 1,23$), Морозовском ($W_i = 1,20$), Егорлыкском ($W_i = 1,08$) районах, занимающих 3–10-е ранговые места (Таблица 27).

Таблица 27 – Оценка эпидемиологического (реального) риска заболеваемости сифилисом в районах Ростовской области за 2008–2017 годы

| Наименование территорий | Сифилис всего (A50–A53) | | Нейро-сифилис (A52.1–A52.3) | | Сифилис поздний скрытый (A52.8) | | Сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (A53.0) | |
|-------------------------|-------------------------|----------------|-----------------------------|----------------------|---------------------------------|--------------|--|----------------|
| | W_i | Оценка риска | W_i | Оценка риска | W_i | Оценка риска | W_i | Оценка риска |
| Азовский | 1,22 | повышенный | 0,50 | умеренный | -0,48 | низкий | 1,14 | повышенный |
| Аксайский | 0,57 | умеренный | 1,23 | повышенный | -0,40 | низкий | 0,30 | умеренный |
| Багаевский | 1,37 | повышенный | 3,42 | очень высокий | -0,28 | низкий | 1,01 | повышенный |
| Белокалитвинский | 1,68 | повышенный | 0,04 | умеренный | -0,49 | низкий | -0,03 | низкий |
| Боковский | 2,38 | высокий | -0,11 | низкий | -0,60 | низкий | 1,79 | повышенный |
| Верхнедонской | 2,12 | высокий | 0,02 | умеренный | -0,60 | низкий | 0,47 | умеренный |
| Веселовский | 1,55 | повышенный | 0,05 | умеренный | -0,60 | низкий | 1,44 | повышенный |
| Волгодонской | 2,23 | высокий | 0,22 | умеренный | 0,39 | умеренный | 2,22 | высокий |
| Дубовский | 1,04 | повышенный | -0,82 | низкий | -0,12 | низкий | 0,46 | умеренный |
| Егорлыкский | 1,31 | повышенный | 1,08 | повышенный | 0,03 | умеренный | 1,88 | повышенный |
| Заветинский | -0,21 | низкий | -1,17 | низкий | -0,60 | низкий | -0,07 | низкий |
| Зерноградский | 1,91 | повышенный | 1,76 | повышенный | 0,38 | умеренный | 1,55 | повышенный |
| Зимовниковский | 0,62 | умеренный | -0,31 | низкий | -0,60 | низкий | 0,00 | низкий |
| Кагальницкий | 1,31 | повышенный | 1,23 | повышенный | -0,60 | низкий | 1,59 | повышенный |
| Каменский | 0,90 | умеренный | 0,35 | умеренный | 0,12 | умеренный | 0,38 | умеренный |
| Кашарский | 0,75 | умеренный | 0,11 | умеренный | -0,17 | низкий | -0,15 | низкий |

Продолжение таблицы 27

| Наименование территорий | Сифилис всего (A50–A53) | | Нейро-сифилис (A52.1–A52.3) | | Сифилис поздний скрытый (A52.8) | | Сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (A53.0) | |
|-------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|--|--------------|
| | W _i | Оценка риска | W _i | Оценка риска | W _i | Оценка риска | W _i | Оценка риска |
| Константиновский | 0,51 | умеренный | 0,48 | умеренный | - 0,27 | низкий | 0,22 | умеренный |
| Красносулинский | 0,59 | умеренный | 0,43 | умеренный | 0,08 | умеренный | 0,08 | умеренный |
| Куйбышевский | 0,08 | умеренный | - 0,05 | низкий | - 0,60 | низкий | 0,10 | умеренный |
| Мартыновский | 1,32 | повышенный | 0,18 | умеренный | 0,64 | умеренный | 1,50 | повышенный |
| Матвеево-Курганский | 1,71 | повышенный | - 0,61 | низкий | - 0,60 | низкий | 0,71 | умеренный |
| Миллеровский | 0,53 | умеренный | - 0,70 | низкий | - 0,60 | низкий | - 0,22 | низкий |
| Милютинский | 0,38 | умеренный | - 0,70 | низкий | - 0,60 | низкий | 0,05 | умеренный |
| Морозовский | 3,47 | очень высокий | 1,20 | повышенный | - 0,60 | низкий | 2,26 | высокий |
| Мясниковский | 0,78 | умеренный | 0,54 | умеренный | - 0,60 | низкий | 0,68 | умеренный |
| Неклиновский | 1,41 | повышенный | 0,28 | умеренный | - 0,47 | низкий | 1,15 | повышенный |
| Обливский | 0,28 | умеренный | - 0,31 | низкий | 0,00 | низкий | - 0,13 | низкий |
| Октябрьский | 0,94 | умеренный | - 0,30 | низкий | 0,47 | умеренный | 0,33 | умеренный |
| Орловский | 0,47 | умеренный | 1,41 | повышенный | - 0,05 | низкий | 0,20 | умеренный |
| Песчанокопский | 0,39 | умеренный | 0,92 | умеренный | - 0,60 | низкий | - 0,37 | низкий |
| Пролетарский | 0,39 | умеренный | - 0,28 | низкий | - 0,60 | низкий | 0,42 | умеренный |
| Ремонтненский | - 0,04 | низкий | - 1,17 | низкий | - 0,60 | низкий | - 0,09 | низкий |

Продолжение таблицы 27

| Наименование территорий | Сифилис всего (A50–A53) | | Нейро-сифилис (A52.1–A52.3) | | Сифилис поздний скрытый (A52.8) | | Сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (A53.0) | |
|----------------------------|-------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------------|--------------|--|----------------|
| | W_i | Оценка риска | W_i | Оценка риска | W_i | Оценка риска | W_i | Оценка риска |
| Родионово-Несветайский | 2,18 | высокий | 1,56 | повышенный | 1,30 | повышенный | 1,72 | повышенный |
| Сальский | 1,37 | повышенный | 0,54 | умеренный | - 0,19 | низкий | 0,40 | умеренный |
| Семикаракорский | 0,83 | умеренный | 1,48 | повышенный | - 0,17 | низкий | 0,86 | умеренный |
| Советский | 0,23 | умеренный | - 1,03 | низкий | 1,01 | повышенный | 0,29 | умеренный |
| Тарасовский | 1,32 | повышенный | 2,02 | высокий | - 0,60 | низкий | 0,60 | умеренный |
| Тацинский | 0,67 | умеренный | 0,36 | умеренный | - 0,30 | низкий | 0,43 | умеренный |
| Усть-Донецкий | 0,16 | умеренный | - 0,94 | низкий | - 0,60 | низкий | - 0,14 | низкий |
| Целинский | 0,80 | умеренный | 0,05 | умеренный | - 0,27 | низкий | 0,08 | умеренный |
| Цимлянский | 1,78 | повышенный | - 0,24 | низкий | 0,35 | умеренный | 1,65 | повышенный |
| Чертковский | - 0,07 | низкий | - 0,94 | низкий | 0,02 | умеренный | - 0,29 | низкий |
| Шолоховский | 2,15 | высокий | 0,32 | умеренный | - 0,60 | низкий | 2,08 | высокий |
| РАЙОНЫ. Фоновый риск, ‰ | 14,103 | | 1,485 | | 0,543 | | 6,179 | |
| Ошибка фоновой риска, ‰ | 12,110 | | 1,266 | | 0,908 | | 5,935 | |

Умеренный риск был зафиксирован в Песчанокопском ($W_i = 0,92$), Мясниковском ($W_i = 0,54$), Сальском ($W_i = 0,54$), Азовском ($W_i = 0,5$), Константиновском ($W_i = 0,48$), Красносулинском ($W_i = 0,43$), Тацинском ($W_i = 0,36$), Каменском ($W_i = 0,35$), Шолоховском ($W_i = 0,32$), Неклиновском ($W_i = 0,28$),

Волгодонском ($W_i = 0,22$), Мартыновском ($W_i = 0,18$), Кашарском ($W_i = 0,11$), Веселовском ($W_i = 0,05$), Целинском ($W_i = 0,05$), Белокалитвинском ($W_i = 0,04$), Верхнедонском ($W_i = 0,02$) районах, занимающих 11–27-е ранговые места.

Низкий риск отмечался в Куйбышевском ($W_i = -0,05$), Милютинском ($W_i = -0,07$), Боковском ($W_i = -0,11$), Цимлянском ($W_i = -0,24$), Пролетарском ($W_i = -0,28$), Октябрьском ($W_i = -0,30$), Обливском ($W_i = -0,31$), Зимовниковском ($W_i = -0,31$), Матвеево-Курганском ($W_i = -0,61$), Миллеровском ($W_i = -0,7$), Дубовском ($W_i = -0,82$), Усть-Донецком ($W_i = -0,94$), Чертковском ($W_i = -0,94$), Советском ($W_i = -1,03$), Заветинском ($W_i = -1,17$), Ремонтненском ($W_i = -1,17$) районах, занимающих 28–43-е ранговые места.

Оценка эпидемиологического риска заболеваемости больных с диагнозом **сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (A53.0) в районах Ростовской области** показала, что фоновый риск (F) за период 2008–2017 годы составляет $6,179\text{‰}$, а его предельная ошибка (при $p < 0,05$) – $5,935\text{‰}$. Высокий риск диагностирования больных с таким диагнозом отмечался в Морозовском ($W_i = 2,26$), Волгодонском ($W_i = 2,22$), Шолоховском ($W_i = 2,08$) районах, занимающих 1–3-е места соответственно.

Повышенный риск отмечался в Егорлыкском ($W_i = 1,88$), Боковском ($W_i = 1,79$), Родионово-Несветайском ($W_i = 1,72$), Цимлянском ($W_i = 1,65$), Кагальницком ($W_i = 1,59$), зерноградском ($W_i = 1,55$), Мартыновском ($W_i = 1,50$), Веселовском ($W_i = 1,44$), Неклиновском ($W_i = 1,15$), Азовском ($W_i = 1,14$), Багаевском ($W_i = 1,01$) районах, занимающих 4–14-е ранговые места.

Умеренный риск отмечался в Семикаракорском ($W_i = 0,86$), Матвеево-Курганском ($W_i = 0,71$), Мясниковском ($W_i = 0,68$), Тарасовском ($W_i = 0,60$), Верхнедонском ($W_i = 0,47$), Дубовском ($W_i = 0,46$), Тацинском ($W_i = 0,43$), Пролетарском ($W_i = 0,42$), Сальском ($W_i = 0,40$), Каменском ($W_i = 0,38$), Октябрьском ($W_i = 0,33$), Аксайском ($W_i = 0,30$), Советском ($W_i = 0,29$), Константиновском ($W_i = 0,22$), Орловском ($W_i = 0,20$), Куйбышевском ($W_i = 0,10$), Красносулинском ($W_i = 0,08$), Целинском ($W_i = 0,08$), Милютинском ($W_i = 0,05$) районах, занимающих 15–33-е ранговые места.

Низкий риск отмечался в Зимовниковском ($W_i = 0,00$), Белокалитвинском ($W_i = -0,03$), Заветинском ($W_i = -0,07$), Ремонтненском ($W_i = -0,09$), Усть-Донецком ($W_i = -0,14$), Миллеровском ($W_i = -0,22$), Чертковском ($W_i = -0,29$), Песчанокопском ($W_i = -0,37$), Кашарском ($W_i = -0,50$) районах, занимающих 34–43-е ранговые места.

Оценка эпидемиологического риска заболеваемости больных с диагнозом **сифилис поздний скрытый (A52.8) в районах Ростовской области** (Таблица 27) показала, что фоновый риск (F) за период 2008–2017 годы составляет 0,543 ‰, а его предельная ошибка (при $p < 0,05$) – 0,908 ‰. Повышенный риск диагностирования больных с таким диагнозом отмечался в Родионово-Несветайском ($W_i = 1,30$) и Советском ($W_i = 1,01$) районах, занимающих 1–2-е ранговые места соответственно.

Умеренный риск отмечался в Мартыновском ($W_i = 0,64$), Октябрьском ($W_i = 0,47$), Волгодонском ($W_i = 0,39$), зерноградском ($W_i = 0,38$), Цимлянском ($W_i = 0,35$), Каменском ($W_i = 0,12$), Красносулинском ($W_i = 0,08$), Егорлыкском ($W_i = 0,03$), Чертковском ($W_i = 0,02$) районах, занимающих 3–11-е ранговые места.

Низкий риск в Орловском ($W_i = -0,05$), Дубовском ($W_i = -0,12$), Семикаракорском ($W_i = -0,17$), Кашарском ($W_i = -0,17$), Сальском ($W_i = -0,19$), Константиновском ($W_i = -0,27$), Целинском ($W_i = -0,27$), Багаевском ($W_i = -0,28$), Тацинском ($W_i = -0,30$), Аксайском ($W_i = -0,40$), Неклиновском ($W_i = -0,47$), Азовском ($W_i = -0,48$), Белокалитвинском ($W_i = -0,49$) районах, низкий уровень при соответствующем частном нормированном показателе (W_i), равном $-0,60$, был выявлен в районах: Боковском, Верхнедонском, Веселовском, Заветинском, Зимовниковском, Куйбышевском, Матвеево-Курганском, Миллеровском, Милютинском, Морозовском, Мясниковском, Песчанокопском, Пролетарском, Ремонтненском, Тарасовском, Шолоховском.

