

Нейросифилис на фоне ВИЧ-инфекции

Т.В. Красносельских, Е.В. Соколовский

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, кор. 4

Обзорная статья посвящена особенностям диагностики и лечения нейросифилиса, развивающегося на фоне ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфицированные больные сифилисом подвержены более высокому риску возникновения специфических поражений нервной системы, органов зрения и слуха, у них выше вероятность неудач в лечении сифилиса и возникновения нейрорецидивов. Диагностика нейросифилиса у ВИЧ-позитивных больных затруднена, поскольку обе инфекции вызывают сходные изменения в цереброспинальной жидкости. Эффективность терапии нейросифилиса на фоне коинфекции трудно оценить, так как нормализация состава ликвора у ВИЧ-позитивных пациентов происходит медленнее, чем у ВИЧ-негативных.

Прогнозируемое в ближайшие годы увеличение частоты встречаемости сочетанных заражений сифилисом и ВИЧ диктует необходимость всестороннего изучения данной проблемы и совершенствования подходов к диагностике и лечению нейросифилиса при коинфекции.

Ключевые слова: **нейросифилис, ВИЧ-инфекция, цереброспинальная жидкость, исследование, лечение нейросифилиса.**

Контактная информация: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (2): 49—57.

Neurosyphilis in HIV-infected patients

T.V. Krasnoselskikh, E.V. Sokolovskiy

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg
Lev Tolstoy str., 6/8, bldg 4, St. Petersburg, 197022, Russia

A review article is addressed the issue of the diagnosis and treatment of neurosyphilis that is developing against the background of HIV-infection. HIV-infected patients are at higher risk of neurologic, ocular and auricular manifestation of syphilis as well as treatment failures and relapses. Diagnosis of neurosyphilis in HIV-positive patients is complicated because both infections cause similar changes in the cerebrospinal fluid (CSF). The effectiveness of neurosyphilis treatment in patients with HIV co-infection is difficult to estimate, since the normalization of their CSF goes slower comparing to HIV-negatives.

The increase in incidence of syphilis and HIV co-infection is anticipated in the coming years. This necessitates a comprehensive study of the problem and requires the development of new approaches to neurosyphilis diagnosis and treatment in co-infected patients.

Key words: **neurosyphilis, HIV infection, cerebrospinal fluid, laboratory testing, neurosyphilis treatment.**

Corresponding author: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 2: 49—57.

■ Период с момента внедрения бензилпенициллина в практику лечения сифилиса (Mahoney J., Arnold R., Harris A., 1943) до конца 80-х годов XX века был самым благополучным за более чем 500-летнюю историю близкого знакомства человечества с этим заболеванием. Этот период был ознаменован снижением заболеваемости сифилисом во всем мире и почти полным исчезновением его тяжелых, инвалидизирующих и потенциально смертельных форм — третичных, врожденных, висцеральных, костно-суставных, а также специфических поражений нервной системы и органов чувств. Появилась надежда, что совсем скоро с «чумой XVI века» будет покончено навсегда, что элиминация бледной трепонемы из популяции — вопрос самого ближайшего будущего [1].

Однако 90-е годы XX века ознаменовались широкомасштабной эпидемией сифилиса в России, странах Восточной Европы и Центральной Азии, а в США и других странах Запада были отмечены вспышки заболеваемости в группах повышенного поведенческого риска заражения — среди наркопотребителей, предоставлявших сексуальные услуги за вознаграждение; мужчин, имевших сексуальные контакты с мужчинами; посетителей интернет-сайтов знакомств, а также среди жителей замкнутых сообществ — малых городов и сельских поселений, индейских резерваций [2]. Если в России и бывших республиках СССР эпидемия сифилиса была обусловлена в первую очередь социально-экономическими причинами, то в США и странах Западной Европы прослеживается отчетливая эпидемическая ассоциация между сифилисом и распространением «чумы XX и XXI веков» — ВИЧ-инфекции. Западные исследователи отмечают, что в развитых странах случаи сифилиса регистрируются чаще всего у ВИЧ-инфицированных и лиц, относящихся к группе риска заражения ВИЧ [2]. Например, в крупных городах США среди мужчин, имевших сексуальные контакты с мужчинами, от 20 до 70% были коинфицированы ВИЧ и сифилисом [3]. С эпидемией ВИЧ-инфекции на Западе связывают и рост заболеваемости нейросифилисом (НС), число случаев которого в последние годы возросло на 7—10% [4—8].

Сегодня эпидемии сифилиса и ВИЧ-инфекции тесно взаимосвязаны, так как распространяются в одних и тех же субпопуляциях повышенного риска. Обе инфекции обоюдно способствуют заражению и утяжеляют течение друг друга. У 16,6—24,6% ВИЧ-инфицированных больных сифилисом возникают манифестные специфические поражения нервной системы (для сравнения: среди ВИЧ-негативных — у 4—9%) [9—12]. Диагностика сифилиса при коинфекции представляет определенные сложности, так как на фоне ВИЧ-индуцированной иммуносупрессии может наблюдаться отсроченная позитивизация серологических реакций, их ложноотрицательные результаты, колебания титров, серологические рецидивы [13, 14].

Особенные затруднения представляет интерпретация изменений, наблюдающихся в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), поскольку ВИЧ-инфекция и НС вызывают сходные отклонения в составе ликвора. На фоне ВИЧ-инфекции значительно чаще отмечаются неудачи в лечении сифилиса в виде клинических и серологических рецидивов, сохранения положительных серологических реакций.

Таким образом, развитие сифилиса и, в частности, специфических поражений нервной системы на фоне ВИЧ-инфекции — актуальная проблема современной венерологии, диктующая необходимость совершенствования алгоритмов диагностики и подходов к лечению больных с данной сочетанной патологией.

