

НЕЙРОСИФИЛИС В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Н.А. Шостак¹, Д.П. Котова^{1,2}, А.А. Клименко¹, Н.Г. Правдюк¹,
А.В. Новикова¹, Ю.О. Каша²

¹Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 117049 Москва, Ленинский проспект, 8

Контакты: Анна Владимировна Новикова anpove2008@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай нейросифилиса, диагностированного в условиях терапевтического отделения стационара широкого профиля.

Материалы и методы. Пациентка Т., 61 год, госпитализирована в терапевтическое отделение многопрофильного стационара с направительным диагнозом «гипертоническая болезнь II стадии, риск 4. Гипертонический криз от 03.12.2015» с жалобами на общую слабость, эпизоды преходящей потери памяти с полным восстановлением, нестабильность уровня артериального давления. Больной было проведено обследование: нетрепонемные и трепонемные серологические тесты для выявления антител к *Treponema pallidum*, гепатиту, вирусу иммунодефицита человека; электрокардиограмма; ангиография сонных и позвоночных артерий; магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастированием, серологическое и микроскопическое исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

Результаты. В анамнезе у пациентки более 15 лет регистрируются эпизоды транзиторной глобальной амнезии с полным восстановлением памяти, участвовавшие в последний год, артериальная гипертензия, хроническая инфекция мочевыводящих путей и хронический холецистит с частыми курсами антибактериальной терапии (цефтриаксоном). С 1986 г. — позитивные серологические реакции на сифилис (реакция Вассермана (RW) ++++) вследствие перенесенного первичного сифилиса. С учетом достоверных анамнестических данных о перенесенной сифилитической инфекции, положительных подтверждающих серологических тестов на сифилис в сыворотке крови (нетрепонемные: тест быстрых плазменных реагенов 3+, трепонемные: реакция пассивной гемагглютинации 4+, антитела к *T. pallidum* (суммарные) обнаружены), явлений психоневрологической симптоматики (транзиторной амнезии) в анамнезе и острой неврологической симптоматики перед госпитализацией (транзиторная ишемическая атака), данных МРТ головного мозга (2 очага нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне кортикальных ветвей правой и левой среднемозговых артерий) было высказано предположение о наличии у больной нейросифилиса, для подтверждения которого была проведена люмбальная пункция. Воспалительный характер ЦСЖ (цитоз 19/3, нейтрофилез до 12 клеток, незначительный лимфоцитоз до 7 клеток) и положительные подтверждающие серологические реакции последней (нетрепонемный тест — реакция микропреципитации с плазмой отрицательный, трепонемные тесты — иммуноферментный анализ: суммарные антитела — коэффициент позитивности (КП) 4,3; иммуноглобулин G — КП 2,8) явились основанием для проведения стандартной терапии в рамках диагноза «нейросифилис» с последующим клинико-серологическим контролем сыворотки крови и ЦСЖ.

Заключение. Клинический случай демонстрирует сложность постановки диагноза нейросифилиса вследствие отсутствия ярких клинических проявлений последнего и целесообразность мультидисциплинарного подхода в ведении таких пациентов.

Ключевые слова: поздний нейросифилис, сифилис, менинговаскулярный сифилис, *Treponema pallidum*, серодиагностика, нетрепонемные тесты, трепонемные тесты, люмбальная пункция, магнитно-резонансная томография, транзиторная глобальная амнезия

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-4-65-70

NEUROSYPHILIS IN THERAPEUTIC PRACTICE: CLINICAL OBSERVATION

N.A. Shostak¹, D.P. Kotova^{1,2}, A.A. Klimentko¹, N.G. Pravdyuk¹, A.V. Novikova¹, Yu.O. Kasha²

¹Department of Faculty Therapy named after Acad. A.I. Nesterov, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

²City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Av., Moscow 117049, Russia

Objective: to describe a clinical case of neurosyphilis diagnosed in a therapeutic inpatient facility.