Оценка эпидемиологического риска заболеваемости больных со **всеми формами сифилиса** (Сифилис всего A50 – A53) в районах Ростовской области (Таблица 27) показала, что фоновый риск (F) за период 2008–2017 годы составляет 14,103 ‰, а его предельная ошибка (при $p < 0,05$) – 12,110 ‰. Очень высокий риск был в Морозовском районе ($W_i = 3,47$), занимающим первое ранговое место. Высокий риск был выявлен в Боковском ($W_i = 2,38$), Волгодонском ($W_i = 2,23$),

Родионово-Несветайском ($W_i = 2,18$), Шолоховском ($W_i = 2,15$), Верхнедонском ($W_i = 2,12$) районах, занимающих 2–6-е ранговые места соответственно. Повышенный риск заболеваемости отмечался в следующих районах: зерноградский ($W_i = 1,91$), Цимлянский ($W_i = 1,78$), Матвеево-Курганский ($W_i = 1,71$), Белокалитвинский ($W_i = 1,68$), Веселовский ($W_i = 1,55$), Неклиновский ($W_i = 1,41$), Багаевский ($W_i = 1,37$), Сальский ($W_i = 1,37$), Мартыновский ($W_i = 1,32$), Тарасовский ($W_i = 1,32$), Егорлыкский ($W_i = 1,31$), Кагальницкий ($W_i = 1,31$), Азовский ($W_i = 1,22$), Дубовский ($W_i = 1,04$), занимающих 7–20-е ранговые места соответственно. Умеренный риск развития наблюдался в Октябрьском ($W_i = 0,94$), Каменском ($W_i = 0,90$), Семикаракорском ($W_i = 0,83$), Целинском ($W_i = 0,80$), Мясниковском ($W_i = 0,78$), Кашарском ($W_i = 0,75$), Тацинском ($W_i = 0,67$), Зимовниковском ($W_i = 0,62$), Красносулинском ($W_i = 0,59$), Аксайском ($W_i = 0,57$), Миллеровском ($W_i = 0,53$), Константиновском ($W_i = 0,51$), Орловском ($W_i = 0,47$), Песчанокопском ($W_i = 0,39$), Пролетарском ($W_i = 0,39$), Милютинском ($W_i = 0,38$), Обливском ($W_i = 0,28$), Советском ($W_i = 0,23$), Усть-Донецком ($W_i = 0,16$), Куйбышевском ($W_i = 0,08$), занимающих 21–40-е места соответственно. Низкий риск отмечался в Ремонтненском ($W_i = -0,04$), Чертковском ($W_i = -0,07$), Заветинском ($W_i = -0,21$) районах, занимающих 41–43-е места соответственно [240].

Выявление административных территорий с очень высоким и высоким эпидемиологическим риском заболеваемости всеми формами сифилиса (Морозовский ($W_i = 3,47$), Боковский ($W_i = 2,38$), Волгодонской ($W_i = 2,23$), Родионово-Несветайский ($W_i = 2,18$), Шолоховский ($W_i = 2,15$), Верхнедонской ($W_i = 2,12$ районы) требует активных мероприятий по его выявлению. Согласно опубликованным нами данным, необходимо усилить работу по обследованию на сифилис контактных лиц больных со всеми формами ИППП для раннего выявления сифилитической инфекции. Сравнение реального эпидемиологического риска различными формами в различных территориях Ростовской области позволило выявить ряд закономерностей [241].

Анализ этих закономерностей должен исходить из того, что факторы, влияющие на развитие эпидемиологического процесса в отношении всех форм сифилиса в Ростовской области, примерно одинаковы. Следовательно, реальный

эпидемиологический риск во всех муниципальных образованиях не должен существенно отличаться. Однако полученные нами данные свидетельствовали о широком колебании этого показателя в различных административных территориях. Это может свидетельствовать об отсутствии единообразного, четкого алгоритма по выявлению всех видов сифилиса и нейросифилиса, в частности, на территориях Ростовской области и указывает на необходимость оптимизации организационных и лечебно-профилактических мероприятий по выявлению нейросифилиса, и особенно скрытых форм сифилиса.

Особое внимание при планировании таких мероприятий следует обратить на г. Зверево, где отмечается высокий реальный эпидемиологический риск ($W_i = 2,23$) развития нейросифилиса скрытого, неуточненного как ранний или поздний; на г. Каменск-Шахтинский, где аналогичные показатели были повышены соответственно $W_i = 1,85$ и $W_i = 1,80$. Аналогичные мероприятия в первую очередь необходимо запланировать и в Багаевском районе (эпидемиологический риск по нейросифилису ($W_i = 3,42$) очень высокий, по сифилису скрытому, неуточненному как ранний или поздний ($W_i = 1,01$) повышенный).

С другой стороны, удалось установить, что в подавляющем большинстве городов и районов Ростовской области риск диагностирования заболевания «Сифилис поздний скрытый (A52.1)» не был высоким. Оценка риска заболеваемости сифилисом в целом, нейросифилисом и сифилисом скрытым, неуточненным как ранний или поздний, показала по части городов соответствие, например, в Ростове-на-Дону (повышенный – повышенный – умеренный). Таким образом, в большинстве городов можно отметить хорошую организационную работу по выявлению нейросифилиса.

Однако в городах Таганрог, Шахты, Волгодонск при повышенном риске по сифилису отмечается низкий риск по нейросифилису. Можно считать работу по выявляемости нейросифилиса в данных городах недостаточной.

Аналогичный анализ по районам Ростовской области показал в целом соответствие по риску заболеваемости сифилисом и его отдельными формами и нейросифилисом, кроме Боковского, Дубовского, Матвеево-Курганского,

Цимлянского, Шолоховского районов, где при высоком или повышенном риске развития сифилиса отмечались низкие риски по нейросифилису, а также Морозовский район с очень высоким риском по сифилису ($W_i = 3,47$) и лишь повышенному ($W_i = 1,20$) риску по нейросифилису. Следует обратить внимание на диагностику нейросифилиса на данных территориях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы в большинстве зарубежных стран наблюдается существенное увеличение заболеваемости сифилисом. В России же, напротив, фиксируется благоприятная тенденция по ее снижению. В то же время происходят значительные изменения в структуре заболеваемости. Отмечается снижение заболеваемости ранними формами и рост поздних форм, в том числе и нейросифилиса, имеющего особенности клинического течения и нередко поздно выявляемого.

Имеющиеся в литературе сведения свидетельствуют о пристальном внимании исследователей к проблеме нейросифилиса. Изучаются особенности его клинического течения, выявления, распространения на отдельных территориях, как в Российской Федерации, так и иностранных государствах. Вместе с тем далеко не все вопросы, касающиеся нейросифилиса, являются хорошо изученными. Противоречивы сведения об особенностях клинического течения заболевания в современных условиях, о контингентах пациентов, подверженных заболеванию нейросифилисом. До настоящего времени в доступной литературе отсутствуют данные о месте НС в общей структуре заболеваемости сифилисом и его изменении по мере развития эпидемиологического процесса. Эпидемиологические исследования не сопровождаются глубоким анализом с созданием математических моделей и прогнозированием заболеваемости, оценкой реального риска развития НС на отдельных территориях, выявлением взаимосвязей между нейросифилисом и другими формами сифилитической инфекции. Получаемые результаты нередко основываются на изучении недостаточного количества больных, страдают неполнотой сведений, что затрудняет их интерпретацию. Вместе с тем решение выше обозначенных проблем может выявить особенности клиники и эпидемиологии НС, прогноз развития заболеваемости, целенаправленно планировать мероприятия по ранней диагностике НС и снижению заболеваемости, т. е. иметь существенное научно-практическое значение.

В связи с этим *целью настоящего исследования* явилось изучение клинико-эпидемиологических особенностей нейросифилиса в Ростовской области – крупном территориальном образовании Российской Федерации.

Для реализации поставленной цели был определен объект исследования: Ростовская область с территорией более 100 тыс. км² и населением более 4 млн человек, проживающим в 59 муниципальных образованиях: областном центре Ростов-на-Дону и 15 других городах областного подчинения и 43 сельских районах. Предметом исследований являлась заболеваемость населения Ростовской области нейросифилисом. В качестве источников информации были использованы:

а) специализированный регистр, представляющий собой базу данных о 617 больных нейросифилисом, поставленных на диспансерный учет в Государственном бюджетном учреждении Ростовской области «Кожно-венерологический диспансер» в период 1999–2017 годов;

б) категоризованные сведения из статистических отчетных форм по административным территориям Ростовской области за период 1999–2017 годы, содержащие данные о зарегистрированных ЗППП, в том числе сифилис, всего 46 321 случай, из них нейросифилис – 1157 случаев.

В работе использовались методы клинического обследования, лабораторные методы исследования сыворотки крови и ликвора, пациентов с применением методов исследования, регламентированных к использованию Приказами МЗ СССР и МЗ РФ, действовавшими в период 1999–2017 годов, а также статистические методы исследования.

Оценка состояния заболеваемости нейросифилисом и сифилисом в целом включала анализ уровня, структуры и динамики заболеваемости с количественной и качественной оценкой многолетних тенденций, экстраполяционным прогнозированием по теоретическим линиям тенденций, ранжированием административных территорий по степени реального риска развития заболеваемости НС. В основу статической и динамической критериальной оценки состояния заболеваемости нейросифилисом населения, проживающего на различных административных территориях Ростовской области, положены показатели реального риска, рассчитанные на основе фоновых уровней. В качестве основного критерия применены частные показатели непосредственного риска, нормированные по предельной ошибке фонового уровня ($W_{\Delta i}$).

В работе использовано программное обеспечение собственной разработки, включая программный комплекс для аналитической обработки персонифицированной базы данных «Turbo neurosyphilis» version 1.02 (ретроспективный анализ частоты, структуры, многолетней динамики и пространственной характеристики заболеваемости на основе оценки реального риска); программу «Turbo Dynamics» version 2.01 (анализ многолетней динамики, экстраполяция прогнозирование) и «Turbo Correlation» version 1.10 (нелинейный и множественный корреляционный и регрессионный анализ), а также профессиональный пакет статистических программ IBM SPSS Statistics («Statistical Package for Social Science») version 19.0.

В целях изучения клинических особенностей нейросифилиса (НС) и факторов риска, способствующих его развитию у пациентов Ростовской области, был проведен ретроспективный анализ историй болезней 617 больных НС, обследованных, пролеченных и состоявших на диспансерном учете в ГБУ РО КВД с 1999 по 2017 год.

Анализ возрастного и гендерного состава пациентов показал, что наибольшее число больных (76,99%, практически 77%) было в возрасте от 39 до 59 лет. Средний возраст пациентов с НС составил $44,4 \pm 0,9$ года. Заболевших мужчин было на 13,40 % больше, чем женщин. У 61,43% больных были постоянные половые партнеры.

Анализ распределения больных НС по диагнозам в соответствии с МКБ десятого пересмотра показал, что у всех наблюдавшихся пациентов было диагностировано позднее поражение нервной системы, в том числе у 92,7 % – НС с симптомами (A52.1), у 5,83% – асимптомный НС (A52.2), у 1,46% – НС неуточненный (A52.3).

Анализ неврологической симптоматики, проведенный у 572 больных с диагнозом «Нейросифилис с симптомами (A52.1)», показал, что из всей совокупности неврологических симптомов, выявленных у больных нейросифилисом в Ростовской области, наиболее часто (1-е ранговое место, $93,71 \pm 2,0\%$ среди больных) встречалась офтальмологическая, прежде всего, зрачковая симптоматика. На втором ранговом месте (у $78,85 \pm 3,36\%$ пациентов) находились

проявления вегетативной дисфункции. Следует отметить, что указанный симптомокомплекс часто наблюдается и при других патологических состояниях, например, при нейродегенеративных заболеваниях, острых нарушениях мозгового кровообращения, травмах спинного мозга, аутоиммунных демиелинизирующих заболеваниях и лимбическом энцефалите, эпилепсии, опухолях мозга и нейроинфекциях [242, 243], и, на первый взгляд, с низкой степенью вероятности может быть отнесен к клиническим проявлениям нейросифилиса. В то же время мы солидарны с мнением авторов монографии [244], расценивающих диэнцефальные проявления в качестве одного из проявлений скрытого специфического (сифилитического) менингита. На третьем месте оказались когнитивные расстройства (у $38,64 \pm 4,0$ % пациентов). Остальные симптомы встречались значительно реже.

Таким образом, результаты анализа историй болезни пациентов с НС позволили заключить, что нейросифилис в Ростовской области представлен в основном поздними манифестными формами (92,71%), клинически проявляющимися подостро протекающим сифилитическим менингитом ($48,25 \pm 4,11$ %) и менинговаскулярными поражениями ($51,57 \pm 4,11$ %). В структуре симптомов поражения центральной нервной системы преобладают: офтальмологическая симптоматика, нарушения вегетативной нервной системы и когнитивные нарушения. Число больных с этими клиническими проявлениями составило: с офтальмологическими симптомами – $93,71 \pm 2,0$ %, с нарушениями со стороны вегетативной нервной системы – более двух третей ($78,85 \pm 3,36$ %) и с когнитивными нарушениями – более одной трети ($38,64 \pm 4,0$ %). Также более чем у третьей части пациентов встречалась асимметрия носогубных складок ($36,01 \pm 3,95$ %) и девиация языка ($33,92 \pm 3,89$ %). Другие неврологические симптомы встречались значительно реже (менее чем у одной трети больных).

Следует заметить, что все выявленные у больных нейросифилисом Ростовской области неврологические симптомы не были специфичными и могли также встречаться при других заболеваниях. Однако ввиду частой регистрации (почти у всех больных) офтальмологической симптоматики, а также ряда других

симптомов, встречавшихся более чем у трети больных (нарушения со стороны вегетативной нервной системы, когнитивные нарушения, асимметрия носогубных складок, девиация языка), представляется целесообразным обратить особое внимание на их выявление при дерматологическом и неврологическом клиническом обследовании больных с подозрением на нейросифилис. Регистрация же офтальмологических симптомов среди целевого контингента может стать дополнительным основанием для обследования на нейросифилис, а также служить весомым аргументом для пациентов, убеждающих их в целесообразности проводить иммунологическое (пункция) исследование ликвора.

Комплексный анализ жалоб, анамнеза, клинической симптоматики нейросифилиса, результатов исследований ликвора позволил установить у больных следующие клинические диагнозы: сифилитический менингит ($48,25 \pm 4,11\%$), менингovasкулярный сифилис ($51,57 \pm 4,11\%$), спинная сухотка ($0,18 \pm 0,34\%$). Диагноз менингита устанавливался на основании анамнеза, жалоб на периодически возникавшие головные боли, обнаружения упомянутого выше поражения черепно-мозговых нервов, результатов серологического и ликворологического обследования. При более тяжелых клинических проявлениях сочетания сифилитического менингита и поражения вещества мозга ставили диагноз менингovasкулярного сифилиса.