Эпидемиологические данные о заболеваемости ВИЧ-инфекцией, сифилисом и нейросифилисом в РФ в период с 2003 по 2013 г.

Эпидемия ВИЧ-инфекции в России с начала 2000-х годов развивается достаточно быстрыми темпами. Согласно статистическим данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, абсолютное число лиц, зараженных ВИЧ, в нашей стране возросло в период с 2003 по 2013 г. в 3 раза, достигнув почти 800 тыс. человек. Преваленс-показатель ВИЧ-инфекции составил в 2013 г. 479 случаев на 100 000 населения. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией за тот же десятилетний период возросла в 2,4 раза (с 22,3 в 2003 г. до 54,3 на 100 000 населения в 2013 г.) [15, 16]. Следует отметить, что официальные оценки являются, по мнению большинства экспертов, весьма оптимистичными и не всегда отражают реальный уровень заболеваемости.

С 1996 г. до настоящего времени употребление наркотиков нестерильным инструментарием (использование общих шприцев, игл и другого оборудования) является основным способом распространения ВИЧ в нашей стране. В 2013 г. парентеральным путем инфицировались 57,0% вновь выявленных пациентов с известными факторами риска [16]. Для сравнения: в 2003 г. среди всех заразившихся ВИЧ потребители инъекционных наркотиков (ПИН) составляли 73,1%. За весь период наблюдения этот фактор риска заражения был установлен у 296,6 тыс. ВИЧ-инфицированных.

Однако с 2005 г. в РФ отмечается тенденция к постепенному переключению с преимущественно инъекционного на половой путь передачи вируса. Так, среди вновь выявленных больных с ВИЧ-инфекцией с установленными источниками заражения доля лиц, инфицировавшихся при гетеросексуальных контактах, возросла с 25,3% в 2003 г. до 41,0% в 2013 г. [16]. В абсолютных цифрах за весь период наблюдения гетеросексуальные контакты как основной фактор риска заражения были указаны у более чем 115 тыс. инфицированных ВИЧ. Рост числа лиц, заразившихся ВИЧ

половым путем, свидетельствует о переходе эпидемии из концентрированной фазы, когда она распространялась в основном среди ПИН, в фазу генерализации. Таким образом, сегодня в России ВИЧ-инфекция из категории преимущественно гемоконтактных инфекций (ГКИ) во все большей степени переходит в группу инфекций, передаваемых преимущественно половым путем (ИППП), что полностью соответствует мировым тенденциям. Среди всех зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в мире 70—85% приходится именно на долю полового заражения, а на инфицирование при употреблении инъекционных наркотиков — лишь 5—10% [17—19]. Поэтому сегодня есть все основания рассматривать ВИЧ-инфекцию скорее как ИППП, нежели как ГКИ.

На протяжении последних десяти лет в РФ наблюдалось устойчивое снижение общей заболеваемости сифилисом. Последняя уменьшилась с 95,2 на 100 000 населения в 2003 г. до 28,9 в 2013 г., т. е. в 3,3 раза [20]. При этом число зарегистрированных случаев НС, напротив, возросло в 2,4 раза (с 508 в 2003 г. до 1237 на 100 000 населения в 2013 г.). Кроме того, изменилось соотношение ранних и поздних форм НС в сторону преобладания последних: в 2003 г. это соотношение составляло 1,2:1, а в 2013 г. — уже 1:4 [21].

Рост заболеваемости НС в нашей стране в последние годы, по-видимому, в первую очередь объясняется широким применением дюрантных препаратов пенициллина для терапии ранних форм заболевания. Случаи нейрорецидивов после лечения бензатина бензилпенициллином (ББП) в дозах, рекомендованных для ранних форм сифилиса, были описаны уже в конце 70-х годов прошлого века. Было показано, что применение ББП в курсовой дозе 2 400 000—4 800 000 ЕД не позволяет достичь трепонемоцидной концентрации антибиотика в ЦСЖ [22—25] и излечения НС [11, 26]. Нейрорецидивы (манифестные и бессимптомные) после лечения обусловлены диссеминацией *T. pallidum*, депонировавшейся в центральной нервной системе (ЦНС) и неуязвимой для ББП [13]. У ВИЧ-инфицированных пациентов неудачи в лечении ранних форм сифилиса отмечают чаще по сравнению с неинфицированными, а клинические проявления нейрорецидивов бывают особенно тяжелыми и даже фатальными [27—30].

Учитывая общность путей передачи, можно прогнозировать увеличение в ближайшие годы числа пациентов, коинфицированных ВИЧ и сифилисом, и значит, венерологам следует быть готовыми к росту количества ВИЧ-позитивных лиц, страдающих НС. По данным М. Taylor и соавт., риск развития специфических поражений нервной системы у ВИЧ-инфицированных, больных ранними формами сифилиса в 3,5 раза выше, чем у ВИЧ-негативных [31]. НС у них развивается на более ранней стадии заболевания, протекает атипично, быстрее прогрессирует [32], причем риск

возникновения специфических поражений нервной системы коррелирует со снижением числа CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови и зависит от качества антиретровирусной (АРВ) терапии [6, 8, 33, 34]. Показано, что уровень CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных больных с манифестным НС ниже, чем у пациентов со скрыто протекающим менингитом [31, 35].

Диагностика нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов

Согласно критериям, предложенным центрами по контролю и профилактике заболеваний США (The Centers for Disease Control and Prevention, CDC), диагноз НС считается подтвержденным при:

- наличии у пациента серологически доказанного сифилиса, независимо от стадии;
- положительном результате микрореакции (МР) или экспресс-теста на реакины плазмы (РПР) с ЦСЖ.

Предположительный диагноз НС устанавливают при:

- наличии у пациента доказанного сифилиса, независимо от стадии;
- отрицательном результате МР/РПР с ЦСЖ;
- наличии плеоцитоза (более 5 клеток в 1 мкл) [25] и/или повышении уровня белка (более 0,5 г/л) [36], которые не могут быть обусловлены другими заболеваниями;
- наличии неврологической симптоматики, которая не может быть объяснена иными причинами [37].