Materials and methods. Female patient T., 61, was hospitalized in the therapeutic department of a general hospital with referral diagnosis of “Stage II hypertensive heart disease, risk 4. Hypertensive crisis of 03.12.2015” with complaints of general fatigue, episodes of transient memory loss with full recovery, unstable blood pressure level. The patient was examined: She underwent treponemal and nontreponemal serological tests for antibodies against *Treponema pallidum*, hepatitis, human immunodeficiency virus; electrocardiogram; angiography

of carotid and vertebral arteries; magnetic resonance imaging (MRI) of the brain with contrast; serological and microscopic examinations of the cerebrospinal fluid (CSF).

Results. The patient's medical history described episodes of transient global amnesia with full memory recovery, more frequent in the last year; arterial hypertension; chronic urinary tract infection; and chronic cholecystitis with frequent courses of antibacterial therapy (ceftriaxone). Since 1986, a positive serological reaction for syphilis was observed (Wassermann reaction (WR) +++) due to a history of primary syphilis. Considering reliable history of syphilis, positive serum confirmation tests for syphilis (nontreponemal: rapid plasma reagin test 3+; treponemal: passive hemagglutination reaction 4+, antibodies against *T. pallidum* (total) – present), history of neuropsychological symptoms (transient amnesia) and acute neurological symptoms before hospitalization (transient ischemic attack), brain MRI data (2 lesions of cerebral circulation disorders of ischemic type in the cortical branches of left and right mesencephalic arteries), a diagnosis of neurosyphilis was proposed, and lumbar puncture was performed for confirmation. Inflammatory characteristics of the CSF (cytosis 19/3, neutrophilia up to 12 cells, insignificant lymphocytosis up to 7 cells) and positive confirmation serological reactions (nontreponemal test: serum microprecipitation reaction negative, treponemal test: immunoassay: total antibodies – positivity coefficient (PC) 4.3; immunoglobulin G – PC 2.8) were indications for standard therapy for the “neurosyphilis” diagnosis with subsequent serological control of the CSF and serum.

Conclusion. The clinical case demonstrates complexity of neurosyphilis diagnosis due to a lack of pronounced clinical manifestations of the disease and advisability of a multidisciplinary approach to treatment of these patients.

Key words: late onset neurosyphilis, syphilis, meningovascular syphilis, *Treponema pallidum*, serodiagnosis, nontreponemal tests, treponemal tests, lumbar puncture, magnetic resonance imaging, transient global amnesia

Введение

Поздний сифилис – одна из форм заболевания, возникающая в срок от 5 лет до нескольких десятилетий после перенесенной инфекции, вызванной *Treponema pallidum*. Различают ранний (мезенхимальный) нейросифилис (до 5 лет от момента заражения) и поздний (паренхиматозный) нейросифилис (более 5 лет от момента заражения) [1]. Признаки позднего нейросифилиса проявляются в течение 10–15 лет после заражения и сопровождаются неврологическими или психическими нарушениями, которые имеют острое или подострое развитие и прогрессируют в течение нескольких месяцев или лет. Наиболее часто встречается менинговаскулярный нейросифилис, в клинической картине которого преобладают симптомы поражения оболочек и сосудов мозга [1, 2]. Особенности проявлений нейросифилиса на современном этапе считают малосимптомность и атипичность течения, связанные с изменением клинической картины под влиянием не только активной химиотерапии, но и употреблением населением антибиотиков в связи с интеркуррентными заболеваниями [3].

Несмотря на то, что за период с 2004 по 2013 гг. отмечается интенсивное снижение доли ранних форм сифилиса (на 18,0 %), удельный вес поздних форм увеличился на 12,2 % (по данным ГНЦ дерматовенерологии и косметологии и федерального статистического наблюдения Минздрава России). За 5-летний период (2010–2014 гг.) число зарегистрированных случаев позднего нейросифилиса возросло на 73 % [2]. Общеизвестно, что поздние формы сифилиса с поражением нервной системы могут формироваться на базе скрытой сифилитической инфекции, своевременное выявление которой зависит от эффективности лабораторных методов исследования. Кроме того, на сегодняшний день остается достаточно актуальной проблема взаимодействия дерматовенерологов и вра-

чей различных специальностей в диагностике и ведении больных с положительными иммунологическими реакциями на сифилитическую инфекцию, как правило, выявленными в неврологических, психиатрических или офтальмологических стационарах [4–6].