Для понимания направленности организационных профилактических мероприятий, препятствующих дальнейшему распространению НС на территории Ростовской области, нами был проведен анализ контингента лиц, в наибольшей степени подверженных данному заболеванию. Для этого был изучен анамнез пациентов с определением доминирующей формы сифилиса, предшествующей развитию НС, характер полученного пациентами лечения по поводу перенесенного в прошлом сифилиса, спектр сопутствующей патологии, а также общепризнанных факторов риска, способствующих развитию как сифилиса, так и НС.

Характер перенесенной ранее формы сифилиса и полученного специфического лечения был изучен у 275 пациентов, большинство из них (202 человек, 73,45%)

наблюдались в КВД Ростовской области, 13,45% – в других государственных и ведомственных ЛПУ, 3,27% – в частных ЛПУ, 1,82% – в ЛПУ ГУФСИН; 8% больных лечились самостоятельно. Анализ распределения этих пациентов по ранее перенесенным формам сифилиса показал, что абсолютное большинство из них (91,26%) имели в анамнезе скрытые формы сифилиса, в том числе: сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний ($90,18 \pm 3,55\%$) и поздний сифилис скрытый ($1,09 \pm 1,24\%$); число больных ранними формами сифилиса (первичным сифилисом половых органов, вторичным сифилисом кожи и слизистых, всего 8,73 %) было в 10,5 раз меньше.

Анализ предшествующей терапии пациентов, полученной по поводу сифилиса до установления диагноза НС, показал, что в подавляющем большинстве случаев (45,82%) предшествующее лечение было проведено водорастворимым пенициллином и цефтриаксоном и в 16% случаев дюрантными препаратами пенициллина. Вместе с тем у значительного числа пациентов (почти 33 %, т. е. третья часть) установить предшествующую терапию не удалось. Таким образом, можно предположить, что характер лечения больных сифилисом, полученного ими до установления диагноза НС, мог в определенной степени повлиять на вероятность его развития: у трети пациентов характер лечения вообще не известен, а 16 % получили лечение дюрантными препаратами пенициллина, которые для лечения наиболее часто диагностированного сифилиса скрытого, неуточненного как ранний или поздний, не рекомендованы, так как не могут обеспечить полной санации от сифилиса, тем более если он сопровождается поражением ЦНС: для лечения сифилиса скрытого неуточненного рекомендовано применение высоких доз бензилпенициллина натриевой соли (по 6 млн ЕД в сутки в/м) либо бензилпенициллина новокаиновой соли (по 1,2 млн ЕД в сутки в/м) двумя курсами с перерывом в 2 недели. Таким образом, характер предшествующего лечения, полученного почти половиной всех лиц, получивших лечение по поводу сифилиса (48,72% пациентов), по всей вероятности, не мог обеспечить их полную излеченность от сифилиса, тем более при развитии поражения ЦНС, когда дозы

применяемых препаратов должны быть значительно выше (по 24 млн ЕД в/в, в течение не менее 20 суток).

Анализ обстоятельств, предшествовавших выявлению НС, показал, что у 617 наблюдавшихся пациентов НС был диагностирован либо в ГБУ РО «КВД» (39,55%), либо после получения положительных результатов скрининговых тестов на сифилис в различных лечебно-профилактических учреждениях с последующим обследованием пациентов у дерматовенерологов. Обращало на себя внимание существенное количество больных НС, выявленных при направлении из ЛПУ другого профиля (33,71%), а также при профилактических медосмотрах (предварительных и периодических) (14,75%), что свидетельствовало о достаточно высокой эффективности профилактической работы в Ростовской области по выявлению сифилиса вообще и НС в частности.

Анализ структуры сопутствующих заболеваний у больных НС в Ростовской области показал, что на первом ранговом месте в структуре сопутствующей патологии оказались болезни нервной системы и психические расстройства. При этом в структуре заболеваемости среди жителей Ростовской области они занимали 10-е ранговое место. Столь значимая разница в ранговых местах неврологической и психической патологии у больных НС и в общей популяции населения Ростовской области свидетельствует о том, что выявление у пациента заболевания нервной системы или психического расстройства является важным фактором, указывающим на возможность развития у него НС под маской неврологического или психического заболевания. При поступлении в специализированный диспансер у 27,25% пациентов с НС уже были поставлены диагнозы заболеваний неврологического и психиатрического характера, т. е. такие пациенты с НС некоторое время, иногда довольно продолжительное, находились на лечении у неврологов и психиатров с неврологическими и психиатрическими диагнозами, а сифилис у них не был выявлен. Анализ нормативно-правовых документов, регламентирующих работу врачей неврологов и психиатров, показал, что на амбулаторном этапе обследование на сифилис необходимо проводить всем пациентам с болезнью Альцгеймера, деменцией, эпилепсией, рассеянным склерозом. Однако этих пациентов не

направляли на серологическое и, тем более, на ликворологическое обследование, что позволило бы диагностировать у них НС на относительно ранних этапах развития и, таким образом, минимизировать его отрицательные последствия. Остальным пациентам, согласно действующим в Российской Федерации на конец 2017 года нормативным документам, такие мероприятия проводить не требовалось. Следовательно, такое обследование могли провести у них лишь при поступлении в стационар. Полученные данные свидетельствуют о необходимости выполнять серологическое обследование на сифилис у **всех (!)** больных неврологического и психиатрического профиля еще на амбулаторном этапе.

Существенное место в структуре сопутствующей патологии при НС в Ростовской области занимали болезни системы кровообращения (второе ранговое место, $23,16 \pm 3,06\%$). Специфических сифилитических поражений органов кровообращения у таких пациентов нами выявлено не было, что могло свидетельствовать об отсутствии у пациентов сочетанного поражения нервной и сердечно-сосудистой систем на поздних этапах развития сифилитической инфекции. Однако специальные инструментальные исследования сердечно-сосудистой системы у этих пациентов не проводились (это не являлось целью нашей работы), что не позволяло полностью исключить у таких пациентов еще и специфическое поражение органов кровообращения. Вместе с тем, учитывая известные факты о влиянии возбудителя сифилиса на сосуды человека [235], нельзя исключить возможности воздействия *T. pallidum* на сосуды головного и спинного мозга этих пациентов, тем более что одним из основополагающих клинических диагнозов среди больных манифестным НС был менингovasкулярный сифилис. Учитывая, что основные нормативно-правовые документы, регламентирующие обследование таких пациентов на сифилис, касаются в основном стационаров [24, 216], следует рекомендовать выполнять серологическое обследование на сифилис также **всем (!)** больным с заболеваниями системы кровообращения еще на амбулаторном этапе.

Анамнез, отягощенный общеизвестными факторами риска развития сифилиса и НС, был выявлен всего у 36 (5,83%) больных, при этом 8 (1,30%) больных вели асоциальный образ жизни; наличие алкогольной зависимости и

факты употребления психоактивных веществ отмечены у 14 (2,27%) и 7 (1,13%) пациентов соответственно. Ко-инфицированность ВИЧ установлена у 7 (1,13%) пациентов.

Таким образом, в результате проведенных исследований были определены контингенты лиц с повышенным риском развития нейросифилиса, к которым относятся пациенты трудоспособного возраста (30–59 лет – 77%), перенесшие в прошлом сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний или скрытый поздний (91,26% пациентов), а также пациенты психиатрического, неврологического и кардиологического профиля (вместе – 59,96%), недостаточно обследованные на сифилис на амбулаторном этапе, что вызывает необходимость принятия срочных мер по раннему выявлению нейросифилиса среди вышеобозначенных лиц.

В целях установления значимости нейросифилиса в структуре общей заболеваемости сифилисом в Ростовской области нами был проведен анализ динамики заболеваемости сифилисом на протяжении периода с 1999 по 2017 год. В процессе исследования были выявлены существенные изменения структуры заболеваемости различными формами сифилиса по мере развития эпидемии в Ростовской области. На ранних этапах эпидемиологического процесса преобладали ранние формы сифилиса: в первые 9 лет наблюдений в структуре заболеваемости сифилисом первые три ранговые места занимали, периодически чередуясь, сифилис ранний скрытый А51.5, сифилис вторичный кожи и слизистых А51.3, сифилис первичный кожи и половых органов А51.0. Эти три клинические формы сифилиса занимали в структуре заболеваемости сифилисом беспрецедентно высокую долю – в 1999–2002 годах – 99,49%, в 2003–2007 годах – 87,74%. При этом поздние формы, НС в частности, занимали незначительное место в структурной иерархии. По мере затухания эпидемии (снижения общей заболеваемости сифилисом) в структуре заболеваемости стали преобладать поздние формы заболевания. Особенно значимые изменения произошли за последние пять лет наблюдения с 2013 по 2017 год. В этот период на первое ранговое место в структуре заболеваемости сифилисом вышел сифилис скрытый, неуточненный как ранний

или поздний А53.0 – $43,5 \pm 1,52\%$, а также НС – $18,2 \pm 1,19\%$ (третье ранговое место); в то же время ранние формы сифилиса (сифилис первичный, сифилис вторичный кожи и слизистых, сифилис скрытый ранний) в структуре общей заболеваемости занимали всего лишь $36,72\%$. Установленные колебания уровня заболеваемости различных форм сифилиса в общей структуре заболеваемости сифилисом в Ростовской области в целом соответствовали основным законам течения эпидемиологического процесса, с одним исключением – беспрецедентным ростом заболеваемости нейросифилисом.

Таким образом, в результате проведенных наблюдений была установлена высокая значимость нейросифилиса в структуре заболеваемости сифилисом в Ростовской области, в наибольшей степени выраженная в течение последних пяти лет наблюдений (2013–2017 гг.); при этом доля нейросифилиса в структуре заболеваемости сифилисом составила $18,20 \pm 1,19\%$ (третье ранговое место), что обуславливает необходимость оптимизации организационных мероприятий по его выявлению.

С использованием метода адаптивного нелинейного трендового анализа нами была проведена *оценка особенностей многолетней динамики заболеваемости нейросифилисом в Ростовской области и создан среднесрочный экстраполяционный прогноз заболеваемости.*

Изменение заболеваемости НС характеризовалось степенной кривой ($Y_t = 0,116 \cdot X^{1,275}$), которая демонстрировала однонаправленный, с постоянным ускорением, рост заболеваемости НС при увеличении показателей абсолютного прироста к концу изучаемого периода. Темп прироста в среднем составлял $+27,98\%$. Были установлены некоторые различия моделей изменения заболеваемости НС для городского и сельского населения. Модель динамики заболеваемости среди городского населения Ростовской области характеризовалась степенной кривой $Y_t = 126 + 0,197 \cdot X^{1,277}$, с резким одновременным ростом. Для сельского населения математическая модель определялась прямолинейной функцией $Y_t = 0,004 + 0,197 \cdot X$, т. е. плавным ростом с относительно небольшим темпом прироста заболеваемости. Построенные математические модели динамики

заболеваемости НС явились статистически достоверными ($p < 0,01$). Это позволило составить экстраполяционный прогноз заболеваемости НС в Ростовской области на 2018 и 2019 годы.

Таким образом, в результате применения адаптивного нелинейного трендового анализа среднего многолетнего уровня заболеваемости нейросифилисом в Ростовской области и разработки модели на основе степенной кривой ($Y_t = 0,116 \cdot X^{1,275}$) был создан среднесрочный экстраполяционный прогноз заболеваемости нейросифилисом на 2018 и 2019 годы, соответствующий тенденции к росту заболеваемости нейросифилисом (темп прироста в среднем $+27,98\%$ в год). Приведенные результаты указывают на высокую информативность построенных математических моделей динамики заболеваемости НС и могут быть использованы при планировании организационных и лечебно-профилактических мероприятий для предупреждения распространения нейросифилиса.

В литературе по дерматовенерологии на протяжении длительного времени дискутировался вопрос, больные какими формами сифилиса являются основным контингентом для формирования НС. При этом высказывались различные, зачастую исключающие друг друга, точки зрения. Для решения данного вопроса нами были *проведены исследования по выявлению взаимосвязей между заболеваемостью нейросифилисом и другими формами сифилиса на основании результатов корреляционно-регрессионного анализа.*

В результате проведенных исследований была выявлена нелинейная, средней силы, высокосignificantная корреляционная связь (коэффициент корреляции $\pm 0,626$; $p < 0,01$) и прямая, линейная, средней силы, высокосignificantная корреляционная связь (коэффициент корреляции $\pm 0,506$; $p < 0,05$) между частотой случаев НС и суммарной заболеваемостью сифилисом поздним скрытым (A52.8) и сифилисом скрытым, неуточненным как ранний или поздний (A53.0). Данное обстоятельство свидетельствует о том, что рост заболеваемости поздними формами сифилиса сопровождается ростом заболеваемости НС. Таким образом, основным контингентом, обеспечивающим заболеваемость НС, являются пациенты с поздними скрытыми формами сифилиса, в связи с чем основные диагностические

мероприятия по выявлению НС (консультация дерматолога, невролога, психиатра, офтальмолога, серологические и ликворологические исследования на сифилис) должны особо тщательно проводиться именно в этой группе больных.

С другой стороны, сопоставление количества случаев НС и ранних форм сифилиса (А.51.0, А51.3, А51.5) установило наличие обратной, нелинейной и линейной, высокосignификантной достоверной ($p < 0,01$) корреляционной связи. Такая математическая зависимость может свидетельствовать о том, что пациенты с ранними формами сифилиса не являются основным источником формирования НС. Следовательно, профилактические мероприятия для исключения НС (консультация узких специалистов, люмбальная пункция и пр.) целесообразно проводить среди них лишь по клиническим показаниям.

Выявленная обратная, сильная, высокосignификантная корреляционная связь между частотой случаев НС и заболеваемостью сифилисом в Ростовской области с 1999 по 2017 год в целом отражает общероссийскую тенденцию заболеваемости. Обратная, сильная, высокосignификантная ($p < 0,001$) корреляционная связь заболеваемости НС с заболеваемостью сифилисом первичным (А51.0), сифилисом вторичным кожи и слизистых (А51.3) и сифилисом ранним скрытым (А51.5) отражает основные закономерности эпидемиологического процесса – в начале эпидемии, когда идет рост заболеваемости сифилисом, преобладают ранние формы. По мере снижения заболеваемости значимость ранних форм в структуре общей заболеваемости сифилисом снижается, а поздних – возрастает. Кроме того, выявленная закономерность показывает, что рост заболеваемости НС может происходить на фоне снижения заболеваемости сифилисом, в частности сифилисом скрытым ранним ($-0,893$ ($Y = 4,762 - 2,851 \cdot \log(X)$)).