Необходимо отметить, что полная триада лабораторных симптомов НС — положительный результат МР, плеоцитоз и повышение уровня белка в ЦСЖ — присутствует лишь у 10% больных НС [38]. Уровень белка и плеоцитоза при НС может не выходить за пределы нормальных значений, например, при его паренхиматозных формах (*tabes dorsalis*, прогрессирующем параличе) [39].

Большинство отечественных и ряд зарубежных экспертов рекомендуют выполнять люмбальную пункцию (ЛП) всем ВИЧ-инфицированным больным сифилисом, независимо от его стадии, ввиду высокого риска неэффективности терапии и возникновения нейрорецидивов [25, 40]. Другие зарубежные исследователи, напротив, считают поголовное выполнение ЛП нецелесообразным [7] и рекомендуют исследовать ЦСЖ лишь в следующих случаях:

- при наличии клинических признаков поражения нервной системы, органов зрения и слуха (независимо от стадии заболевания);
- при третичном активном, позднем скрытом или неуточненном сифилисе и
- если проведенная специфическая терапия сифилиса оказалась неэффективной [3, 39].

Подтверждение диагноза НС при отсутствии неврологической симптоматики (бессимптомного специ-

фического менингита) на основании исследования ЦСЖ вызывает наибольшие трудности [39]. Постановка МР с ЦСЖ считается эталонным тестом, «золотым стандартом», позволяющим подтвердить диагноз. Показана возможность использования также РПР для диагностики НС [41]. Специфичность положительного результата МР/РПР при исследовании ЦСЖ близка к 100%, ложноположительные результаты регистрируются очень редко, в основном в случае значительной контаминации ликвора кровью при травматичной ЛП. Однако чувствительность данного теста во многих случаях оказывается низкой. При НС МР/РПР с ликвором дают от 30 до 78% ложноотрицательных результатов [38, 42—45]. Таким образом, положительный результат МР/РПР с ЦСЖ позволяет установить диагноз НС, но отрицательный — не исключает его.

Серологические реакции с антигенами из патогенных бледных трепонем, в отличие от МР, очень чувствительны, но именно это и ограничивает возможность их применения для диагностики НС. Положительные реакции иммунофлюоресценции с абсорбцией (РИФ-абс) и реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) с ликвором могут наблюдаться не только при активном специфическом воспалении в ЦНС (манifestном или асимптомном), сопровождающемся внутриоболочечной (интратекальной) продукцией специфических антител (АТ), но и при нелеченном серопозитивном сифилисе, не сопровождающемся поражением нервной системы, в результате пассивной трансудации иммуноглобулинов в ЦСЖ из сыворотки [38, 46]. При этом чем больше количество антитрепонемных АТ в сыворотке, тем выше вероятность их диффузии и выше титр в ликворе. Проникновение сывороточных АТ в ЦСЖ облегчается при повышении в силу тех или иных причин проницаемости гематоэнцефалического барьера. Необходимо подчеркнуть, что при отсутствии синтеза АТ в ЦНС их концентрация в сыворотке всегда на несколько порядков превышает таковую в ликворе. Позитивность РИФ-абс и РПГА с ЦСЖ может быть следствием ранее перенесенного сифилиса, поскольку АТ в ликворе, как и в сыворотке, сохраняются в течение многих лет после адекватного лечения [47], а также попадания в ликвор небольшого, визуально неопределимого количества крови, что происходит не менее чем в 10% всех производимых ЛП [11, 47].

Таким образом, в силу высокой чувствительности РИФ-абс и РПГА их положительные результаты в ликворе не могут служить критерием активного НС, если остальные клинические и лабораторные показатели в норме [46, 47]. С другой стороны, отрицательные результаты этих тестов со ЦСЖ исключают специфическое поражение нервной системы [8, 11, 38, 39, 46, 48]. Ложноположительные результаты РИФ-абс и РПГА с ликвором регистрируются редко — лишь у 0,6—1,7% больных, страдающих различными неврологическими заболеваниями неспецифической природы.

Диагностика НС при наличии сопутствующей ВИЧ-инфекции представляет большие затруднения, поскольку у 40—60% ВИЧ-инфицированных патологические изменения ЦСЖ, в частности незначительный плеоцитоз и повышение уровня белка, регистрируются при отсутствии сифилиса [11, 32]. Так, D. Marshall и соавт. обнаружили плеоцитоз более 10 клеток/мкл в 15,6% образцов ЦСЖ, полученных от ВИЧ-позитивных пациентов [49]. Тем не менее плеоцитоз более 20 клеток/мкл считается индикатором НС у ВИЧ-инфицированных, причем этот показатель более чувствителен, чем МР с ликвором [11, 34]. Более низкий плеоцитоз может наблюдаться у ВИЧ-позитивных пациентов с НС, у которых в периферической крови уровень CD4+ Т-лимфоцитов < 200 в 1 мл, у получающих АРВ-терапию, у лиц с неопределяемой вирусной нагрузкой (< 50 копий РНК ВИЧ/мл) [5].