С учетом высокой вероятности возникновения специфических поражений центральной нервной системы (ЦНС) у наркозависимых больных и пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), инфицированных сифилисом (тем более, что в последние годы изменился преимущественный путь передачи ВИЧ с инъекционного на половой), вполне ожидаемым является прирост регистрируемых случаев нейросифилиса в целом по стране [7–9].

Приводим описание клинического случая нейросифилиса, установленного в условиях терапевтического отделения стационара широкого профиля.

Описание случая

Больная Т., 61 год, госпитализирована 03.12.2015 в терапевтическое отделение многопрофильного стационара с жалобами на общую слабость, эпизоды преходящей потери памяти с полным восстановлением, нестабильность уровня артериального давления (АД). Из анамнеза известно, что первый подобный эпизод транзиторной амнезии случился в 2000 г., следующая госпитализация с диагнозом транзиторной глобальной амнезии на фоне гипертонической болезни в ГКБ № 79 – через 15 лет (в декабре 2015 г.), еще через год пациентка госпитализирована в ГКБ № 1 с диагнозом «гипертоническая болезнь II стадии, риск 4. Гипертонический криз от 03.12.2015». Неврологические симптомы, со слов больной, появлялись на фоне повышения АД до 160–190/100–110 мм рт. ст. и выраженной психоэмоциональной нагрузки и сопровождались кратковременной потерей сознания, неузнаванием родных при общении с ними, персеверациями в виде устойчивого повторения определенной фразы.

Известно, что пациентка более 25 лет страдает мочекаменной болезнью и хроническим пиелонефритом, по поводу чего многократно получала антибактериальную терапию и санаторно-курортное лечение. В январе 2015 г. больной была выполнена холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни с курсом цефтриаксона в течение 7 дней. Весной 2015 г. перенесла односторонний катаральный отит, проводилось лечение цефтриаксоном в течение 10 дней стационарно.

При госпитализации в ГКБ № 1 были получены следующие результаты стандартного серологического исследования сыворотки крови от 04.12.2015: HbsAg не обнаружен, антитела (АТ) к вирусу гепатита С не обнаружены, антитела и антигены к ВИЧ не обнаружены, антитела к *T. pallidum* (суммарные) обнаружены, не-трепонемный тест (реакция) быстрых плазменных реагингов (РПР) 3+, трепонемный тест — реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) 4+.

При неоднократных обследованиях и госпитализациях выявлялись позитивные серологические реакции на сифилис (реакция Вассермана (RW)+++), трактуемые врачами как перенесенный сифилис. При сборе анамнеза удалось установить, что в 1984 г. пациентка вместе с мужем проходила курс специфической терапии по поводу первичного сифилиса. Роды в 1987, 1989 гг., дети здоровы.

Физикальное обследование: состояние удовлетворительное, положение активное, сознание ясное, контактна. Кожные покровы обычной окраски, тургор несколько снижен. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания — 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, шумы не выслушиваются, частота сердечных сокращений 76 уд./мин, ритм правильный. АД — 145/95 мм рт. ст. на обеих руках, пульс — 76 уд./мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, нижний край печени не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный. Физиологические отправления в норме.

В клиническом анализе крови, общем анализе мочи, биохимическом анализе крови отклонений от нормы не отмечено. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 63 мл/мин.

Данные инструментальных методов обследования: ангиография от 11.12.2015: выполнена полипроекционная ангиография правой внутренней сонной артерии, левой внутренней сонной артерии, позвоночных артерий с обеих сторон, по данным которой определяется приустьевой стеноз правой позвоночной артерии 55–60 %, остальные артерии с обеих сторон — без патологических изменений. Выявленные изменения по магнитно-резонансной ангиографии потребовали исключения поражения артериального русла, для чего было проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

МРТ головного мозга (16.12.2015) выявила 2 очага нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу диаметром 4–5 мм в бассейне кортикальных

ветвей правой и левой средних мозговых артерий, вероятно, сосудистого генеза. Данных за наличие гемодинамически значимых стенозов, аневризм или артерио-венозных мальформаций интракраниальных артерий не получено.