Таким образом, на основании построения регрессионной модели корреляционной связи между частотой случаев заболеваний нейросифилисом и другими формами сифилиса в Ростовской области установлено, что основными клиническими формами сифилиса, предшествующими развитию нейросифилиса, являются: сифилис поздний скрытый и сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (прямая, нелинейная, средней силы, высокосignификантная

корреляционная связь; коэффициент корреляции $\pm 0,626$; $p < 0,01$; прямая, линейная, средней силы, высокозначимая корреляционная связь с коэффициентом корреляции $\pm 0,506$; $p < 0,05$); основные организационные мероприятия по выявлению нейросифилиса должны быть сконцентрированы именно на этой группе больных.

С целью оптимизации организационных и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития НС, нами были *проведены исследования по определению территорий Ростовской области, наиболее неблагоприятных по выявлению нейросифилиса, и территорий с высоким эпидемиологическим риском развития нейросифилиса.*

Для получения объективной картины по выявлению НС на отдельных территориях Ростовской области *была проведена сравнительная оценка среднего многолетнего уровня заболеваемости НС и всеми формами сифилиса при учете их ранговых мест.* Среднемноголетний уровень (СМУ) заболеваемости различными формами сифилиса (2008–2017 гг.) как в Ростовской области в целом, так и на ее отдельных территориях выявил важные закономерности. За период 2008–2017 годы этот показатель составил $2,38 \pm 0,94$ на 100 тысяч населения (‰), причем показатель для городов ($2,66 \pm 0,44 \text{ ‰}$) был в 1,3 раза выше, чем в сельских районах ($1,99 \pm 0,89 \text{ ‰}$). СМУ заболеваемости НС (А52.1 – А52.3) городского населения колебался в диапазоне от $0,500 \pm 47 \text{ ‰}$ в г. Шахты до $4,09 \pm 2,72 \text{ ‰}$ в г. Зверево, где рассматриваемый показатель оказался в 1,54 раза выше среднего по городам.

В 5 городах и в 18 сельских районах Ростовской области ранговое значение СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса было выше СМУ заболеваемости НС. Среди городов наиболее показательными в этом отношении оказались город Новошахтинск – первое ранговое место по СМУ заболеваемости всеми формами сифилиса (А50 – А53) и шестое место по СМУ заболеваемости НС, город Таганрог – третье и десятое места и город Шахты – пятое и двенадцатое места соответственно. Среди сельских регионов наиболее ярко такое соотношение наблюдалось в 6 районах: Боковском (соотношение 2 к 30), Верхнедонском (соотношение 6 к 27), Веселовском (соотношение 11 к 14), Волгодонском (соотношение 3 к 21), Дубовском (соотношение 20 к 30), Матвеево-Курганском (соотношение 9 к 36).

Такие данные указывали на существенные недостатки в мероприятиях по выявлению НС в указанных территориях Ростовской области, что привело к росту заболеваемости НС в Ростовской области в целом.

Оценка эпидемиологического риска заболеваемости нейросифилисом (A52.1 – A52.3) в городах Ростовской области показала, что фоновый риск заболеваемости (F) за период 2008–2017 годы составлял 1,790 ‰, а его предельная ошибка (при $p < 0,05$) – 1,032 ‰. Первое ранговое место среди городов областного подчинения за последние 10 лет занимал г. Зверево с высокой степенью эпидемиологического риска при соответствующем частном нормированном показателе (W_i), равном 2,23. Повышенный риск заболеваемости НС (A52.1 – A52.3) диагностирован также в городах Ростов-на-Дону ($W_i = 2,00$), Каменск-Шахтинский ($W_i = 1,85$), Донецк ($W_i = 1,19$) и Батайск ($W_i = 1,14$), которые занимали соответственно 2–5-е ранговые места.

Фоновый риск (F) заболеваемости НС (A52.1 – A52.3) *в районах Ростовской области* за период 2008–2017 годы составил 1,485 ‰, а его предельная ошибка (при $p < 0,05$) – 1,266 ‰. Первое ранговое место среди районов Ростовской области занимал Багаевский район с очень высокой степенью эпидемиологического риска при соответствующем частном нормированном показателе (W_i), равном 3,42. Высокий фоновый риск заболеваемости нейросифилисом зафиксирован в Тарасовском районе ($W_i = 1,19$), занимающим второе ранговое место среди районов Ростовской области. Повышенный фоновый риск был в Зерноградском ($W_i = 1,76$), Родионово-Несветайском ($W_i = 1,56$), Семикаракорском ($W_i = 1,48$), Орловском ($W_i = 1,41$), Аксайском ($W_i = 1,23$), Кагальницком ($W_i = 1,23$), Морозовском ($W_i = 1,20$), Егорлыкском ($W_i = 1,08$) районах, занимавших 3–10-е ранговые места.

Таким образом, в результате анализа эпидемиологического риска развития НС с вычислением частного нормированного показателя W_i высокий и повышенный риск развития НС был установлен в 5 городах и в 9 районах Ростовской области.

Представленные данные убедительно свидетельствуют о том, что избранные методы оценки СМУ заболеваемости НС в сравнении с другими формами сифилиса и оценки эпидемиологического риска заболеваемости НС позволяют довольно точно оценить глубину и эффективность мероприятий, направленных на выявление НС. Такая оценка была проведена прицельно по отдельным территориям Ростовской области и свидетельствовала о широком колебании этих показателей в различных административных территориях. Это может свидетельствовать об отсутствии единообразного, четкого алгоритма по выявлению всех видов сифилиса и нейросифилиса, в частности, на территориях Ростовской области и указывает на необходимость оптимизации организационных и лечебно-профилактических мероприятий по выявлению нейросифилиса, а также скрытых форм сифилиса.

Таким образом, при выполнении настоящей работы были использованы многолетние динамические наблюдения (1999–2017 гг.) за заболеваемостью населения Ростовской области сифилисом (46321 случай) и нейросифилисом (1157 случаев). Применялись современные методы клинического, лабораторного обследования и статистического анализа, а также комплексные исследования эпидемиологического типа, проводилась оценка аналитических данных.

В результате проведенной работы впервые среди населения Ростовской области установлены преобладающие формы и наиболее часто встречающиеся клинические признаки нейросифилиса; впервые определен контингент пациентов, имеющих повышенный риск развития сифилитического поражения нервной системы; впервые обоснована необходимость обязательного клинико-серологического обследования на сифилис на амбулаторном этапе больных неврологического, психиатрического и кардиологического профиля в Ростовской области с целью раннего выявления у них нейросифилиса. Были получены новые, ранее не известные факты о доле и ранговом значении нейросифилиса в структуре заболеваемости сифилисом на территории Ростовской области, о динамике заболеваемости на протяжении периода с 1999 по 2017 год, построены математические модели течения заболевания и выявлен экстраполяционный прогноз заболеваемости нейросифилисом. Установлена корреляционная взаимосвязь между заболеваемостью

нейросифилисом и другими формами сифилиса, на основании чего был определен контингент больных, среди которых следует целенаправленно проводить активные организационные и диагностические мероприятия для выявления нейросифилиса. Показана настоятельная необходимость обследования на сифилис больных неврологического, психиатрического и кардиологического профиля на амбулаторном этапе. Выявлена важная роль обследования на сифилис больных в ЛПУ не дерматовенерологического профиля, а также роль периодических и профилактических медицинских осмотров в выявлении больных нейросифилисом. Все эти данные, безусловно, имеют важное теоретическое и практическое значение. Результаты проведенного исследования позволили нам сделать следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что нейросифилис в Ростовской области представлен в основном поздними манифестными формами ($92,71 \pm 2,06\%$), клинически проявляющимися подостро протекающим сифилитическим менингитом ($48,25 \pm 4,11\%$) и менингovasкулярными поражениями ($51,57 \pm 4,11\%$) с преобладанием офтальмологической симптоматики ($93,71 \pm 2,0\%$), нарушениями со стороны вегетативной нервной системы ($78,85 \pm 3,36\%$) и когнитивными нарушениями ($38,64 \pm 4,0\%$).

2. Определены контингенты лиц с повышенным риском развития нейросифилиса, к которым относятся пациенты трудоспособного возраста (30–59 лет – 77%), перенесшие в прошлом сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний или скрытый поздний (91,26% пациентов), а также пациенты психиатрического, неврологического и кардиологического профиля (59,96%), недостаточно обследованные на сифилис на амбулаторном этапе, что вызывает необходимость принятия срочных мер по раннему выявлению нейросифилиса среди вышеобозначенных лиц.

3. Установлена высокая значимость нейросифилиса в структуре заболеваемости сифилисом в Ростовской области, в наибольшей степени выраженная в течение последних пяти лет наблюдений (2013–2017 гг.: доля нейросифилиса в структуре заболеваемости сифилисом составила $18,20 \pm 1,19\%$; третье ранговое место), что обуславливает необходимость оптимизации организационных мероприятий по его выявлению.

4. В результате применения адаптивного нелинейного трендового анализа среднего многолетнего уровня заболеваемости нейросифилисом в Ростовской области и разработки модели на основе степенной кривой ($Y_t = 0,116 \cdot X^{1,275}$) создан среднесрочный экстраполяционный прогноз заболеваемости нейросифилисом на 2018 и 2019 годы, соответствующий тенденции к росту заболеваемости нейросифилисом (темп прироста в среднем $+27,98\%$ в год). Создание прогноза имеет важное практическое значение для планирования организационных

и лечебно-профилактических мероприятий с целью предупреждения распространения нейросифилиса.

5. На основании построения регрессионной модели корреляционной связи между частотой случаев заболеваний нейросифилисом и другими формами сифилиса в Ростовской области установлено, что основными клиническими формами сифилиса, предшествующими развитию нейросифилиса, являются: сифилис поздний скрытый и сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (прямая, нелинейная, средней силы, высокозначимая корреляционная связь; коэффициент корреляции $\pm 0,626$; $p < 0,01$; прямая, линейная, средней силы, высокозначимая корреляционная связь с коэффициентом корреляции $\pm 0,506$; $p < 0,05$); основные мероприятия по выявлению нейросифилиса должны быть сконцентрированы именно в этой группе больных.

6. В результате использования методов эпидемиологического анализа в Ростовской области:

– определены проблемные территории (5 городов и 18 районов), в которых ранговое значение среднего многолетнего уровня заболеваемости всеми формами сифилиса было выше СМУ заболеваемости нейросифилисом, что свидетельствовало о недостаточном уровне выявления нейросифилиса и привело к повышению роста заболеваемости НС в Ростовской области в целом;

– установлены территории с высоким и повышенным эпидемиологическим риском развития нейросифилиса, в том числе 5 городов и 9 районов области.

Полученные данные позволяют обосновать необходимость усиления мероприятий по выявлению и профилактике распространения нейросифилиса на данных территориях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Основное внимание для раннего выявления нейросифилиса необходимо акцентировать на пациентах со скрытым поздним и скрытым неуточненным, как ранний или поздний сифилисом.

2. Для выявления нейросифилиса на ранних этапах его развития необходимо организовать серологическое обследование на сифилис больных психиатрического, неврологического и кардиологического профиля на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи.

3. По получении положительного результата скрининга на сифилис, проводимого с использованием серологического исследования крови нетрепонемным и трепонемным тестами, больной психиатрического профиля должен быть представлен на консультацию дерматовенеролога, невролога и окулиста, больной неврологического профиля должен быть представлен на консультацию дерматовенеролога, психиатра и окулиста, больной терапевтического/кардиологического профиля должен быть представлен на консультацию дерматовенеролога, психиатра, невролога и окулиста, кроме того, у него должно быть проведено углубленное обследование состояния сердца и сосудов, в частности аорты, с использованием инструментальных методов исследования (ЭКГ, ЭХО-КГ, КТ) для исключения специфической патологии. Дерматовенеролог продолжает обследование (клинический осмотр, повторные серологические тесты), принимает решение о диагнозе и специфической терапии. Окулист при осмотре может обнаружить изменения органа зрения, нередко имеющие место при сифилисе. Невролог констатирует наличие неврологической симптоматики, которая нередко сочетается с психическими нарушениями. Психиатр выявляет нарушения психики, сопутствующие нейросифилису.

4. Методы эпидемиологического анализа особенностей заболеваемости нейросифилисом, ретроспективные (оценка уровня, структуры, динамики, пространственной характеристики) и проспективные (среднесрочное экстраполяционное прогнозирование) могут быть использованы для выявления проблемных территорий и краткосрочного прогноза заболеваемости.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРТ – антиретровирусная терапия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГУФСИН - главное управление федеральной службы исполнения наказаний.