Поиску клинических и лабораторных показателей, которые позволили бы предсказать риск возникновения НС у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных больных сифилисом, было посвящено несколько исследований. С. Magra и соавт. полагают, что предиктором развития специфических поражений нервной системы является титр РПР выше 1:32, а у ВИЧ-инфицированных пациентов — снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови до 350 в 1 мкл и менее [34] (по другим данным — менее 500 в 1 мкл [12]). При титре РПР \geq 1:32 шанс возникновения НС увеличивался в 11 раз у ВИЧ-негативных больных сифилисом и в 6 раз — у ВИЧ-инфицированных [34]. При уменьшении числа CD4+ Т-клеток \leq 350 в 1 мкл у ВИЧ-позитивных пациентов риск развития НС возрастает более чем в 3 раза [34]. В связи с этим эксперты рекомендуют выполнять ЛП ВИЧ-инфицированным больным сифилисом 1) при наличии у них неврологической симптоматики либо 2) при обнаружении титра РПР \geq 1:32 и/или уровне CD4+ Т-клеток \leq 350 в 1 мкл [34, 39, 50]. Однако НС может развиваться и у пациентов, у которых титр РПР < 1:32 и уровень CD4+ Т-лимфоцитов > 350 в 1 мкл [51]. Показано, что активная АРВ-терапия снижает риск развития НС у ВИЧ-инфицированных больных [8] и, напротив, риск повышается при высокой вирусной нагрузке в крови (> 10 000 копий РНК ВИЧ/мл) [34, 51].

С учетом всех перечисленных данных были разработаны алгоритмы диагностики НС у ВИЧ-негативных (рис. 1) и ВИЧ-инфицированных больных сифилисом (рис. 2).

Лечение нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов

В существующих на сегодняшний день рекомендациях по терапии сифилиса отсутствуют специальные методики, предназначенные для ВИЧ-инфицированных больных, и декларируется, что их лечение должно осуществляться по тем же схемам,

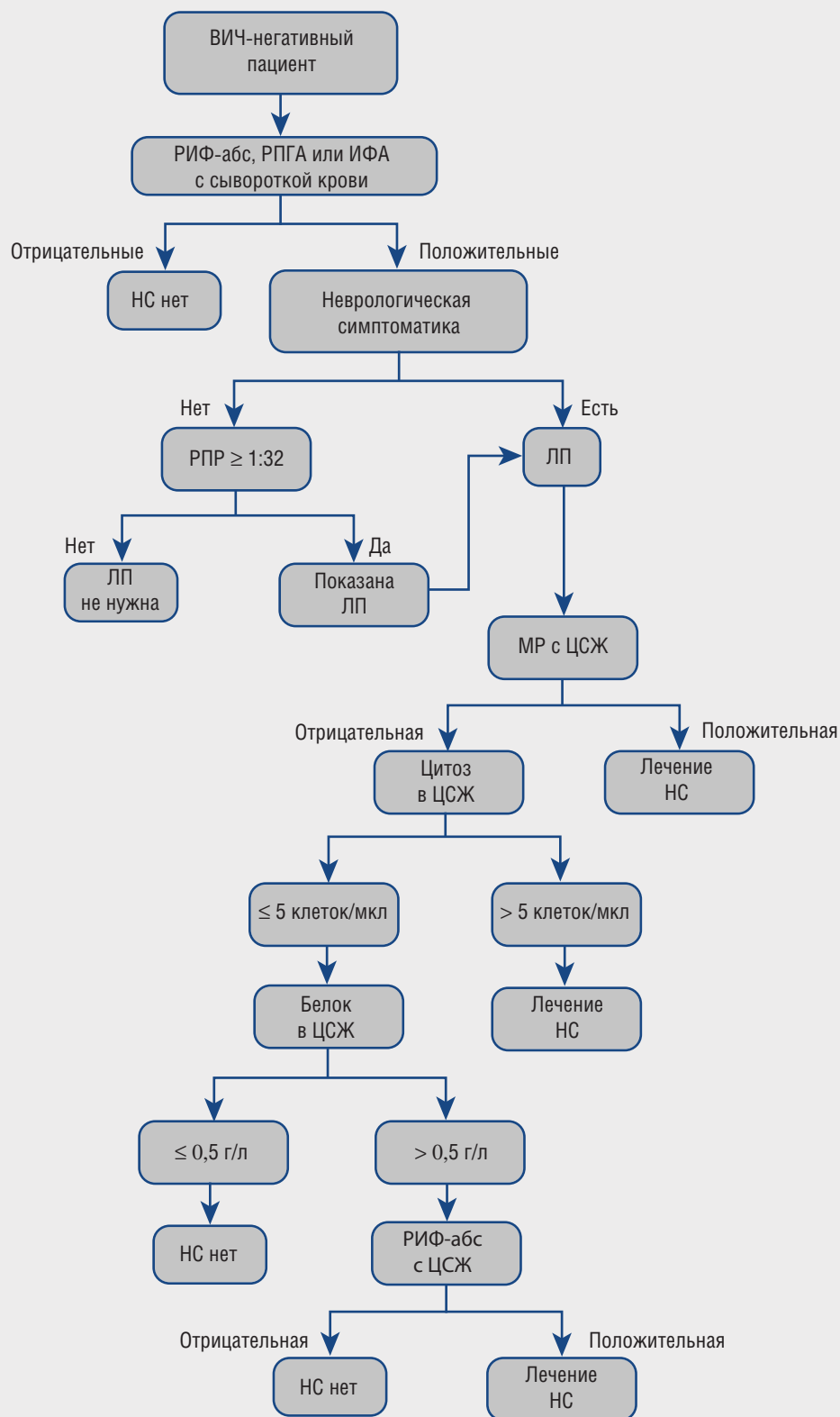


Рис. 1. Алгоритм диагностики НС у пациента, не инфицированного ВИЧ (по С. Marra [62])