С учетом анамнестических данных о проведении специфической терапии сифилиса в 1984 г., указаний на транзиторную глобальную амнезию, результатов МРТ головного мозга, положительных серологических тестов на сифилис была выполнена люмбальная пункция. Микроскопическое исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): бесцветная, цитоз 19/3, нейтрофилез до 12 клеток (норма до 5), незначительный лимфоцитоз до 7 клеток (норма до 7), белок 0,4 г/л (норма 0,16–0,45 г/л), глюкоза 4,5 %, Серологическое исследование ЦСЖ: не-трепонемные тесты в реакции микропреципитации и тест РПР — отрицательные; трепонемные тесты в иммуноферментном анализе (ИФА): суммарные антитела — коэффициент позитивности (КП) 4,3, ИФА иммуноглобулина (Ig) класса G — КП 2, реакция иммунофлюоресценции (РИФ) 2+ слабopоложительная. С учетом эпизодов речевых (персеверации) и гностических (зрительная агнозия) нарушений, а также признаков пост-ишемических очагов, в том числе в доминантном полушарии, можно говорить о перенесенных острых нарушениях мозгового кровообращения (транзиторные ишемические атаки). В качестве возможной причины ангиопатии можно рассматривать сифилис. Неврологическая симптоматика в сочетании с положительными трепонемными серологическими тестами на сифилис в ликворе (ИФА, РИФ), невыраженный воспалительный характер ликвора позволили установить следующий диагноз: основной — нейросифилис с симптомами (код А52.1), поздний менинговаскулярный сифилис, транзиторная ишемическая атака от 03.12.2015; фоновый — мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит вне обострения, уретеропиелокаликотазия справа, хроническая болезнь почек II стадии (СКФ 63 мл/мин), вторичная артериальная гипертензия (ренопаренхиматозная) III степени. Осложнения: дисциркуляторная энцефалопатия.

После подбора гипотензивной терапии больная с ее согласия была выписана под наблюдение в кожно-венерологический диспансер, где был проведен консилиум с участием терапевта, дерматовенеролога и невролога. С учетом многократных курсов антибактериальной терапии в анамнезе, включая цефтриаксон по поводу других состояний, которые могли нивелировать реакцию микропреципитации, а также воспалительного характера ликвора и положительных трепонемных серологических реакций в ЦСЖ было принято решение о проведении специфической антибактериальной терапии в рамках диагноза нейросифилиса [2, 9] (цефтриаксон по 2 г/сут на физиологическом растворе 250 мл внутривенно в течение 20 дней) с повторным курсом через 10 дней и плановой серодиагностикой сыворотки крови и ЦСЖ через 6 мес. Состояние пациентки на сегодняшний день

удовлетворительное, приступы транзиторных ишемических атак не рецидивировали.

Серологический анализ сыворотки крови через 1 мес после проведенного антибактериального лечения: РПР отрицательный, РПГА 2+; серологический анализ ликвора через 6 мес после лечения: реакции микропреципитации и РПР отрицательные, РИФ 1+ слабоположительная, ИФА суммарные – КП 2,3, ИФА IgG – КП 1,8.

Обсуждение

Представленный нами клинический случай нейросифилиса не является типичным и демонстрирует сложности диагностики данного заболевания. Установление окончательного диагноза стало возможным за счет комплексного обследования пациентки, а именно: наличие анамнестических данных о лечении по поводу другой формы сифилиса, симптомы поражения ЦНС, данные инструментальных методов обследования, а также данные исследования крови и ЦСЖ.

С учетом того, что в настоящее время в России наблюдается тенденция к увеличению регистрации числа случаев нейросифилиса, в отечественных публикациях последних лет большое внимание уделяется вопросам своевременного выявления поражения ЦНС у больных сифилисом в целях проведения адекватного и полноценного лечения [10–12].

Выявление нейросифилиса во многом зависит от эффективных методов исследования ЦСЖ и приобретает особое значение в связи с тем, что в последние годы значительное число случаев нейросифилиса протекает клинически скрыто и может проявляться в отдаленном будущем различными формами поражения ЦНС, при которых только благодаря исследованию ЦСЖ возможно установить окончательный диагноз [13, 14].