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗППП- заболевания, передающиеся половым путем

ИГХ – иммуногистохимия

ИФА – иммуноферментный анализ

ИХГ – иммунохроматография

ИХЛ – иммунохемилюминесценция

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ЛПУ- лечебно-профилактическое учреждение

МСМ – мужчины, имеющие секс с мужчинами

НС – нейросифилис

ПНД – психо-неврологический диспансер

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РИБТ – реакция иммобилизации бледных трепонем

РИФ – реакция иммунофлюоресценции

РМП – реакция микропреципитации

РНК – рибонуклеиновая кислота

РО – Ростовская область

РПГА – реакция пассивной гемагглютинации

СМЖ – спинномозговая жидкость

СМУ – среднемноголетний уровень

ССН – сифилис скрытый неуточненный

США – Соединенные Штаты Америки

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

HLA – human leukocyte antigen

T. pallidum – *Treponema pallidum*

TRUST – Toluidine Red Unheated Serum Test

RPR – Rapid Plasma Reagin

USR – Unheated Serum Reagens

VDRL – Venereal Disease Research Laboratory test

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эпидемиология сифилиса в современных условиях/ Н.Н. Потекаев, Н.В. Фриго, А.А. Алмазова, Г.А. Лебедева // Клиническая дерматология и венерология – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 22-34.
2. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации в 2014–2019 гг. / Н. Н. Потекаев, И. А. Купеева, М. А. Иванова, Н. В. Фриго, О. В. Доля, О. В. Жукова, О. И. Сачек, А. И. Скворцова // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 25–32. – URL: <https://doi.org/10.17116/klinderma20212001125>
3. Neurosyphilis: knowledge gaps and controversies / S. Tuddenham, K. G. Ghanem // Sexually transmitted diseases. – 2018. – Vol. 45(3). – P. 147.
4. Neurosyphilis / C. M. Marra // Current neurology and neuroscience reports. – 2004. – Vol. 4(6). – P. 435–440.
5. Virulent *Treponema pallidum*, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by human immunodeficiency virus type 1 / T. J. Sellati, D. A. Wilkinson, J. S. Sheffield, R. A. Koup, J. D. Radolf, M. V. Norgard // The Journal of infectious diseases. – 2000. – Vol. 181(1). – P. 283–293.
6. Characterization of *Treponema pallidum* dissemination in C57BL/6 mice / S. Lu, K. Zheng, J. Wang, M. Xu, Y. Xie, S. Yuan, C. Wang, Y. Wu // Frontiers in Immunology. – 2021, Jan 8. – Vol. 11. – e577129.
7. Comparative genomics and full-length Tprk profiling of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* reinfection / A. Addetia, L. C. Tantaló, M. J. Lin, H. Xie, M. L. Huang, C. M. Marra, A. L. Greninger // PLoS Neglected Tropical Diseases. – 2020, Apr 6. – Vol. 14(4). – e0007921.
8. Эпидемиологические особенности сифилитической инфекции в настоящее время / Н. В. Баткаева // Практическая медицина. – 2009. – № 37. – С. 84–93.

9. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients / K. G. Ghanem, R. D. Moore, A. M. Rompalo, E. J. Erbelding, J. M. Zenilman, K. A. Gebo // *AIDS* (London, England). – 2008, Jun 6. – 22(10). – P. 1145.
10. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении / А. В. Самцов. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 128 с.
11. Нейросифилис. От диагноза к лечению. Ч. I. Эпидемиология, патогенез, клиника / М. В. Родиков, В. И. Прохоренков // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2010. – № 1. – С. 28–34.
12. Нейросифилис / Г. И. Мавлютова, О. С. Кочергина, Э. Ф. Рахматуллина // *Практическая медицина*. – 2014. – Т. 2, № 78. – С. 31–36.
13. Нейросифилис: наблюдения из практики последних лет / Н. Н. Соловых, В. Ф. Оркин, А. И. Завьялова [и др.] // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 1998. – Т. 5. – С. 31–35.
14. Клиника, диагностика и лечение современного нейросифилиса. Ч. 2 / Д. Р. Штульман, О. К. Лосева, Э. Ш. Тактамышева // *ИППП*. – 1999. – Т. 3. – С. 12–15.
15. Сифилитический панувеит / М. Г. Миракян, Р. Н. Саркисян // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2001. – № 1. – С. 78–79.
16. Проблема сифилиса центральной нервной системы / В. И. Кулагин, Г. А. Селицкий, П. Г. Богуш [и др.] // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2003. – № 2. – С. 63–66.
17. Современные аспекты течения сифилитической инфекции у населения Московской области на фоне миграции населения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Буланова. – М., 2021. – 24 с.
18. High incidence of neurosyphilis in the 'top end' of australia: a systematic approach to its diagnosis / P. Ramachandran, R. N. Price, J. Burrow // *Neurosurgery and Psychiatry*. – 2017, May 1. – Vol. 88(5). – e1.
19. The prevalence of asymptomatic neurosyphilis among HIV-negative serofast patients in China: A meta-analysis / X. Tan, J. Zhang, J. Li, X. Yue, X. Gong // *PLoS One*. – 2020, Nov 4. – Vol. 15(11). – e0241572.

20. Эпидемиология нейросифилиса в Санкт-Петербурге / С. А. Шепило, К. И. Разнатовский, Н. Ю. Александров // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – Т. 1, № 8. – С. 184–189.
21. Neurosyphilis in the modern era: Literature review and case series / A. Skalnaya, V. Fominykh, R. Ivashchenko, D. Averchenkov, L. Grazhdantseva, N. Frigo, E. Negasheva, O. Dolya, L. Brylev, A. Guekht // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2019, Nov 1. – Vol. 69. – P. 67–73.
22. Диагностика нейросифилиса: современные научно-прикладные подходы / Г. А. Дмитриев, Н. В. Фриго, Е. С. Негашева, Н. В. Китаева // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 130–136.
23. Ультраструктура возбудителей венерических заболеваний и ее клиническое значение / Н. М. Овчинников, В. В. Делекторский. – М.: Медицина, 1986. – 223 с.
24. Клинические рекомендации. Сифилис. 2020. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/197_1 (дата обращения: 13.11.2022).
25. Сифилис: Руководство для врачей / А. Н. Родионов. – СПб.: Питер Пресс, 1997. – 288 с.
26. Заболевания, передаваемые половым путем (сифилис, гонорея, лимфогрануломатоз, донованоз, урогенитальный хламидиоз и болезнь Рейтера): учебное пособие для студ. мед. фак. / И. С. Бычко-Токовой, Л. Н. Пронькина, А. А. Бахмистерова. – Саранск, 1998. – С. 1–10.
27. Болезни, передающиеся при половых контактах / Ю. К. Скрипкин, Г. Я. Шарапова, Г. Д. Селицкий. – М., 1985. – 286 с.
28. Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete / C. M. Fraser, S. J. Norris, G. M. Weinstock, O. White, G. G. Sutton, R. Dodson [et al.] // *Science*. – 1998. – Vol. 281(5375). – P. 375–388.
29. The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited / R. W. Peeling, E. W. Hook III // *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. – 2006. – Vol. 208(2). – P. 224–232.

30. Whole genome sequence of the *Treponema* Fribourg-Blanc: unspecified simian isolate is highly similar to the yaws subspecies / M. Zobaníková, M. Strouhal, L. Mikalova, D. Čejková, L. Ambrožová, P. Pospíšilová, L. L. Fulton, L. Chen, E. Sodergren, G. M. Weinstock, D. Šmajš // *PLoS neglected tropical diseases*. – 2013, Apr 18. – Vol. 7(4). – e2172.
31. Whole genome sequences of three *Treponema pallidum* ssp. *pertenue* strains: yaws and syphilis treponemes differ in less than 0.2 % of the genome sequence / D. Čejková, M. Zobanikova, L. Chen, P. Pospíšilová, M. Strouhal, X. Qin, L. Mikalova, S. J. Norris, D. M. Muzny, R. A. Gibbs, L. L. Fulton // *PLoS neglected tropical diseases*. – 2012, Jan 24. – Vol. 6(1). – e1471.
32. Complete genome sequence and annotation of the *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* Chicago strain / L. Giacani, B. M. Jeffrey, B. J. Molini, H. T. Le, S. A. Lukehart, A. Centurion-Lara, D. D. Rockey // *Journal of Bacteriology*. – 2010. – Vol. 192(10). – P. 2645–2646.
33. Complete genome sequence of *Treponema pallidum* ssp. *pallidum* strain SS14 determined with oligonucleotide arrays / P. Matejková, M. Strouhal, D. Šmajš, S. J. Norris, T. Palzkill, J. F. Petrosino [et al.] // *BMC Microbiology*. – 2008. – Vol. 8. – P. 76.
34. Whole genome sequence of *Treponema pallidum* ssp. *pallidum*, strain Mexico A, suggests recombination between yaws and syphilis strains / H. Pětrošová, M. Zobaníková, D. Čejková, L. Mikalová, P. Pospíšilová, M. Strouhal [et al.] // *PLoS Neglected Tropical Diseases*. – 2012. – Vol. 6(9). – e1832. – doi: 10.1371/journal.pntd.0001832
35. Resequencing of *Treponema pallidum* ssp. *pallidum* strains Nichols and SS14: correction of sequencing errors resulted in increased separation of syphilis treponeme subclusters / H. Pětrošová, P. Pospíšilová, M. Strouhal, D. Čejková, M. Zobaníková, L. Mikalova, E. Sodergren, G. M. Weinstock, D. Šmajš // *PloS One*. – 2013, Sep 10. – Vol. 8(9). – e74319.
36. Complete genome sequence of *Treponema paraluis-cuniculi*, strain Cuniculi A: the loss of infectivity to humans is associated with genome decay / D. Šmajš,

- M. Zobaníková, M. Strouhal, D. Čejková, S. Dugan-Rocha, P. Pospíšilová, S. J. Norris, T. Albert, X. Qin, K. Hallsworth-Pepin, C. Buhay // *PloS One*. – 2011, May 31. – Vol. 6(5). – e20415.
37. Complete genome sequence of *Treponema pallidum* strain DAL-1 / M. Zobaníková, P. Mikolka, D. Čejková, P. Pospíšilová, L. Chen, M. Strouhal, X. Qin, G. M. Weinstock, D. Šmajš // *Standards in Genomic Sciences*. – 2012, Jul. – Vol. 7(1). – P. 12–21.
38. Complete genome sequence of the *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* Sea81-4 strain / L. Giacani, S. L. Iverson-Cabral, J. C. King, B. J. Molini, S. A. Lukehart, A. Centurion-Lara // *Genome announcements*. – 2014, May 1. – Vol. 2(2). – e00333-14.
39. Whole genome sequence of the *Treponema pallidum* subsp. *endemicum* strain Bosnia A: the genome is related to yaws treponemes but contains few loci similar to syphilis treponemes / B. Štaudová, M. Strouhal, M. Zobaníková, D. Čejková, L. L. Fulton, L. Chen, L. Giacani, A. Centurion-Lara, S. M. Bruisten, E. Sodergren, G. M. Weinstock // *PLoS neglected tropical diseases*. – 2014, Nov 6. – Vol. 8(11). – e3261.
40. Genetic diversity in *Treponema pallidum*: implications for pathogenesis, evolution and molecular diagnostics of syphilis and yaws / D. Šmajš, S. J. Norris, G. M. Weinstock // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2012. – Vol. 12(2). – P. 191–202.
41. The *tprK* gene is heterogeneous among *Treponema pallidum* strains and has multiple alleles / A. Centurion-Lara, C. Godornes, C. Castro, W. C. Van Voorhis, S. A. Lukehart // *Infection and Immunity*. – 2000. – Vol. 68(2). – P. 824–831.
42. Comparative genomics and full-length *Tprk* profiling of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* reinfection / A. Addetia, L. C. Tantalo, M. J. Lin, H. Xie, M. L. Huang, C. M. Marra, A. L. Greninger // *PLOS Neglected Tropical Diseases*. – 2020, Apr 6. – Vol. 14(4). – e0007921.
43. The sequence-variable, single-copy *tprK* gene of *Treponema pallidum* Nichols strain UNC and Street strain 14 encodes heterogeneous *TprK* proteins / L. V. Stamm, H. L. Bergen // *Infection and immunity*. – 2000. – Vol. 68(11). – P. 6482–6486.
44. Sequence diversity of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* *tprK* in human syphilis lesions and rabbit-propagated isolates / R. E. LaFond, A. Centurion-Lara, C. Godornes,

- A. M. Rompalo, W. C. Van Voorhis, S. A. Lukehart // *Journal of Bacteriology*. – 2003. – Vol. 185(21). – P. 6262–6268.
45. TprK sequence diversity accumulates during infection of rabbits with *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* Nichols strain / R. E. LaFond, A. Centurion-Lara, C. Godornes, W. C. Van Voorhis, S. A. Lukehart // *Infection and immunity*. – 2006. – Vol. 74(3). – P. 1896–1906.
46. Antigenic variation of TprK V regions abrogates specific antibody binding in syphilis / R. E. LaFond, B. J. Molini, W. C. Van Voorhis, S. A. Lukehart // *Infection and immunity*. – 2006. – Vol. 74(11). – P. 6244–6251.
47. Segregation of B and T cell epitopes of *Treponema pallidum* repeat protein K to variable and conserved regions during experimental syphilis infection / C. A. Morgan, B. J. Molini, S. A. Lukehart, W. C. Van Voorhis // *The Journal of Immunology*. – 2002. – Vol. 169(2). – P. 952–957.
48. Phase and antigenic variation in bacteria / M. W. Van der Woude, A. J. Bäumlér // *Clinical microbiology reviews*. – 2004. – Vol. 17(3). – P. 581–611.
49. Nothing is permanent but change antigenic variation in persistent bacterial pathogens / G. H. Palmer, T. Bankhead, S. A. Lukehart // *Cellular microbiology*. – 2009. – Vol. 11(1). – P. 1697–1705.
50. Within-host evolution of *Staphylococcus aureus* during asymptomatic carriage / T. Golubchik, E. M. Batty, R. R. Miller, H. Farr, B. C. Young, H. Larner-Svensson, R. Fung, H. Godwin, K. Knox, A. Votintseva, R. G. Everitt // *PloS One*. – 2013, May 1. – Vol. 8(5). –e61319.
51. Extensive within-host diversity in fecally carried extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolates: implications for transmission analyses / N. Stoesser, A. E. Sheppard, C. E. Moore, T. Golubchik, C. M. Parry, P. Nget [et al.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2015. – Vol. 53(7). – P. 2122–2131.
52. Simultaneous infection with multiple strains of *Mycobacterium tuberculosis* / C. R. Braden, G. P. Morlock, C. L. Woodley, K. R. Johnson, A. C. Colombel, M. D. Cave [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2001. – Vol. 33(6). – e42–e47.