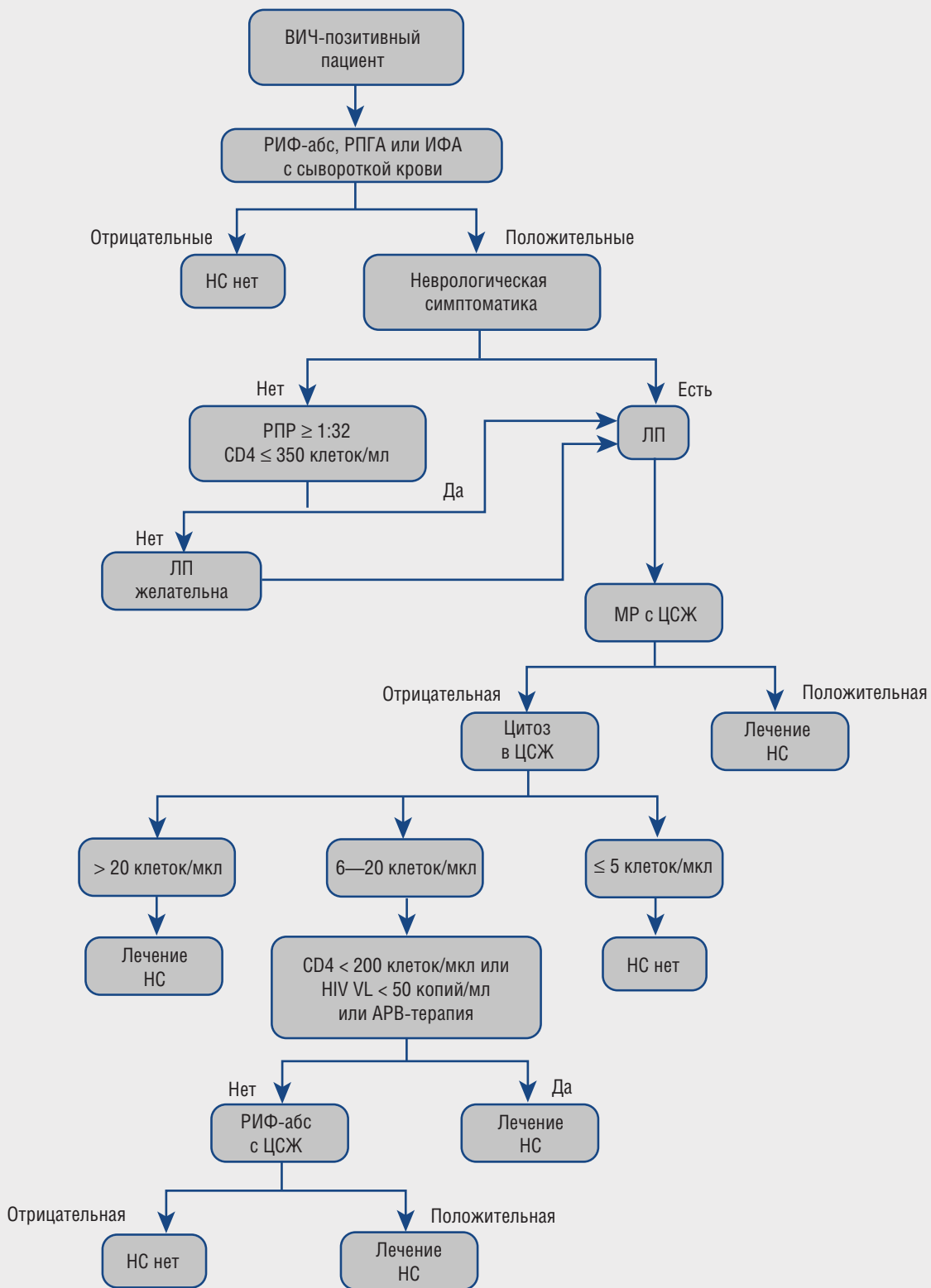


Рис. 2. Алгоритм диагностики НС у ВИЧ-инфицированного пациента (по С. Марга [62])

что и лечение неинфицированных. Показано, что у ВИЧ-положительных пациентов, получающих комбинированную АРВ-терапию, течение сифилиса не отличается от такового у ВИЧ-негативных [52, 53]. Но при этом имеются данные, что 10—18% ВИЧ-положительных больных с манифестными специфическими поражениями ЦНС, органов зрения и слуха в прошлом получали лечение ББП в «адекватных» дозах по поводу ранних форм сифилиса, т. е. у них рекомендованные схемы лечения оказались неэффективными [6, 54]. Недостаточно изучен вопрос об эффективности антибиотиков резерва (доксациклина, цефтриаксона) при лечении ВИЧ-инфицированных больных сифилисом с переносимостью пенициллина [55].

Для лечения ВИЧ-положительных больных с НС зарубежные эксперты рекомендуют использовать следующие схемы терапии, предположительно позволяющие обеспечить трепонемацидную концентрацию антибиотика в ЦСЖ и элиминацию *T. pallidum*.

1. Предпочтительный метод лечения: водорастворимый пенициллин по 3 000 000—4 000 000 ЕД каждые 4 ч внутривенно струйно или капельно (в сутки — 18 000 000—24 000 000 ЕД), курс лечения — 10—14 дней [39, 55].

Альтернативные методы:

2. Прокаин пенициллин 1 200 000—2 400 000 ЕД в сутки внутримышечно в сочетании с пробенецидом по 500 мг per os 4 раза в сутки, курс лечения 10—14 дней [55].

3. Цефтриаксон 1—2 г в сутки внутримышечно или внутривенно в течение 10—14 дней [39, 55—58].

4. Амоксициллин 3 г per os 2 раза в сутки в сочетании с пробенецидом по 500 мг per os 2 раза в сутки, курс лечения 10—14 дней [25, 59].

5. Доксациклин 200 мг per os 2 раза в сутки, курс лечения 21—28 дней [25, 60].

В связи с тем что продолжительность рекомендуемых курсов лечения НС (10—14 дней) оказывается меньше, чем длительность лечения поздних форм сифилиса (позднего скрытого и третичного), не сопровождающихся поражением нервной системы, некоторые специалисты предлагают назначать по окончании основного курса терапии 3 инъекции ББП в дозе 2 400 000 ЕД внутримышечно 1 раз в неделю [55].