В приведенном нами клиническом случае основной серологический маркер активности сифилитического процесса – реакция микропреципитации – по выше оговоренным причинам был отрицательным в ЦСЖ (неоднократные курсы антибактериальной терапии по поводу сопутствующих инфекционных заболеваний), что требовало дополнительных критериев для постановки диагноза нейросифилиса, а именно: наличие достоверных анамнестических данных о перенесенной инфекции, явления острой неврологической симптоматики (транзиторные ишемические атаки), воспалительный характер ликвора и положительные подтверждающие серологические тесты в сыворотке крови и ликворе.

Особенностями третичного сифилиса, один из видов которого – нейросифилис, являются длительное медленное течение без явлений острого воспаления, интактность лимфатических узлов, отсутствующие или слабо выраженные субъективные ощущения, что значительно затрудняет диагностику. Кроме того, у врачей общей практики отсутствует настороженность

в отношении поздних форм, несмотря на то что стандартные серологические реакции положительны в 95–98 % случаев. Чаще всего они интерпретируются исключительно как проявления перенесенного первичного сифилиса.

Основными методами выявления сифилиса являются серологический (серодиагностика) и микроскопический анализы, а также генодиагностика. Для лабораторной диагностики нейросифилиса в России и за рубежом применяются как клинические методы исследования ЦСЖ (цитологическое исследование и определение количества белка), так и иммунологические – нетрепонемные и трепонемные тесты.

Достоверным методом диагностики является прямое обнаружение бледной трепонемы в биологическом материале путем микроскопии. Однако коварство третичного сифилиса состоит в том, что получить биологический материал невозможно, так как поражаются внутренние органы и нервная система. Поэтому в диагностике третичного сифилиса решающей является серодиагностика [2, 15].

Нетрепонемные тесты используются для скрининга населения на амбулаторном и стационарном этапах, определения активности инфекционного процесса и контроля эффективности лечения. Тест РПР – современный аналог RW, выявляющий антитела (реагины) классов IgG и IgM к липоидному и липопротеиноподобному материалам, высвобождаемым из поврежденных клеток больного сифилисом. Тест РПР рекомендован приказом Минздрава России для первичного скрининга и наблюдения за ходом лечения сифилиса. Применяемая в качестве обязательной RW (по Приказу Минздрава России № 87 от 26.03.2001) отменена с 2006 г. Пациентам, у которых RPR-тест положительный, в условиях лаборатории лечебно-профилактического учреждения должны быть проведены трепонемные тесты.

Трепонемные реакции обычно остаются положительными на протяжении всей жизни больного (лишь у 15–25 % больных, излеченных в первичном периоде, через 2–3 года они становятся отрицательными) [13]. Для оценки эффективности лечения трепонемные реакции не используют, так как титр антител к трепонемному антигену не отражает активности патологического процесса. Реакция иммобилизации бледных трепонем может давать ложноположительные результаты, если в исследуемой сыворотке содержатся трепонемоцидные вещества (антибиотики – пенициллин, тетрациклин), при сыпном тифе, возвратном тифе, лепре, бруцеллезе, туберкулезе, а также у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, эндокринной патологией, до родов и в течение 2 нед после, на фоне злоупотребления алкоголем, при исследовании неразведенных образцов сыворотки, содержащих большое количество антител (за счет так называемого феномена прозоны), наблюдаемые на ранних стадиях

сифилиса и у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. В третьем периоде заболевания исследуют инактивированную сыворотку и ликвор [10, 16].

В связи с высокой встречаемостью сомнительных и ложноотрицательных тестов (как в нашем случае — отрицательные тесты микропреципитации) разработаны инновационные методы исследования ЦСЖ и диагностики нейросифилиса. Они входят в состав диагностической технологии литос-система, которая основана на использовании явления краевой дегидратации биологических жидкостей и заключается в переходе жидкокристаллических структур (системы липид — вода, липид — белок — вода) в кристаллическое состояние. Наличие сформированных кристаллических структур и особенности их конфигурации (сферолитов, дендритов), которые определяются в поляризованном свете, позволяют отличить ранние формы нейросифилиса от поздних. При специфической терапии в дендритах отмечается значительное уменьшение мелких анизотропных включений, вплоть до исчезновения при достижении полной санации, что позволяет контролировать эффективность данного вида терапии [14]. Метод литос-система является инновационным и пока не нашел широкого практического применения.