53. Stability of DNA fingerprint pattern produced with IS6110 in strains of *Mycobacterium tuberculosis* / M. D. Cave, K. D. Eisenach, G. Templeton, M. Salfinger, G. Mazurek, J. H. Bates [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 1994. – Vol. 32. – P. 262–266.
54. Stability of *Mycobacterium tuberculosis* IS 6110 restriction fragment length polymorphism patterns and spoligotypes determined by analyzing serial isolates from patients with drug-resistant tuberculosis / S. Niemann, E. Richter, S. Rüsç-Gerdes // *Journal of Clinical Microbiology*. – 1999. – Vol. 37(2). – P. 409–412.
55. Double infection with a resistant and a multidrug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis* / S. Niemann, E. Richter, S. Rüsç-Gerdes, M. Schlaak, U. Greinert // *Emerging infectious diseases*. – 2000, Sep. – Vol. 6(5). – P. 548.
56. Intrastrain heterogeneity of the *mgpB* gene in *Mycoplasma genitalium* is extensive in vitro and in vivo and suggests that variation is generated via recombination with repetitive chromosomal sequences / S. L. Iverson-Cabral, S. G. Astete, C. R. Cohen, E. P. Rocha, P. A. Totten // *Infection and Immunity*. – 2006. – Vol. 74(7). – P. 3715–3726.
57. Simple sequence repeats in *Helicobacter canadensis* and their role in phase variable expression and C-terminal sequence switching / L. A. Snyder, N. J. Loman, J. D. Linton, R. R. Langdon, G. M. Weinstock, B. W. Wren, M. J. Pallen // *BMC genomics*. – 2010, Dec. – Vol. 11(1). – P. 1–8.
58. Failure of daptomycin monotherapy for endocarditis caused by an *Enterococcus faecium* strain with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible subpopulations and evidence of in vivo loss of the *vanA* gene cluster / C. A. Arias, H. A. Torres, K. V. Singh, D. Panesso, J. Moore, A. Wanger [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2007. – Vol. 45. – P. 1343–1346.
59. Source-sink dynamics of virulence evolution / E. V. Sokurenko, R. Gomulkiewicz, D. E. Dykhuizen // *Nature Reviews Microbiology*. – 2006. – Vol. 4(7). – P. 548–555.
60. Within-host bacterial diversity hinders accurate reconstruction of transmission networks from genomic distance data / C. J. Worby, M. Lipsitch, W. P. Hanage // *PLoS computational biology*. – 2014. – Vol. 10(3). – e1003549.

61. Capturing the cloud of diversity reveals complexity and heterogeneity of MRSA carriage, infection and transmission / G. K. Paterson, E. M. Harrison, G. G. Murray, J. J. Welch, J. H. Warland, M. T. Holden, F. J. Morgan, X. Ba, G. Koop, S. R. Harris, D. J. Maskell // *Nature Communications*. – 2015, Mar 27. – Vol. 6(1). – P. 6560.
62. Особенности иммуногенетики и иммуногенеза при сифилисе: автореф. дис. д-ра мед. наук / Э. Г. Ким. – М., 1992. – 30 с.
63. Иммуногенетические аспекты у больных сифилисом и у лиц, находящихся с ними в половом контакте / Р. А. Капкаев, Э. Г. Ким, М. К. Кан // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 1989. – № 11. – С. 29–32.
64. Нейросифилис: современные аспекты клиники, диагностики, терапии / А. М. Лукьянов. – Минск: Парадокс, 2009. – 392 с.
65. Ультраструктура бледной трепонемы и механизмы клеточной защиты до и в процессе лечения сифилиса / Н. М. Овчинников, В. В. Делекторский // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 1981. – № 12. – С. 37–40.
66. Концепция гематоэнцефалического барьера / М. Брэдбери. – М.: Медицина, 1983. – 479 с.
67. Патогенез раннего сифилиса при сопутствующем хламидиозе / Г. И. Мавров, Г. М. Бондаренко, Г. Е. Загоруйко // *Микробиологический журнал*. – 1999. – № 2 (61). – С. 66–73.
68. Персистенция бледных трепонем и иммунитет при сифилисе / Ю. А. Родин, А. Ю. Родин // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2000. – Т. 6. – С. 23–24.
69. The Immunology of syphilis / D. M. Musher, R. F. Schell, J. M. Knok // *International Journal Dermatology*. – 1976. – Vol. 8 (15). – P. 586–587.
70. Оценка состояния иммунитета больных сифилисом на различных этапах развития инфекции / Е. В. Соколовский, И. С. Фрейдлин, Г. Н. Соколов [и др.] // *Журнал дерматологии и косметологии*. – 1996. – № 1. – С. 39–45.
71. Изменение иммунологической реактивности организма в динамике лечения у больных сифилисом / А. А. Антоньев, Д. П. Пострагина,

- Ю. Н. Туркевич // Вестник дерматологии и венерологии. – 1977. – № 8. – С. 39–43.
72. Некоторые количественные и качественные показатели фагоцитарной реакции при нейросифилисе / А. Х. Казиев, А. Д. Глижов // Научный альманах. – 2016. – № 11-2. – С. 362–366.
73. The pattern and level of cytokines secreted by Th1 and Th2 lymphocytes of syphilitic patients correlate to the progression of the disease / J. Podwinska, M. Lusiak, R. Zaba, J. Bowszyc // FEMS Immunology & Medical Microbiology. – 2000, May 1. – Vol. 28(1). – P. 1–4.
74. Elevated cerebrospinal fluid interleukin-17A and interferon- γ levels in early asymptomatic neurosyphilis / M. Pastuszczak, B. Jakiela, D. Wielowieyska-Szybinska, A. K. Jaworek, J. Zeman, A. Wojas-Pelc // Sexually transmitted diseases. – 2013. – Vol. 40(10). – P. 808–812.
75. Immunophenotypes, apoptosis, and expression of Fas and Bcl-2 from peripheral blood lymphocytes in patients with secondary early syphilis / Y. M. Fan, W. J. Zeng, Z. H. Wu, S. F. Li // Sexually transmitted diseases. – 2004. – Vol. 31(4). – P. 221–224.
76. Reaudit of laboratory diagnostic methods for syphilis 2011 / R. De Nobrega, R. J. Manuel, A. K. Amin, M. Shemko, J. Paul, C. A. Ison // Sexually transmitted infections. – 2014. – Vol. 90(1). – P. 63–63.
77. Роль апоптоза в формировании иммунопатологических процессов, способствующих развитию инфекционных заболеваний / С. Ю. Тюкавкина // Иммунология. – 2013. – Т. 34, № 1. – С. 52–57.
78. Antigens of *Treponema pallidum* recognized by IgG and IgM antibodies during syphilis in humans / S. A. Baker-Zander, E. W. Hook III, P. Bonin, H. H. Handsfield, S. A. Lukehart // Journal of Infectious Diseases. – 1985. – Vol. 151(2). – P. 264–272.
79. Recombinant *Treponema pallidum* antigens in syphilis serology / A. Gerber, S. Krell, J. Morenz // Immunobiology. – 1997. – Vol. 196(5). – P. 535–549.
80. Клинико-иммунологические показатели у больных сифилисом в процессе лечения / Т. А. Главинская, С. И. Новикова, В. Е. Павловская [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 1987. – № 8. – С. 68–72.

81. Оценка иммунного статуса больных ранним сифилисом и его прогностическое для негитивации серологических реакций / О. Л. Иванов, К. М. Ломоносов, М. А. Стенина // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1998. – № 6. – С. 47–51.
82. Характеристика состояния гуморального и клеточного иммунитета у больных скрытым сифилисом / Г. Б. Нестеренко, В. К. Захаров // Вестник дерматологии и венерологии. – 1983. – № 10. – С. 67–71.
83. The immuno-globulin class of fluorescent treponemal antibodies in syphilis / W. G. Atwood, G. William, J. Lowry // International Journal of Dermatology. – 1970. – Vol. 9(4). – P. 259–266.
84. Central nervous system involvement in early and late syphilis: the problem of asymptomatic neurosyphilis / E. C. Wolters, E. A. Hische, J. A. Tutuarima, L. van Trotsenburg, R. V. van Eijk, J. D. Bos [et al.] // Journal of the neurological sciences. – 1988. – Vol. 88(1-3). – P. 229–239.
85. Скрытый сифилис: современное состояние, проблемы / В. И. Прохоренков, С. Н. Шергин, Ю. В. Карачева // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2000. – № 1. – С. 9–15.
86. Особенности гуморального иммунитета и интерферонового статуса у больных ранними формами сифилиса / Л. В. Некрасова // Вестник последипломного медицинского образования. – 2000. – № 1. – С. 30–31.
87. Содержание иммуноглобулинов у больных сифилисом / Е. П. Никольская, М. П. Фришман, Л. С. Тацкая, В. О. Дунаевская // Вестник дерматологии и венерологии. – 1977. – № 9. – С. 28–31.
88. Клинико-лабораторные параллели изменений у больных ранними стадиями сифилиса / В. Н. Бурдак, В. П. Федотов, Л. А. Мануйлова, В. В. Погорелов // Вестник дерматологии и венерологии. – 1989. – № 10. – С. 10–13.
89. Criteria for the diagnosis of neurosyphilis in cerebrospinal fluid: relationship with intrathecal immunoglobulin synthesis and blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction / N. Levchik, M. Ponomareva, V. Surganova, N. Zilberg, N. Kungurov // Sexually Transmitted Diseases. – 2013. – Vol. 40(12). – P. 917–922.

90. Сравнительная оценка вклада дисфункции гематоэнцефалического / гематоликворного барьера и интратекального синтеза в увеличение пула иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости при сифилитической инфекции / М. В. Пономарева, Н. К. Левчик // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 855–857.
91. Интратекальный синтез иммуноглобулинов у больных нейросифилисом / Н. К. Левчик, М. В. Пономарева, Н. В. Зильберберг // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2012. – № 4. – С. 23–29.
92. Иммунологические аспекты нейросифилиса / М. Л. Чухловина, Е. А. Бичун // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 131–136.
93. Syphilis. Part 1: Introduction, pathology and clinical aspects / G. Gross, B. Flaig, S. Rode // Hautarzt. – 2013. – Vol. 64(10). – P. 771–788.
94. Диагностика сифилиса: от Вассермана до наших дней / Н. Н. Потекаев, Н. В. Фриго, С. В. Ротанов. – Владимир: Транзит-ИКС, 2018. – 256 с.
95. Перспективы применения полимеразной цепной реакции в диагностике ранних форм сифилиса / А. Е. Гушин, Н. В. Фриго, Л. А. Дударева, Л. М. Топоровский, С. В. Ротанов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – Т. 1. – С. 46–51.
96. Cross-sectional study of *Treponema pallidum* PCR in diagnosis of primary and secondary syphilis / M. Costa-Silva, D. Coutinho, J. Sobrinho-Simoes [et al.] // International Journal of Dermatology. – 2018. – Vol. 57(1). – P. 46–49.
97. Применение тест-системы «Лайн-Блот сифилис» в диагностике сифилиса методом линейного иммуноблоттинга / С. Г. Марданлы, В. А. Арсеньева, Н. В. Фриго, С. В. Ротанов, Е. А. Амелина, М. В. Захаров // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 3. – С. 80–87.
98. The Laboratory Diagnosis of Syphilis / F. Satyaputra, S. Hendry, M. Braddick, P. Sivabalan, R. Norton // Journal of Clinical Microbiology. – 2021, Sep 20. – Vol. 59(10). – e0010021. – doi: 10.1128/JCM.00100-21
99. Сифилис: феномен, эволюция, новации / Г. А. Дмитриев, О. В. Доля, Т. И. Василенко. – Бином, 2010. – 255 с.

100. Assessment of a real-time PCR test to diagnose syphilis from diverse biological samples / A. Gayet-Ageron, B. Ninet, L. Toutous-Trellu, S. Lautenschlager, H. Furrer, V. Piguet, J. Schrenzel, B. Hirschel // *Sexually transmitted infections*. – 2009. – Vol. 85(4). – P. 264–269.
101. *Borrelia garinii* induces CXCL13 production in human monocytes through Toll-like receptor 2 / T. A. Rupprecht, C. J. Kirschning, B. Popp, S. Kastenbauer, V. Fingerle, H. W. Pfister, U. Koedel // *Infection and immunity*. – 2007. – Vol. 75(9). – P. 4351–4356.
102. Asymptomatic Neurosyphilis in Hong Kong / G. M. Thomson // *British Journal of Venereal Diseases*. – 1955. – Vol. 31(3). – P. 184.
103. An Atypical Case of Neurosyphilis in a Patient With HIV: A Case Report / E. Chernyak, H. Shi, D. A. Theodore, K.T. Thakur // *The Neurohospitalist*. – 2021. – Vol. 11(3). – P. 255–258.
104. Neurosyphilis in patients with HIV / E. Hobbs, J. H. Vera, M. Marks, A. W. Barritt, B. H. Ridha, D. Lawrence // *Practical neurology*. – 2018. – Vol. 18(3). – P. 211–218.
105. Screening for asymptomatic neurosyphilis in HIV patients after treatment of early syphilis: an observational study / A. Tomkins, S. Ahmad, D. E. Cousins, C. M. Thng, F. J. Vilar, S. P. Higgins // *Sexually Transmitted Infections*. – 2018. – Vol. 94(5). – P. 337–339.
106. Нейросифилис в клинической практике / Н. И. Сюч, С. А. Полевщикова, И. А. Якупов, И. Г. Галь, П. А. Дулин // *Клиническая медицина*. – 2014. – Т. 92, № 4. – С. 51–53.
107. Neurosyphilis as a great imitator: a case report / L. Sabre, M. Braschinsky, P. Taba // *BMC research notes*. – 2016. – Vol. 9(1). – P. 1–4.
108. Neuroimaging findings in neurosyphilis / H. Fadil, E. Gonzalez-Toledo, B. J. Kelley, R. E. Kelley // *Journal of Neuroimaging*. – 2006. – Vol. 16(3). – P. 286–289.
109. Neurosyphilis presenting as acute ischemic stroke / D. Krishnan, S. S. Zaini, K. A. Latif, J. P. Joseph // *Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 20(1). – P. 95.
110. Анализ заболеваемости и основных клинических форм сифилиса в некоторых регионах Московской области на фоне миграции населения из

- эпидемиологически опасных стран / Н. В. Фетисова, Е. С. Снарская // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20, № 6. – С. 373–377. – doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-6-373-377
111. Нейросифилис в практике психиатра / О. К. Лосева, Л. Б. Важбин, Т. М. Шувалова, О. В. Залевская, В. М. Юдакова, Ю. Ю. Устьянцев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 12. – Р. 77–82.
112. Neurosyphilis / Н. М. Merritt, R. Adams, H. Solomon. – New York, 1946.
113. Сифилис нервной системы / З. Л. Лурье // Многотомное руководство по дерматовенерологии. – Т. I, кн. 1. Венерические болезни. – М.: Медгиз, 1959. – С. 224–277.
114. Нейросифилис. От диагноза к лечению. Ч. II. Диагностика, терапия, прогноз / М. В. Родиков, В. И. Прохоренков // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 2. – С. 20–25.
115. Acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis / J. D. Gass, R. A. Braunstein, R. G. Chenoweth // Ophthalmology. – 1990. – Vol. 97 (10). – P. 1288–1297.
116. Central nervous system oportunistic infections in HIV disease: clinical aspects / R. J. Guiloff, S. V. Tan // Baillieres Clinical Neurology. – 1992. – Vol. 1(1). – P. 103–154.
117. An experimental model of early central nervous system syphilis / C. Marra, S. A. Baker-Zauder, E. W. Hook, S. A. Lukehart // Journal of Infectious Diseases. – 1991. – Vol. 163(4). – P. 826–829.
118. Неврология / М. Мументалер, Х. Мате. – М.: Медпрессинформ, 2011. – С. 120–123.
119. Нейросифилис: проблемы диагностики и классификации / О. В. Колоколов, И. И. Шоломов, А. Л. Бакулев, С. С. Кравченя, А. М. Колоколова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 632–636.
120. Neurosyphilis in the 21st century: a descriptive study in a tertiary hospital in Madrid / R. N. Villar-Quiles, J. Porta-Etessam // Revista de Neurology. – 2016, Nov 1. – Vol. 63(9). – P. 393–402.