Как мы видим, в представленных схемах имеются неопределенности, оставляющие на усмотрение врача выбор дозы препарата (например, непонятно, в каких случаях следует назначать водорастворимый пенициллин в суточной дозе 18 000 000 ЕД, а когда 24 000 000 ЕД?) и продолжительности курса лечения (10 или 14 дней, 21 день или 28 дней?). Никаких разъяснений на этот счет нет, и исследований, основанных на принципах доказательной медицины, насколько нам известно, не проводилось.

А между тем имеются убедительные данные, что у ВИЧ-инфицированных лиц весьма часто отмечают-

ся неудачи в лечении НС, когда после курса терапии не происходит нормализации показателей ЦСЖ [6, 14, 33, 61, 63, 64]. Показано, что терапия НС у ВИЧ-инфицированных водорастворимым пенициллином оказывается неэффективной в 23—60% случаев [8, 14, 63, 64]. Есть сомнения и в эффективности цефтриаксона [25]. С. Marra и соавт. показали, что у ВИЧ-положительных больных НС после лечения нормализация состава ликвора происходила в 2,5 раза реже, чем у ВИЧ-негативных, а в группе ВИЧ-инфицированных с низким уровнем CD4+ Т-лимфоцитов в крови (≤ 200 в 1 мкл) — в 3,7 раза реже по сравнению с теми, у кого этот показатель был > 200 в 1 мкл [61]. Эти данные подтверждают положение, что ВИЧ-индуцированная иммуносупрессия препятствует элиминации *T. pallidum* из нервной системы, и подчеркивают необходимость тщательного клинико-серологического наблюдения за ВИЧ-инфицированными пациентами, получившими лечение по поводу НС [61, 62]. Исследования ЦСЖ рекомендуется выполнять каждые 6 мес. на протяжении 2 лет или до нормализации показателей ликвора [55].

Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом предполагают в случаях специфического поражения нервной системы проведение более массивной антибиотикотерапии по сравнению с западными стандартами и отличаются определенностью формулировок. В частности, внутривенное лечение раннего НС водорастворимым пенициллином предусматривает суточную дозу препарата 24 000 000 ЕД и 20-дневную продолжительность курса. В случаях позднего НС обязательным является проведение спустя 2 нед. второго аналогичного курса терапии [40]. Лечение раннего НС цефтриаксоном также предполагает 20-дневную продолжительность курса, причем в тяжелых случаях возможно увеличение суточной дозы до 4 г [40]. Однако схема лечения цефтриаксоном поздних форм НС и методики лечения больных НС с переносимостью пенициллина и цефтриаксона требуют дальнейшей разработки.

У ВИЧ-негативных пациентов лечение НС считается адекватным, если после его проведения наблюдается обратное развитие или прекращается прогрессирование клинической симптоматики, в течение 12 мес. нормализуется плеоцитоз и постепенно негативируется МР/РПР с ЦСЖ [11]. У ВИЧ-инфицированных больных плеоцитоз, уровень белка и МР/РПР возвращаются к норме гораздо медленнее [61, 63, 64]. Уменьшение плеоцитоза в ЦСЖ — наиболее чувствительный показатель эффективности лечения НС, титр и позитивность МР снижаются медленнее [63], а для нормализации уровня белка иногда требуется до 2 лет [61]. Сохранение повышенного, но снижающегося уровня белка при нормальных величинах плеоцитоза и отрицательном результате МР/РПР не служит показанием для проведения дополнительного курса терапии.

Дополнительное лечение больных НС, независимо от их ВИЧ-статуса, следует проводить [55, 61]:

- при прогрессировании или рецидиве клинических проявлений;
- если плеоцитоз в ЦСЖ не снижается в течение 6 мес. и не нормализуется полностью на протяжении 2 лет или, вернувшись к норме, вновь увеличивается;
- если в течение 12 мес. не снижается титр или позитивность МР/РПР в ЦСЖ;
- если в течение 24 мес. не снижается уровень белка в ЦСЖ.

Заключение

В завершение обзора данных литературы об особенностях НС, протекающего на фоне ВИЧ-инфекции, можно выделить несколько наиболее значимых положений.

1. У ВИЧ-инфицированных больных ранними формами сифилиса риск возникновения специфических поражений нервной системы, органов зрения и слуха, а также вероятность неэффективности терапии,

проводимой в соответствии с рекомендованными методиками, значимо выше по сравнению с ВИЧ-негативными.

2. Развиваясь на фоне ВИЧ-индуцированной иммуносупрессии, НС нередко отличается клиническим полиморфизмом, атипичностью клинических проявлений, быстрым прогрессированием.

3. При наличии любых неврологических, зрительных, слуховых нарушений у ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо исключать НС.

4. Лечение ВИЧ-инфицированных больных НС проводят по тем же схемам, что и неинфицированных, однако эффективность альтернативных методик терапии изучена недостаточно.

5. После окончания курса лечения ВИЧ-инфицированные больные НС нуждаются в тщательном клинико-серологическом наблюдении с исследованием ЦСЖ каждые 6 мес. на протяжении 2 лет или до нормализации показателей ликвора. Нормализация состава ЦСЖ у ВИЧ-позитивных пациентов происходит медленнее, чем у ВИЧ-негативных. ■