Чаще больные с поздним нейросифилисом — пациенты неврологического, реже — терапевтического отделений стационара, поступающие с острым нарушением мозгового кровообращения, энцефалопатиями, плегией, парезами или психоневрологическими нарушениями, как в рассмотренном нами случае. В связи с серопозитивной реакцией сыворотки крови на сифилис им необходимо провести диагностику нейросифилиса посредством диагностической люмбальной пункции и визуализирующих инструментальных методов обследования (ультразвуковая доплерография сосудов и МРТ).

Показаниями к люмбальной пункции являются [10]:

1. Абсолютные:

- клиническая неврологическая симптоматика у больных любой формой сифилиса, в том числе патологии зрения и слуха;
- психические расстройства у больных любой формой сифилиса;

- сочетанное течение ВИЧ и сифилиса.

2. Относительные:

- злокачественное течение раннего сифилиса (алопеция, лейкодерма, пустулезные сифилиды) даже при отсутствии неврологической симптоматики;
- больные с поздними формами и скрытым неуточненным сифилисом;
- пациенты с серологической резистентностью, в том числе дети;
- дети, рожденные от больных сифилисом матерей, не получавших лечение или неадекватно леченных;
- обследование при снятии с учета больных нейросифилисом и пациентов с серологической резистентностью.

При получении подтверждающих микроскопических и серологических результатов исследования ликвора консилиумом врачей (невролог, дерматовенеролог и терапевт) в условиях стационара или кожно-венерологического диспансера назначается специфическая терапия позднего нейросифилиса по схеме: два 20-дневных курса лечения антибиотиком (бензилпенициллин 400 тыс. Ед внутримышечно 8 раз в сутки или цефтриаксон по 2 г/сут в случае непереносимости первого). В целях предупреждения обострения психотической симптоматики на фоне лечения показано применение преднизолона в первые 3 дня (90—60—30 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней). Далее проводится контроль эффективности терапии через 6 мес с помощью серодиагностики ЦСЖ и сыворотки крови. При отсутствии санации ликвора назначается дополнительный курс лечения [12].

Заключение

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностики и клиническую многоликость нейросифилиса, что ставит это заболевание в ранг мультидисциплинарных, привлекая внимание врачей общей практики к проблеме диагностики и своевременному лечению в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных сифилисом.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении. Руководство для врачей. Под ред. А.В. Самцова. СПб.: СпецЛит, 2006. [Neurosyphilis. Modern views on diagnostics and treatment. A guide for physicians. Ed. A.V. Samtsov. Saint Petersburg: SpetsLit, 2006. (In Russ.)].
2. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М., 2015. [Federal clinical practice guidelines for the management of patients with syphilis. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. Moscow, 2015. (In Russ.)].
3. Катунин Г.Л., Мелехина Л.Е., Фриго Н.В. Нейросифилис: эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика (обзор литературы). Вестник дерматологии и венерологии 2013;(5):40—9. [Katunin G.L., Melekhina L.E., Frigo N.V. Neurosyphilis: epidemiology, pathogenesis, clinic, laboratory

- diagnostics (literature review). *Vestnik dermatologii i venerologii* = Bulletin of Dermatology and Venereology 2013;(5):40–9. (In Russ.).
- Приказ Минздрава РФ № 291 от 30.07.2001 «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем». Приложение № 4. «Тактика взаимодействия врачей дерматовенерологов, неврологов и других специалистов по диагностике и лечению больных ранним нейросифилисом». [The order of Ministry of Health of the Russian Federation No. 291 from 30.07.2001 "On measures to prevent the spread of sexually transmitted infections". Appendix No. 4. "Tactics of interaction of doctors, dermatologists, neurologists and other experts in the diagnosis and treatment of patients with early neurosyphilis". (In Russ.).]
 - Шувалова Т.М., Важбин Л.Б., Лосева О.К., Залевская О.В. Клинико-эпидемиологические особенности больных сифилисом, выявляемые при скрининге в соматических стационарах разных профилей. *Клиническая дерматология и венерология* 2010;(1):53–4. [Shuvalova T.M., Vazhbin L.B., Loseva O.K., Zalevskaya O.V. Clinical and epidemiological characteristics of patients with syphilis detected at screening in somatic hospitals of different profiles. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* = Clinical Dermatology and Venereology 2010;(1):53–4. (In Russ.).]
 - Лосева О.К., Алейникова О.И., Аншуков А.В., Устьянцев Ю.Ю. Нейросифилис у больных психиатрического стационара. *Клиническая дерматология и венерология* 2012;(1):101–7. [Loseva O.K., Aleynikova O.I., Anshukov A.V., Ust'yantsev Yu.Yu. Neurosyphilis in patients of a psychiatric hospital. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* = Clinical Dermatology and Venereology 2012;(1):101–7. (In Russ.).]
 - Patton M.E., Su J.R., Nelson R. et al. Primary and Secondary Syphilis – United States, 2005–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63(18):402–6. PMID: 24807239.
 - European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016. Syphilis. Stockholm: ECDC; 2016. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/syphilis/Pages/Annual-Epidemiological-Report.aspx#sthash.a0fWnIue.dpuf>.
 - Красносельских Т.В., Соколовский У.В. Современные стандарты терапии сифилиса: сравнение российских и зарубежных рекомендаций (сообщение II). *Вестник дерматологии и венерологии* 2015;(2):23–40. [Krasnosel'skikh T.V., Sokolov U.V. Modern standards of treatment of syphilis: comparison of Russian and foreign recommendations (part II). *Vestnik dermatologii i venerologii* = Bulletin of Dermatology and Venereology 2015;(2):23–40. (In Russ.).]
 - Дмитриев Г.А., Лосева О.К., Доля О.В. Сифилис (клиника, диагностика, лечение, профилактика). Методические рекомендации. М., 2013. [Dmitriev G.A., Loseva O.K., Dolya O.V. Syphilis (clinical features, diagnosis, treatment, prevention). Methodical recommendations. Moscow, 2013. (In Russ.).]
 - Ломоносов К.М. Актуальное интервью. Новое в диагностике и терапии сифилиса. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2002;(5):56–60. [Lomonosov K.M. Actual interview. New developments in diagnosis and therapy of syphilis. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney* = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases 2002;(5):56–60. (In Russ.).]
 - Лукьянов А.М. Нейросифилис. Современные аспекты клиники, диагностики, терапии. Минск: Парадокс, 2009. [Luk'yanov A.M. Neurosyphilis. Modern aspects of clinic, diagnostics, therapy. Minsk: Paradoks, 2009. (In Russ.).]
 - Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Нейросифилис: нерешенные проблемы и невыученные уроки (часть 2). Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2011;(6):7–11. [Krasnosel'skikh T.V., Sokolovskiy E.V. Neurosyphilis: unresolved issues and unlearned lessons (part 2). *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii* = Modern Problems of Dermatology, Immunology and Medical Cosmetology. 2011;(6):7–11. (In Russ.).]
 - Новиков Ю.А., Новгородова Т.И., Кидалов М.Б. и др. Особенности иммунного реагирования при нейросифилисе. *Вестник дерматологии и венерологии* 2012;(6):43–7. [Novikov Yu.A., Novgorodova T.I., Kidalov M.B. et al. Features of the immune response to neurosyphilis. *Vestnik dermatologii i venerologii* = Bulletin of Dermatology and Venereology 2012;(6):43–7. (In Russ.).]
 - Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации в 2010–2014 гг. *Вестник дерматологии и венерологии* 2015;(5):15–23. [Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E., Bogdanova E.V. The incidence of syphilis in the Russian Federation, 2010–2014. *Vestnik dermatologii i venerologii* = Bulletin of Dermatology and Venereology 2015;(5):15–23. (In Russ.).]
 - Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни. М.: Триада-фарм, 2005. [Skripkin Yu.K. Skin and venereal diseases. Moscow: Triada-farm. (In Russ.).]