121. Ophthalmological symptoms as key findings in neurosyphilis-diagnosis and therapy / V. Prokosch, S. Thanos, H. Busse, T. Stupp // *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. – 2009. – Vol. 226(3). – P. 184–188.
122. Manifestations and treatment of ocular syphilis during an epidemic in France / C. E. Parc, S. Chahed, S. V. Patel, D. Salmon-Ceron // *Sexually transmitted diseases*. – 2007. – Vol. 34(8). – P. 553–556.
123. Progressive visual and hearing loss secondary to neurosyphilis / E. M. Draper, K. A. Malloy // *Optometry and Vision Science*. – 2012, Nov. – Vol. 89(11). – e65-71. – doi: 10.1097/OPX.0b013e31826ae123
124. Neurosyphilis / H. Gonzalez, I. J. Koralnik, C. M. Marra // *Seminars Neurology*. – 2019, Aug. – Vol. 39(4). – P. 448–455. – doi: 10.1055/s-0039-1688942
125. Ocular Syphilis: An Update / J. Biswas, Y. L. See, V. Gupta, C. Pavesio, R. Agrawal // *Ocular Immunology and Inflammation*. – 2019. – Vol. 27(1). – P. 117–125. – doi: 10.1080/09273948.2017.1371765
126. Syphilis Ocular Manifestations / V. V. Koundanya, K. Tripathy // *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
127. Клинические и иммунологические особенности сифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией: дис. ... канд. мед. наук / И. А. Орлова. – СПб., 2018. – 125 с.
128. Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men—four cities. – United States, January 2002 – June 2004 // *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2007, Jun 29. – Vol. 56(25). – P. 625–628. – Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
129. Acute syphilitic meningitis in an HIV-infected patient / A. Wagemakers, D. Hepp, J. Killestein, L. Peferoen, W. Ang // *IDCases*. – 2018, Jul 7. – Vol. 13. – e00423. – doi: 10.1016/j.idcr.2018.e00423
130. Neurosyphilis and ocular syphilis in patients with concurrent human immunodeficiency virus infection / J. H. Levy, R. A. Liss, A. M. Maguire // *Retina*. – 1989. – Vol. 9(3). – P. 175–180.

131. Ocular syphilis among HIV-infected patients: a systematic analysis of the literature / J. D. Tucker, J. Z. Li, G. K. Robbins, B. T. Davis, A. M. Lobo, J. Kunkel, G. N. Papaliadis, M. L. Durand, D. Felsenstein // *Sexually Transmitted Infection*. – 2011, Feb. – Vol. 87(1). – P. 4–8. – doi: 10.1136/sti.2010.043042
132. Syphilis, psychiatry and offending behaviour: clinical cases from nineteenth-century Ireland / B. D. Kelly // *Irish Journal of Medical Science*. – 2009, Mar. – Vol. 178(1). – P. 73–77. – doi: 10.1007/s11845-008-0259-3
133. Clinical spectrum of neurosyphilis in North East India / A. K. Kayal, M. Goswami, M. Das, B. Paul // *Neurology India*. – 2011, May–Jun. – Vol. 59(3). – P. 344–350. – doi: 10.4103/0028-3886.82719
134. Neurosyphilis: a series of 178 cases at the 3rd-level hospital of Marrakesh (Morocco) / N. Kissani, S. Nafia, S. Zahlane, N. Louhab // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2021, Oct. – Vol. 40(10). – P. 2129–2135. – doi: 10.1007/s10096-021-04253-y
135. Заболеваемость различными формами сифилиса в Российской Федерации / М. А. Иванова, Т. А. Соколовская, Ю. И. Матушевская, В. Н. Волгин // *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. – 2017. – № 6 (23). – С. 121–124.
136. Инфекции, передаваемые половым путем / В. А. Аковбян, В. И. Прохоренков, Е. В. Соколовский. – М.: Медиа Сфера, 2007. – С. 183–329.
137. Скрытый сифилис: современное состояние проблемы / В. И. Прохоренков, С. Н. Шергин, Ю. В. Карачева // *ИППП*. – 2000. – № 1. – С. 915.
138. Reexamining syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations, and management / M. E. Kent, F. Romanelli // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2008. – Vol. 42(2). – P. 226–236.
139. Проблема сифилиса центральной нервной системы / В. И. Кулагин, Г. Д. Селицкий, П. Г. Богущ, Ф. В. Хубиева, М. В. Шапаренко // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2003. – № 2. – С. 63–65.

140. Современный нейросифилис: клиника, диагностика, лечение / О. К. Лосева, Э. Ш. Тактамышева // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т. 6, № 15. – С. 981–984.
141. Нейросифилис (клиника, диагностика и лечение) / Н. А. Яковлев, В. В. Дубенский; под ред. В. В. Дубенского. – Тверь, 2004. – 175 с.
142. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals / C. M. Marra, P. Boutin, J. C. McArthur, S. Hurwitz, G. Simpson, J. P. A. Haslett // *Clinical Infectious Diseases*. – 2000. – Vol. 30(3). – P. 540–544.
143. Update on neurosyphilis / C. M. Marra // *Current Infectious Diseases Reports*. – 2009. – Vol. 11(2). – P. 127–134.
144. Syphilis / R. Zeltser, K. Amal // *Clinics in Dermatology*. – 2004. – Vol. 22 (6). – P. 461–468.
145. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период с 2000 по 2008 г.: основные тенденции / М. А. Иванова, О. К. Лосева, Н. С. Малыгина, О. В. Поршина, С. А. Меркулова // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2009. – Т. 7, № 6. – С. 26–30.
146. Анализ заболеваемости и качества лабораторной диагностики в Российской Федерации / Г. Л. Катунин, Н. В. Фриго, С. В. Ротанов [и др.] // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2011. – № 3. – С. 18–26.
147. Динамика и тенденции течения скрытых форм сифилиса и развития серорезистентности в Ленинградской области и Санкт-Петербурге на современном этапе / Р. А. Агаев, И. А. Горланов, Б. Н. Никифоров // *Журнал инфектологии*. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 18–25.
148. Syphilis epidemiology in 1994–2013, molecular epidemiological strain typing and determination of macrolide resistance in *Treponema pallidum* in 2013–2014 in Tuva Republic, Russia / R. Khairullin, D. Vorobyev, A. Obukhov, U-H. Kuular, A. Kubanova, A. Kubanov, M. Unemo // *APMIS*. – 2016. – Vol. 124. – P. 595–602.
149. Клинико-эпидемиологический анализ заболеваемости нейросифилисом в Омской области / Ю. А. Новиков, В. А. Охлопков,

- Е. Н. Кравченко // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – № 3. – С. 184–187.
150. Клинико-эпидемиологические особенности нейросифилиса в Алтайском крае (1999–2016) / Н. Г. Комкина, Н. В. Назаренко, Т. В. Михеева, Ю. А. Иванова, И. В. Казанцев // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 136–140.
151. Некоторые эпидемиологические аспекты сифилитической инфекции на территории Саратовской области (2007–2017) / Д. А. Шнайдер, А. Л. Бакулев, Л. А. Шерстобитова, В. В. Мартынова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 715–719.
152. Современная эпидемиологическая ситуация по заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в крупном промышленном городе / М. А. Уфимцева, Е. П. Гурковская, Т. А. Береснева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 6-2. – С. 250–252.
153. Многолетние тенденции заболеваемости сифилисом в Новосибирске / А. А. Хрянин, Ф. А. Сухарев // Сибирский медицинский вестник. – 2018. – № 2. – С. 13–18.
154. Эпидемиологические особенности сифилиса Ставропольском крае / М. М. Минасян, Л. Ю. Барычева, В. В. Чеботарев // Фундаментальные и прикладные разработки естественных и гуманитарных наук: современные концепции, последние тенденции развития. – 2018. – С. 24–27.
155. Клинико-эпидемиологические особенности больных сифилисом, выявляемые при скрининге в соматических стационарах разных профилей / Т. М. Шувалова, Л. Б. Важбин, О. К. Лосева, О. В. Залевская // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – Т. 1. – С. 53–54.
156. Нейросифилис у больных психиатрического стационара / О. К. Лосева, О. И. Алейникова, А. В. Аншуков, Ю. Ю. Устьянцев // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – Т. 1. – С. 101–107.

157. Проблемы выявления, диагностики и ведения больных нейросифилисом в Москве / Н. Н. Потекаев, О. К. Лосева, А. А. Полякова // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – Т. 2. – С. 48–51.
158. Нейросифилис в практике психиатра. Описание случая и обзор литературы / А. А. Айзберг, А. И. Гусар, О. В. Дубровская // Психиатрия. – 2022. – Т. 13, № 1.
159. World Health Organization. Global Health Sector Strategy on Sexually Transmitted Infections 2016–2021. 2016 The WHO's strategy for STI treatment.
160. World Health Organization. Report on global sexually transmitted infection surveillance 2015. 2015 WHO prevalence estimates and commentary.
161. Centers for Disease Control and Prevention. The National Plan to Eliminate Syphilis from the United States. 2006.
162. Clement, M. E., Hicks C. B. Syphilis on the rise: what went wrong? // Jama. – 2016. – Vol. 315(21). – P. 2281–2283.
163. World Health Organization. Investment case for eliminating mother-to-child transmission of syphilis: promoting better maternal and child health and stronger health systems. 2012 WHO's strategy to address EMTCT of syphilis.
164. Resurgence in infectious syphilis in Ireland: an epidemiological study / S. Hopkins, F. Lyons, C. Coleman, G. Courtney, C. Bergin, F. Mulcahy // Sexually transmitted diseases. – 2004. – P. 317–321.
165. Prevalence of curable sexually transmitted infections in pregnant women in low-and middle-income countries from 2010 to 2015: a systematic review / D. J. Davey, H. I. Shull, J. D. Billings, D. Wang, K. Adachi, J. D. Klausner // Sexually transmitted diseases. – 2016. – Vol. 43(7). – P. 450–458.
166. Prevalence of malaria and sexually transmitted and reproductive tract infections in pregnancy in sub-Saharan Africa: a systematic review / R. M. Chico, P. Mayaud, C. Ariti, D. Mabey, C. Ronsmans, D. Chandramohan // Jama. – 2012. – Vol. 307(19). – P. 2079–2086.
167. Australian Government Department of Health. Third National Sexually Transmissible Infections Strategy 2014–2017. 2014 Australia's Department of Health report on STIs.

168. Infectious and congenital syphilis notifications associated with an ongoing outbreak in northern Australia / A. Bright, J. Dups // *Commun Dis Intell Q Rep.* – 2016. – Vol. 40(1). – P. 7–10.
169. Trends in transfusion-transmissible infections among Australian blood donors from 2005 to 2010 / T. T. Lucky, C. R. Seed, A. Keller, J. Lee, A. McDonald, S. Ismay [et al.] // *Transfusion.* – 2013. – Vol. 53(11). – P. 2751–2762.
170. Study of surveillance data for class B notifiable disease in China from 2005 to 2014 / X. Zhang, F. Hou, X. Li, L. Zhou, Y. Liu, T. Zhang // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2016. – Vol. 48. – P. 7–13.
171. Seroprevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses, and *Treponema pallidum* infections among blood donors at Shiyan, Central China / S. Yang, D. Jiao, C. Liu, M. Lv, S. Li, Z. Chen [et al.] // *BMC infectious diseases.* – 2016. – Vol. 16(1). – P. 1–9.
172. Changing epidemic of HIV and syphilis among resident and migrant men who have sex with men in Jiangsu, China / Y. Chen, W. Tang, L. Chen, L. Shi, X. Liu, J. Xu [et al.] // *Scientific reports.* – (2017). – Vol. 7(1). – P. 9478.
173. Prevalence and trends of HIV, syphilis, and HCV in migrant and resident men who have sex with men in Shandong, China: results from a serial cross-sectional study / J. Hu, X. Gu, X. Tao, Y. Qian, G. R. Babu, G. Wang [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12(1). – e0170443.
174. Declining inconsistent condom use but increasing HIV and syphilis prevalence among older male clients of female sex workers: Analysis from sentinel surveillance sites (2010–2015), Guangxi, China / Y. Chen, S. A. Bussell, Z. Shen, Z. Tang, G. Lan, Q. Zhu [et al.] // *Medicine.* – 2016. – Vol. 95(22). – e3726.
175. Trends and risk factors for HIV, HCV and syphilis seroconversion among drug users in a methadone maintenance treatment programme in China: a 7-year retrospective cohort study / X. Zou, L. Ling, L. Zhang // *BMJ open.* – 2015. – Vol. 5(8). – e008162.
176. Increased synthetic drug abuse and trends in HIV and syphilis prevalence among female drug users from 2010–2014 from Beijing, China / Y. Sun, W. Guo, G. Li, S. He, H. Lu // *International journal of STD & AIDS.* – 2018. – Vol. 29(1). – P. 30–37.

177. Syphilis trends among men who have sex with men in the United States and Western Europe: a systematic review of trend studies published between 2004 and 2015 / W. E. Abara, K. L. Hess, R. Neblett Fanfair, K. T. Bernstein, G. Paz-Bailey // *PloS One*. – 2016. – Vol. 11(7). – e0159309.
178. Very high incidence of syphilis in HIV-infected men who have sex with men in Buenos Aires city: a retrospective cohort study / E. Bissio, V. Cisneros, G. D. Lopardo, L. I. Casseti // *Sexually transmitted infections*. – 2017. – Vol. 93(5). – P. 323–326.
179. Antibiotic therapy for adults with neurosyphilis / D. Buitrago-Garcia, A. J. Martí-Carvajal, A. Jimenez, L. O. Conterno, R. Pardo // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. – Vol. 5. – P. 1–38.
180. The great imitator: neurosyphilis presenting as subacute confusion / E. Moore, N. Sithole // *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*. – 2021. – Vol. 82(6). – P. 1–3.
181. Syphilitic meningitis presenting with multiple cranial neuropathies / M. Chu, S. Kumar, J. Sturm // *BMJ Case Reports CP*. – 2021. – Vol. 14(6). – e241765.
182. Clinical and biological characteristics of 40 patients with neurosyphilis and evaluation of *Treponema pallidum* nested polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid samples / C. Vanhaecke, P. Grange, N. Benhaddou, P. Blanche, D. Salmon, P. Parize [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 63(9). – P. 1180–1186.
183. Neurosyphilis, an emerging problem? / R. G. M. Macías, F. F. R. Vidigal, A. Muñoz-Sanz // *Medicina clinica*. – 2017. – Vol. 148(1). – P. 46–47.
184. An Atypical Case of Neurosyphilis in a Patient With HIV: A Case Report / E. Chernyak, H. Shi, D. A. Theodore, K. T. Thakur // *The Neurohospitalist*. – 2021. – Vol. 11(3). – P. 255–258.
185. Neurosyphilis: Concordance between cerebrospinal fluid analysis and subsequent antibiotic strategy for patients undergoing evaluation of a diagnosis of neurosyphilis / O. C. Smibert, S. Abbinga, D. W. Spelman, A. W. J. Jenney // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 82. – P. 73–76.

186. Ceftriaxone compared with benzylpenicillin in the treatment of neurosyphilis in France: a retrospective multicentre study / T. Bettuzzi, A. Jourdes, O. Robineau, I. Alcaraz, V. Manda, J. M. Molina [et al] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 21(10). – P. 1441–1447.
187. Neurosyphilis update: atypical is the new typical / S. Bhai, J. L. Lyons // *Current infectious disease reports*. – 2015. – Vol. 17(5). – P. 20.
188. Neurosyphilis cerebrospinal fluid findings in patients with ocular syphilis / M. Bazewicz, S. Lhoir, D. Makhoul, A. Libois, S. Van den Wijngaert, L. Caspers, F. Willermain // *Ocular Immunology and Inflammation*. – 2021. – Vol. 29(1). – P. 95–101.
189. Neurosyphilis and the Jarisch-Herxheimer reaction: A therapy concern with HIV disease / R. Kapila, R. A. Schwartz // *Dermatologic therapy*. – 2021. – Vol. 34(2). – e14839.
190. Neurosyphilis: old disease, new implications for emergency physicians / L. Mercurio, L. E. Taylor, A. F. Jarman // *Clinical practice and cases in emergency medicine*. – 2020. – Vol. 4(1). – P. 46.
191. Neurosyphilis in a man with human immunodeficiency virus / K. Sadeghani, J. R. Kallini, A. Khachemoune // *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. – 2014. – Vol. 7(8). – P. 35.
192. Neurosyphilis: from infection to autoinflammation? / F. Drago, S. Javor, A. Parodi // *International Journal of Std & Aids*. – 2016. – Vol. 27(4). – P. 327–328.
193. Clinical and serological outcomes in patients treated with oral doxycycline for early neurosyphilis / N. Girometti, M. H. Junejo, D. Nugent, A. McOwan, G. Whitlock & 56 Dean Street Collaborative Group: Gedela Keerti, Patel Sheel, Suchak Tara, Tittle Victoria // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2021. – Vol. 76(7). – P. 1916–1919.
194. Syphilis and neurosyphilis: HIV-coinfection and value of diagnostic parameters in cerebrospinal fluid / V. Merins, K. Hahn // *European journal of medical research*. – 2015. – Vol. 20(1). – P. 1–7.

195. Predictors of unfavorable outcome in neurosyphilis: Multicenter ID-IRI Study / D. Ozturk-Engin, H. Erdem, R. Hasbun, S. H. Wang, H. Tireli, P. Tattevin [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 38. – P. 125–134.
196. Neurosyphilis treatment outcomes after intravenous penicillin G versus intramuscular procaine penicillin plus oral probenecid / S. B. Dunaway, C. L. Maxwell, L. C. Tantalò, S. K. Sahi, C. M. Marra // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 71(2). – P. 267–273.
197. Neurosyphilis-A Forgotten Disease: Case Reports with Ten Years Follow-Up and Review of Literature / N. Ramrakhiani, P. K. Sukhani, R. Dubey // *Neurology India*. – 2020. – Vol. 68(4). – P. 889.
198. Psychosis in neurosyphilis: an association of poor prognosis / M. Allen, G. Aisenberg, B. Nix, W. T. Regenold, C. Person // *General Hospital Psychiatry*. – 2014. – Vol. 36(3). – P. 5–6.
199. Decomplexifying Serum and Cerebrospinal Fluid (CSF) Serologic Testing of Neurosyphilis: A Case Report of Ocular Syphilis and Highlights of the Principles of Serologic Testing / H. Kesserwani // *Cureus*. – 2020, Nov 17. – Vol. 12(11). – e11533.
200. Clinical and imaging findings in patients with neurosyphilis: a study of a cohort and review of the literature / Z. Khamaysi, R. Bergman, G. Telman, D. Goldsher // *International journal of dermatology*. – 2014. – Vol. 53(7). – P. 812–819.
201. Psychiatric manifestations as primary symptom of neurosyphilis among HIV-negative patients / L. R. Lin, H. L. Zhang, S. J. Huang, Y. L. Zeng, Y. Xi, X. J. Guo [et al.] // *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. – 2014. – Vol. 26(3). – P. 233–240.
202. Frequency of screening and prevalence of neurosyphilis in stroke population / R. T. Martins, R. M. Castilhos, P. S. da Silva, L. S. Costa // *Cerebrovascular Diseases*. – 2020. – Vol. 49(3). – P. 301–306.
203. The associations of increased cerebral small vessel disease with cognitive impairment in neurosyphilis presenting with ischemic stroke / L. Xiang, T. Zhang, B. Zhang, C. Zhang, S. Hou, W. Yue // *Brain and Behavior*. – 2021. – Vol. 11(6). – e02187.

204. Stroke after initiating IV penicillin for neurosyphilis: a possible Jarisch-Herxheimer reaction / V. Punia, A. Rayi, A. Sivaraju // *Case Reports in Neurological Medicine*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 548179–54817.
205. Neurosyphilis: Still prevalent and overlooked in an at risk population / P. S. Ramachandran, R. W. Baird, P. Markey, S. Singleton, M. Lowe, B. J. Currie [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15(10). – e0238617.
206. Psychosis in neurosyphilis-clinical aspects and implications / F. Friedrich, M. Aigner, N. Fearn, M. E. Friedrich, R. Frey, A. Geusau // *Psychopathology*. – 2014. – Vol. 47(1). – P. 3–9.
207. Early neurosyphilis presenting with multiple cranial nerve palsies: A case report of management by combined penicillin-corticosteroid treatment / H. Komamura, T. Nakamura, J. Kobayashi, R. Harada, K. Endo, M. Ogura, J. Higuchi // *Journal of Infection and Chemotherapy*. – 2019. – Vol. 25(5). – P. 362–364.
208. Neurosyphilis is a long-forgotten disease but still a possible etiology for dementia / H. Hagiya, K. Deguchi, K. Kawada, F. Otsuka // *Internal Medicine*. – 2015. – Vol. 54(21). – P. 2769–2773.
209. Neurosyphilis: the shape of a rising threat / A. Blažeković, D. Ozretić, M. Habek, E. Bilić, F. Borovečki // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 76. – P. 1–3.
210. Re-emerging neurosyphilis in Korea as a possible etiology of psychotic disorders with pleomorphic symptoms and cognitive dysfunction: a case report and literature review / S. H. Lee, H. Yang, N. R. Kang, J. H. Park // *Journal of Korean medical science*. – 2020. – Vol. 35(33).
211. Diagnosing neurosyphilis: a case of confusion / J. Prynne, A. Hussain, A. Winnett // *Case Reports*. – 2016. – Vol. 2016. – bcr2016216582.
212. Medullary involvement in neurosyphilis: a report of 12 cases and a review of the literature / H. Elmouden, N. Louhab, N. Kissani // *Spinal cord series and cases*. – 2019. – Vol. 5(1). – P. 1–9.
213. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 2 сентября 1985 года № 1161 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса».

214. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26 марта 2001 года № 87 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса».
215. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 июля 2001 года № 291 «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем»; Приложение № 4 к Приказу «Тактика взаимодействия врачей дерматовенерологов, неврологов и других специалистов по диагностике и лечению больных ранним нейросифилисом».
216. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 июля 2003 года № 327 «Об утверждении протокола ведения больных "Сифилис"».
217. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 8 декабря 2006 года № 829 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с поздним сифилисом (при оказании специализированной помощи)».
218. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 8 декабря 2006 года № 830 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со скрытым сифилисом, неуточненным как ранний или поздний (при оказании специализированной помощи)».
219. Методы обработки данных мониторинга окружающей среды: учебное пособие / Б. И. Марченко. – Ростов-на-Дону; Таганрог: Издательство Южного федерального университета, 2022. – 159 с.
220. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных / Л. С. Каминский. – Л.: Медицина, 1964. – 252 с.
221. Здоровье на популяционном уровне: статистические методы исследования / Б. И. Марченко. – Таганрог: Сфинкс, 1997. – 432 с.
222. Санитарная статистика. Пособие для врачей / А. М. Мерков, Л. Е. Поляков. – Л.: Медицина, 1974. – 384 с.
223. Статистические методы в научных медицинских исследованиях / Д. Сепетлиев. – М.: Медицина, 1968. – 420 с.
224. Биометрические методы (статистическая обработка опытных данных в биологии, сельском хозяйстве, медицине) / В. Ю. Урбах. – М.: Наука, 1964. – 415 с.

225. Саморегуляция паразитарных систем (молекулярно-генетические механизмы) / В. Д. Беляков, Д. Б. Голубев, Г. Д. Каминский, В. В. Тец. – Л.: Медицина, 1987. – 240 с.
226. Качество и эффективность противоэпидемических мероприятий / В. Д. Беляков, А. А. Дегтярев, Ю. Г. Иванников. – Л.: Медицина, 1981. – 304 с.
227. Клинические рекомендации. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. 2020.
228. Нейросифилис в Ростовской области: клинико-эпидемиологические факторы заболеваемости / Темников, Д. В., Гомберг, М. А., Марченко, Б. И., Темников, В. Е., Темникова, Е. В. // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19. – №. 3
229. Mental Disorders and Neurosyphilis / M. Gomberg, D. Temnikov, V. Temnikov, E. Temnikova // Acta Dermato-Venereologica. – 2019. – Vol. 99, No. 8. – P. 738–738.
230. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 года № 1222н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при болезни Альцгеймера в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета)».
231. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 года № 1220н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при органических, включая симптоматические, психических расстройствах, деменции в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета)».
232. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 года № 1515н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при органических, включая симптоматические, психических расстройствах, деменции в связи с эпилепсией в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета)».
233. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2012 года № 1621н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной

- помощи при органических, включая симптоматические, психических расстройствах, деменции при других болезнях, классифицированных в других рубриках».
234. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 года № 1439н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при генерализованной эпилепсии».
235. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 года № 1404н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии (фаза диагностики и подбора терапии)».
236. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 года № 1542н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе в стадии ремиссии».
237. Front *Treponema pallidum* Induces the Secretion of HDVSMC Inflammatory Cytokines to Promote the Migration and Adhesion of THP-1 Cells / Z.-X. Gao, L.-L. Liu, L.-R. Lin, M.-L. Tong, F. Liu, T.-C. Yang // *Cell Infect Microbiol.* – 2019, Jun 21. – Vol. 9. – P. 220. – doi: 10.3389/fcimb.2019.00220. ECollection 2019.
238. Современное состояние проблемы нейросифилиса в Ростовской области / Темников, Д. В., Темников, В. Е., Марченко, Б. И., Гомберг, М. А // *Клиническая дерматология и венерология.*– 2019. – Т. 18. – №.4.
239. Эпидемиологические особенности заболеваемости нейросифилисом в Ростовской области /Темников, Д. В., Гомберг, М. А., Марченко, Б. И., Темников, В. Е., Темникова, Е. В. // *Вестник последипломного медицинского образования.* – 2020. – №. 2. – С. 15-19.
240. Эпидемиологический риск как критерий прогнозирования уровня заболеваемости сифилисом в Ростовской области /Темников, Д. В., Гомберг, М. А., Марченко, Б. И., Темников, В. Е., Темникова, Е. В. // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2022. – Т. 21. – №. 4.
241. Обследование контактов больных сифилисом: качество и эффективность работы в многолетней динамике /Залевская, О.В., Лосева, О.К.,

- Бохонович, Д.В., Петрова, О.А., Темников, Д. В.// Клиническая дерматология и венерология. – 2022. – Т. 21. – №. 1.
242. Современные представления о вегетативной дисфункции у пациентов с эпилепсией / Д. В. Журавлев, А. В. Лебедева, М. А. Лебедева, А. Б. Гехт // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 3. – С. 131–138.
243. Autonomic Disorders / P. Novak // American Journal of Medicine. – 2019. – Vol. 132(4). – P. 420–436.
244. Суставной синдром в практике дерматовенеролога. Нейросифилис / под ред. Е. В. Соколовского. – СПб.: Сотис, 2001. – 272 с. – (Библиотека врача-дерматовенеролога; Вып. 6).