Литература

1. Centers for Disease Control and Prevention. The national plan to eliminate syphilis from the United States. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services 1999; 1—84.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2011. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services 2012; 1—156.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51: 18—30.
4. Wilcox R.D. The challenge of neurosyphilis in HIV. HIV Clin 2009; 21 (3): 5—6.
5. Marra C.M., Maxwell C.L., Collier A.C. et al. Interpreting cerebrospinal fluid pleocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy. BMC Infect Dis 2007; 7: 37.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men — four cities, United States, January 2002—June 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 5: 625—628.
7. Zetola N.M., Klausner J.D. Syphilis and HIV infection: an update. Clin Infect Dis 2007; 44 (9): 1222—1228.
8. Ghanem K.G., Moore R.D., Rompalo A.M. et al. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. AIDS 2008; 22 (10): 1145—1151.
9. Schöfer H., Imhof M., Thoma-Greber E. et al. Active syphilis in HIV infection: a multicenter retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). Genitourin Med 1996; 72 (3): 176—181.
10. Kinghorn G.R. Infectious Diseases, 2nd Ed. Mosby: London, UK 2004, pp. 807—816.
11. Chan D.J. Syphilis and HIV: when is lumbar puncture indicated? Curr HIV Res 2005; 3 (1): 95—98.
12. Dumaresq J., Langevin S., Gagnon S. et al. Clinical prediction and diagnosis of neurosyphilis in HIV-infected patients with early syphilis. J Clin Microbiol 2013; 51 (12): 4060—4066.
13. Lukehart S.A., Hook E.W. 3rd, Baker-Zander S.A. et al. Invasion of the Central Nervous System by *Treponema pallidum*: Implications for Diagnosis and Treatment. Ann. Intern. Med 1988; 109 (11): 855—862.
14. Malone J.L., Wallace M.R., Hendrick B.B. et al. Syphilis and neurosyphilis in a human immunodeficiency virus type-1 seropositive population: evidence for frequent serologic relapse after therapy. Am J Med 1995; 99 (1): 55—63.
15. HIV infection in Russian Federation in 2013. Federal Research and Methodological Center for AIDS Prevention and Control [Official website]. Access mode: <http://www.hivruussia.org/news/index.shtml#43>. [ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2013 г. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом [официальный сайт]. Режим доступа: <http://www.hivruussia.org/news/index.shtml#43>]
16. Information bulletins. Federal Research and Methodological Center for AIDS Prevention and Control [Official website]. Access mode: <http://www.hivruussia.org/stat/bulletin.shtml>. [Информационные бюллетени. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом [официальный сайт]. Режим доступа: <http://www.hivruussia.org/stat/bulletin.shtml>]
17. Country Progress Report of the Russian Federation on the Implementation of the Declaration of Commitment on HIV/AIDS, adopted at the 26th United Nations General Assembly Special Session, June 2001. Reporting period: January 2006 — December 2007. Moscow, 2008. 51. [Национальный доклад Российской Федерации о ходе выполнения Декларации о приверженности делу борьбы с ВИЧ/СПИДом, принятой в ходе 26-й специальной сессии Генеральной Ассамблеи ООН, июнь 2001 г. Отчетный период: январь 2006 г. — декабрь 2007 г. М., 2008. 51.]
18. Bekker L.G., Beyrer C., Quinn T.C. Behavioral and biomedical combination strategies for HIV prevention. Cold Spring Harb Perspect Med 2012; 2 (8). pii: a007435.
19. Mishra S.R., Khanal V. Sexual behaviors among men who have sex with men: a quantitative cross sectional study in Kathmandu Valley, Nepal. HIV AIDS (Auckl) 2013; 5: 81—88.
20. Kubanova A.A., Melekhina L.E., Kubanov A.A., Bogdanova E.V. Resources and activities of dermatovenerological medical organizations in Russian Federation in 2013. Vestn Dermatol Venerol 2014; 3: 16—36. [Кубанова А.А., Мелехина Л.Е., Кубанов А.А., Богданова Е.В. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля в Российской Федерации в 2013 году. Vestn dermatol venerol, 2014; (3): 16—36.]
21. Resources and activities of dermatovenerological medical organizations. Incidence of sexually transmitted infections, communicable and non-communicable skin diseases (statistical data). Moscow, 2014; 237. [Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи (статистические материалы). М., 2014; 237.]
22. Mohr J.A., Griffiths W., Jackson R. et al. Neurosyphilis and penicillin levels in cerebrospinal fluid. JAMA 1976; 236 (19): 2208—2209.
23. Dunlop E.M., Al-Egaily S.S., Houang E.T. Penicillin levels in blood and CSF achieved by treatment of syphilis. JAMA 1979; 241 (23): 2538—2540.
24. Polinikorn N., Witonpanich R., Vorachit M. et al. Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid after different treatment regimens for syphilis. Br J Vener Dis 1980; 56 (6): 363—367.
25. Tramont E.C. *Treponema pallidum* (Syphilis). In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases (7th ed). Churchill Livingstone: Philadelphia, PA 2009; 3035—3053.

26. Tramont E.C. Persistence of *Treponema pallidum* following penicillin G therapy — report of two cases. JAMA 1976; 236 (19): 2206—2207.
27. Greene B.M., Miller N.R., Bynum T.E. Failure of penicillin G benzathine in the treatment of neurosyphilis. Arch Intern Med 1980; 140 (8): 1117—1118.
28. Johns D.R., Tierney M., Felsenstein D. Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1987; 316 (25): 1569—1572.
29. Berry C.D., Hooton T.M., Collier A.C. et al. Neurological relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in a patient with HIV infection. N Engl J Med 1987; 316 (25): 1587—1589.
30. Musher D.M. Syphilis, neurosyphilis, penicillin, and AIDS. J Infect Dis 1991; 163 (6): 1201—1216.
31. Taylor M.M., Aynalem G., Olea L.M. et al. A consequence of the syphilis epidemic among men who have sex with men (MSM): neurosyphilis in Los Angeles, 2001—2004. Sex Transm Dis 2008; 35 (5): 430—434.
32. Singh A.E., Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. Clin Microbiol Rev 1999; 12 (2): 187—209.
33. Ghanem K.G., Moore R.D., Rompalo A.M. et al. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. Clin Infect Dis 2009; 48 (6): 816—821.
34. Marra C.M., Maxwell C.L., Smith S.L. et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. J Infect Dis 2004; 189 (3): 369—376.
35. Polisel R., Vidal J.E., Penalva De Oliveira A.C. et al. Neurosyphilis in HIV-infected patients: clinical manifestations, serum venereal disease research laboratory titers, and associated factors to symptomatic neurosyphilis. Sex Transm Dis 2008; 35 (5): 425—429.
36. Sparling P.F., Swartz M.N., Musher D.M., Healy B.P. Clinical Manifestations of Syphilis. In: Holmes K.K., Sparling P.F., Stamm W.E., Piot P., Wasserheit J., Corey L., Cohen M.S., Watts D.H. (eds). Sexually Transmitted Diseases (4th ed). McGraw Medical: New York City, NY 2008; 661—684.
37. STD Surveillance Case Definitions. In: Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2012. U.S. Department of Health and Human Services: Atlanta, Georgia 2014; pp. 140—147.
38. Sparling P.F. Diagnosis of Neurosyphilis: New Tools. Sex Transm Dis 2010; 37 (5): 288—289.
39. Janier M., Hegyi V., Dupin N. et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; Oct 27. doi: 10.1111/jdv.12734. [Epub ahead of print].
40. Federal guidelines for the management of patients with syphilis. Moscow, 2013; 40. [Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом. М, 2013; 40.]
41. Castro R., Prieto E.S., da Luz Martins Pereira F. Nontreponemal tests in the diagnosis of neurosyphilis: an evaluation of the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) and the Rapid Plasma Reagin (RPR) tests. J Clin Lab Anal 2008; 22 (4): 257—261.
42. Eaton M. Syphilis and HIV: Old and New Foes Aligned Against Us. Curr Infect Dis Rep 2009; 11 (2): 157—162.
43. Hart G. Syphilis tests in diagnostic and therapeutic decision making. Ann Intern Med 1986; 104 (3): 368—376.
44. Prange H.W., Moskophidis M., Schipper H.J., Müller F. Relationship between neurological features and intrathecal synthesis of IgG antibodies to *Treponema pallidum* in untreated and treated human neurosyphilis. J Neurol 1983; 230 (4): 241—252.
45. MacLean S., Luger A. Finding neurosyphilis without the Venereal Disease Research Laboratory Test. Sex Transm Dis 1996; 23 (5): 392—394.
46. Davis L.E., Schmitt J.W. Clinical significance of cerebrospinal fluid tests for neurosyphilis. Ann Neurol 1989; 25 (1): 50—55.
47. van Eijk R.V.W., Wolters E.Ch., Tutuarima J.A. et al. Effect of early and late syphilis on central nervous system: cerebrospinal fluid changes and neurological deficit. Genitourin Med 1987; 63 (2): 77—82.
48. Marra C.M., Tantal L.C., Maxwell C.L. et al. Alternative cerebrospinal fluid tests to diagnose neurosyphilis in HIV-infected individuals. Neurology 2004; 63 (1): 85—88.
49. Marshall D.W., Brey R.L., Cahill W.T. et al. Spectrum of cerebrospinal fluid findings in various stages of human immunodeficiency virus infection. Arch Neurol 1988; 45 (9): 954—958.
50. Libois A., De Wit S., Poll B. et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. Sex Transm Dis 2007; 34 (3): 141—144.
51. Wang Y.J., Chi C.Y., Chou C.H. et al. Syphilis and neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected patients: a retrospective study at a teaching hospital in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2012; 45 (5): 337—342.
52. Farhi D., Benhaddou N., Grange P. et al. Clinical and serologic baseline and follow-up features of syphilis according to HIV status in the post-HAART era. Medicine 2009; 88 (6): 331—340.
53. Rompalo A.M., Joesoef M.R., O'Donnell J.A. et al. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender: results of the syphilis and HIV study. Sex Transm Dis 2001; 28 (3): 158—165.
54. Walter T., Lebouche B., Maiher P. et al. Symptomatic relapse of neurologic syphilis after benzathine penicillin G therapy for primary or secondary syphilis in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2006; 44 (1): 787—790.
55. Workowski K.A., Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recommendations and Reports 2010; 59 (RR-12).
56. Marra C.M., Boutin P., McArthur J.C. et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. Clin Infect Dis 2000; 30 (3): 540—544.
57. Dowell M.E., Ross P.G., Musler D.M. et al. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with HIV. Am J Med 1992; 93 (5): 481—488.
58. Marra C.M., Boutin P., McArthur J.C. et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. Clin Infect Dis 2000; 30 (3): 540—544.
59. Morrison E., Harrison S., Tramont E.C. Oral amoxicillin, an alternative treatment of neurosyphilis. Genitourin Med 1985; 61 (6): 359—362.
60. Yim C.W., Flynn N.M., Fitzgerald F.T. Penetration of oral doxycycline into the cerebrospinal fluid of patients with latent or neurosyphilis. Antimicrob Agents Chemother 1985; 28 (2): 347—348.
61. Marra C.M., Maxwell C.L., Tantal L. et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? Clin Infect Dis 2004; 38: 1001—1006.
62. Marra C.M. Neurosyphilis. In: Scheld W.M., Whitley R.J., Marra C.M. (eds) Infectious Diseases of central Nervous System. Wolters Kluwer Health: Philadelphia, PA 2014; chapter 38.
63. Gordon S.M., Eaton M.E., George R. et al. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1994; 331 (22): 1469—1473.
64. Marra C.M., Longstreth W.T. Jr., Maxwell C.L., Lukehart S.A. Resolution of serum and cerebrospinal fluid abnormalities after treatment of neurosyphilis: influence of concomitant human immunodeficiency virus infection. Sex Transm Dis 1996; 23 (3): 184—189.

об авторах: ▶

Т.В. Красносельских — д.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

Е.В. Соколовский — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье