

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16940>

EDN: lujykk

Результаты лечения сифилиса у пациентов с коинфекцией ВИЧ: ретроспективное исследование

© Красносельских Т.В.^{1*}, Швед О.В.^{1,2}, Манашева Е.Б.¹, Данилюк М.И.¹, Чирская М.А.², Виноградова Т.Н.², Соколовский Е.В.¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Эффективность методик антибиотикотерапии, применяемых для лечения сифилиса, у ВИЧ-позитивных пациентов изучена недостаточно. У пациентов с коинфекцией негативизация нетрепонемных тестов после терапии сифилиса нередко происходит с задержкой, однако данные о причинах замедления серологического ответа ограничены и противоречивы.

Цель исследования. Оценка частоты неудач в терапии сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией и установление факторов, влияющих на формирование серологической резистентности (СР).

Методы. Проведен ретроспективный анализ данных клинического, серологического, ликворологического и иммунологического обследования 280 ВИЧ-позитивных пациентов с сифилисом, состоявших на диспансерном учете в Санкт-Петербургском Центре СПИД и инфекционных заболеваний.

Результаты. Неудачи терапии сифилиса у пациентов с коинфекцией наблюдались в 44,1% случаев. Риск СР был выше у женщин ($p = 0,002$), пациентов старшего возраста ($p = 0,006$), с более продвинутой стадией ВИЧ-инфекции ($p = 0,017$) и зависел от продолжительности заболевания сифилисом до начала лечения ($p < 0,001$). СР чаще развивалась после терапии скрытого ($p = 0,001$) и позднего ($p < 0,001$) сифилиса, нейросифилиса ($p = 0,014$), случаев реинфекции ($p = 0,027$). Отсутствие положительной динамики микропреципитации с сывороткой (РМПс) преимущественно наблюдалось при нарушении рекомендованных методик лечения и назначении терапии, недостаточной для соответствующей стадии и формы сифилиса ($p = 0,012$). Уровень CD4+ Т-лимфоцитов < 350 клеток/мкл повышал риск развития СР в 2,1 раза ($p = 0,008$). Развитие СР не было взаимосвязано с получением антиретровирусной терапии, уровнем РНК ВИЧ (вирусной нагрузкой) и титром РМПс до лечения. Назначение избыточных доз антибиотиков на этапе первичного лечения и дополнительной терапии в период клинико-серологического наблюдения не оказывало положительного влияния на серологический ответ.

Заключение. Ввиду высокой частоты неудач в терапии сифилиса ВИЧ-инфицированные пациенты нуждаются в тщательном выборе методики первичного лечения, а также регулярном и пролонгированном клинико-серологическом наблюдении по его окончании.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; серодиагностика сифилиса; серологические реакции; исход лечения; неудача терапии

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Красносельских Т.В., Швед О.В., Манашева Е.Б., Данилюк М.И., Чирская М.А., Виноградова Т.Н., Соколовский Е.В. Результаты лечения сифилиса у пациентов с коинфекцией ВИЧ: ретроспективное исследование. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(6):XX–XX.

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16940> EDN: lujykk



DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16940>

EDN: Iujykk

Syphilis treatment outcomes in HIV-coinfected patients: a retrospective study

© Tatiana V. Krasnoselskikh^{1*}, Oleg V. Shved^{1,2}, Elizaveta B. Manasheva¹, Malvina I. Danilyuk¹, Maria A. Chirskaya², Tatiana N. Vinogradova², Evgeny V. Sokolovskiy¹

¹First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

²Saint Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

Background. The efficacy of antibiotic therapies used to treat syphilis in HIV-positive patients has not been sufficiently studied. In patients with coinfection, seronegativization of non-treponemal tests after syphilis therapy is often delayed, however, data on the reasons for the delayed serological response are limited and contradictory.

Aim. To assess the frequency of syphilis treatment failure in HIV-positive patients and to identify factors affecting the development of serological resistance (SR).

Methods. A post-hoc analysis of clinical, serological, liquorological and immunological data of 280 HIV-positive patients with syphilis who were under follow-up at St. Petersburg AIDS and Infectious Diseases Center has been conducted.

Results. Syphilis treatment failure was observed in 44.1 % of patients with coinfection. The risk of SR was higher in women ($p = 0.002$), in elder patients ($p = 0.006$), in those with a more advanced HIV infection ($p = 0.017$) and depended on the duration of syphilis before the treatment initiation ($p < 0.001$). SR occurred more commonly after therapy for latent ($p = 0.001$), late syphilis ($p < 0.001$), neurosyphilis ($p = 0.014$), and reinfections ($p = 0.027$). The lack of positive dynamics in microprecipitation reaction (MPR) with serum was mainly observed when the recommended treatment methods were not adhered to and when the therapy prescribed was insufficient for the relevant stage and form of syphilis ($p = 0.012$). The CD4+ T-lymphocyte count $< 350/\mu\text{L}$ increased the risk of SR 2.1-fold ($p = 0.008$). The occurrence of SR was not associated with ART, HIV RNA level (viral load), or pre-treatment MPR titer. Excessive doses of antibiotics during the initial treatment and additional therapy during the period of clinical and serological observation did not have a positive effect on the serological response.

Conclusion. Due to the high frequency of syphilis treatment failure, HIV-infected patients require a careful choice of the initial treatment regimen combined with regular and prolonged clinical and serological follow-up.

Keywords: HIV infection; syphilis serodiagnosis; serologic tests; treatment outcome; treatment failure

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source: the work was done through funding at the place of work of the authors.

For citation: Krasnoselskikh TV, Shved OV, Manasheva EB, Danilyuk MI, Chirskaya MA, Vinogradova TN, Sokolovskiy EV. Syphilis treatment outcomes in HIV-coinfected patients: a retrospective study. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(6):XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16940> EDN: Iujykk



■ Обоснование

Лечение сифилиса, протекающего на фоне ВИЧ-инфекции, остается одной из проблемных областей сифилидологии, так как действующие клинические рекомендации не дают ответа на некоторые практические вопросы. Лаконично написанный раздел рекомендаций, посвященный ведению больных сифилисом с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, содержит два основополагающих утверждения. Во-первых, поступируется, что лечение ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом должно проводиться по тем же схемам, что и ВИЧ-негативных [1]. При этом оговаривается, что эффективность применяемых методик антибиотикотерапии у ВИЧ-позитивных лиц изучена недостаточно и требует дальнейших исследований. Во-вторых, подчеркивается, что у пациентов с коинфекцией нередко происходит задержка негативации нетрепонемных тестов (НТТ) после проведения специфического лечения, однако в этой связи не предлагается коррекции сроков клинико-серологического наблюдения (КСН) за подобными пациентами [1].

В отечественной литературе практически отсутствуют публикации, посвященные оценке влияния ВИЧ-инфекции на результаты терапии сифилиса. Мы располагаем весьма ограниченными сведениями о временных закономерностях снижения титров НТТ после первичного лечения и о частоте формирования СР у пациентов с коинфекцией. Данные зарубежных исследований на этот счет крайне противоречивы. Согласно одним источникам, ВИЧ-позитивный статус снижает вероятность негативации НТТ [2, 3], согласно другим — он никак не влияет на исход лечения [4–9]. Столь же неоднозначны данные о том, какказываются на результате терапии сифилиса стадия ВИЧ-инфекции, антиретровирусная терапия (АРВТ), уровень РНК ВИЧ, CD4+ Т-лимфоцитов, а также демографические, клинические, серологические и иные факторы. Кроме того, недостаточно разработаны оптимальные методики дополнительной антибиотикотерапии сифилиса, назначаемой ВИЧ-позитивным пациентам с СР, неясна эффективность последней [10].

В связи с этим **цель нашего исследования** — оценка частоты неудач терапии сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией и установление факторов, влияющих на результаты лечения и формирование серологической резистентности.

Методы

Дизайн исследования

Было проведено ретроспективное когортное неинтенционное исследование, объектом которого являлись пациенты с сифилисом, протекавшим на фоне ВИЧ-инфекции, получившие специфическую терапию и состоявшие под КСН в Санкт-Петербургском Центре СПИД и инфекционных заболеваний.

Критерии соответствия

В исследовании приняли участие 280 пациентов с коинфекцией, удовлетворявших следующим критериям включения:

- наличие ВИЧ-инфекции подтверждено методом иммунного блота;
- наличие сифилиса подтверждено результатами нетрепонемных и трепонемных серологических тестов;

■ проведен основной (первичный) курс специфической терапии сифилиса и доступны сведения о методике и качестве лечения.

Условия проведения

Исследование было выполнено на базе кафедры дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России и СПб ГБУЗ «Центр СПИД и инфекционных заболеваний».

Продолжительность исследования

Сбор данных проводили с мая 2018 по ноябрь 2023 г.

Описание медицинского вмешательства

Из медицинской документации пациентов с коинфекцией была произведена выборка следующих данных: качественные и количественные результаты серологических тестов на сифилис, уровни РНК ВИЧ (вирусная нагрузка) и показатели иммунограмм пациентов, информация о методиках и качестве первичного и дополнительного лечения. Перечисленные лабораторные показатели анализировали до начала специфической терапии и в динамике после ее окончания.

В числе серологических тестов на сифилис оценивали результаты РМПс с определением титра антител, иммуноферментного анализа (ИФАс) с количественным (по коэффициенту позитивности (КП)) суммарным и раздельным определением специфических IgM и IgG, а также качественный результат реакции пассивной гемагглютинации (РПГАс).

При оценке цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) анализировали три основных индикатора поражения нервной системы при сифилисе — уровни цитоза, белка и результаты реакции микропреципитации (РМПл) в качественном варианте постановки. Также оценивали КП в тесте иммуноферментного анализа с ликвором (ИФАл) с суммарным и раздельным определением иммуноглобулинов М и G и качественные результаты реакции пассивной гемагглютинации с ЦСЖ (РПГАл).

Среди показателей иммунограмм принимали во внимание уровень CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов и соотношение CD4+/CD8+, а также оценивали вирусную нагрузку (уровень РНК ВИЧ).

Исходы исследования

Основной исход исследования. Оценка результатов лечения сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Результаты терапии сифилиса классифицировали в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [1] следующим образом:

- 1) излечение констатировали в случае негативации (серореверсии) РМПс по окончании специфической терапии;
- 2) серологическую резистентность — в случае стойкого сохранения положительных результатов РМПс без тенденции к снижению титра антител в течение 12 месяцев и более по окончании первичного курса специфической терапии;
- 3) замедленную негативацию (ЗН) РМПс — в случае если в течение 12 месяцев после окончания первичной терапии наблюдалось снижение степени позитивности теста (например, с 4+ до 2+) или снижение титра антител (не менее чем в 4 раза или на два разведения сыворотки, например с 1:64 до 1:16), но полной негативации РМПс не произошло;

4) серологический рецидив — в случае повторной позитивации РМПс (сероконверсии) после периода ее негативности по окончании первичной терапии либо при стойком повышении степени позитивности РМПс или титра антител (не менее чем в 4 раза) при отсутствии данных за реинфекцию;

5) реинфекцию — в случае сероконверсии РМПс после периода негативности по завершении первичной терапии либо при стойком повышении степени позитивности РМПс или титра антител (не менее чем в 4 раза) при наличии нового источника заражения.

Дополнительные исходы исследования. Оценка чувствительности РМПс и трепонемных серологических тестов у ВИЧ-инфицированных пациентов; оценка динамики титров РМПс и КП IgM + IgG — ИФАс после первичного лечения; анализ основных ликворологических индикаторов нейросифилиса (НС) до и после первичного лечения; сравнительная оценка эффективности различных антибиотиков, применяющихся для лечения сифилиса; оценка частоты отклонений от рекомендованных схем первичной специфической терапии, которые могли привести к отсутствию негативизации РМПс после лечения; оценка факторов, оказывающих влияние на успешность терапии сифилиса у пациентов с коинфекцией (демографические факторы, клинико-эпидемиологические особенности сифилиса, стадия ВИЧ, наличие АРВТ); оценка эффективности дополнительного лечения при СР; анализ взаимосвязи между исходом терапии сифилиса и уровнем РНК ВИЧ, а также показателями иммунограмм пациентов до лечения и в динамике после лечения.

Анализ в подгруппах

Критерии формирования подгрупп, в которых проводили анализ результатов исследования: пол; возраст; клиническая форма сифилиса; наличие специфического поражения нервной системы и/или органа зрения; стадия ВИЧ-инфекции; получение АРВТ; антибиотик, использованный для первичного лечения; качество первичного лечения; титр РМПс до лечения и спустя 12 и 24 месяца после лечения; КП IgM + IgG-ИФАс до лечения и спустя 12 и 24 месяца после лечения; уровень РНК ВИЧ; уровень CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов и значение индекса CD4+/CD8+ до лечения и спустя 12 и 24 месяца после лечения.

Методы регистрации исходов

Данные в закодированной форме вносили сначала в индивидуальные карты пациентов, а затем в специально разработанную электронную базу для статистической обработки. Карты не содержали идентифицирующей участников исследования информации, были снабжены уникальными номерами.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был рассмотрен на заседании № 219 локального этического комитета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова 29 января 2018 г. Принято решение одобрить проведение исследования, признать его соответствующим этическим нормам, принципам защиты прав и благополучия участников исследования.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Обработку полученных данных проводили с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v. 21 (IBM, США). Применили общеупотребительные методы параметрической и непараметрической статистики. Значимость различий между группами оценивали с помощью χ^2 -критерия Пирсона, U-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни, коэффициентов корреляции r Пирсона, r Спирмена и t Кендалла. Для анализа влияния различных факторов на успех лечения сифилиса использовали метод пошаговой логистической регрессии. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 257 мужчин (91,8%) и 23 женщин (8,2%) с сочетанием сифилиса и ВИЧ-инфекции, состоявших под наблюдением в Санкт-Петербургском Центре СПИД и инфекционных заболеваний. Возраст участников исследования варьировал от 19 до 71 года, медианный возраст — 34 года. Среди мужчин 67,7% вступали в половины контакты с мужчинами.

У 55,5% участников исследования была диагностирована стадия 4А ВИЧ-инфекции; у 6,0% — 4Б; у 9,6% — 4В; у 25,3% — стадия 3; у 3,6% — стадия 2. Таким образом, у 71,1% пациентов была выявлена стадия 4 ВИЧ-инфекции (стадия вторичных заболеваний), среди них АРВТ в момент выявления сифилиса получали 48,0%, а в группе в целом — 58,9%. В период КСН охват представителей исследуемой группы АРВТ составил уже 81,3%. Такое различие было обусловлено принятым в инфектологии подходом к назначению АРВТ: ее инициируют всегда по завершении основного курса лечения инфекционно-воспалительных заболеваний во избежание обострения последних на фоне восстановления иммунной системы.

Стадии и клинические формы сифилиса, диагностированные у участников исследования, отражены в табл. 1. У 29,0% пациентов заболевание сифилисом

Таблица 1. Клинические формы сифилиса у пациентов исследуемой группы
Table 1. Clinical forms of syphilis in patients of the study group

Диагноз	Доля пациентов, %
Сифилис первичный	2,8
Сифилис вторичный	30,4
Сифилис скрытый ранний	13,9
Сифилис скрытый поздний и неуточненный	15,4
Ранний нейросифилис, офтальмосифилис	31,1
Поздний нейросифилис	6,1
Поздний висцеральный сифилис (кардиоваскулярный)	0,3

Таблица 2. Продолжительность сифилиса у пациентов исследуемой группы
Table 2. Duration of syphilis in patients of the study group

Продолжительность заболевания	Доля пациентов, %
Менее 6 месяцев	29,6
От 6 до 12 месяцев	11,9
От 12 до 18 месяцев	6,1
От 18 до 24 месяцев	6,1
Более 24 месяцев	5,8
Не установлена	40,5

являлось повторным заражением. Сведения о продолжительности заболевания сифилисом на момент установления диагноза представлены в табл. 2.

Основные результаты исследования

Результаты серологического обследования пациентов до начала лечения сифилиса. РМПс была положительной у 95,6% участников исследования, причем в 90,5% случаев был зарегистрирован ее резкоположительный результат. При этом у 51,2% пациентов отмечены высокие титры антител — 1:32 и выше ($Q_1 = 1:8$; $Q_2 = 1:32$; $Q_3 = 1:64$). Титр РМПс оказался значимо выше: у мужчин, имевших сексуальные контакты с мужчинами, по сравнению с гетеросексуальными мужчинами ($p = 0,034$); при манифестном сифилисе — по сравнению со скрытым ($p < 0,001$); при ранних формах сифилиса — по сравнению с поздними ($p < 0,001$); у пациентов с нейросифилисом — по сравнению с теми, у кого не было специфического поражения нервной системы ($p = 0,004$). Титр антител в РМПс отрицательно коррелировал с длительностью заболевания сифилисом ($r = -0,130$; $p = 0,037$). У 4,4% пациентов с ложноотрицательной РМПс все трепонемные серологические тесты были положительными. Статистически значимой взаимосвязи между ложноотрицательным результатом РМПс и стадией ВИЧ-инфекции, а также получением АРВТ обнаружить не удалось.

Результат IgM + IgG-ИФАс оказался положительным в 99,6% случаев, выявлен лишь один отрицательный результат теста у пациента с первичным сифилисом. КП IgM + IgG-ИФАс варьировал от 1,22 до 53,79 ($Q_1 = 20,13$; $Q_2 = 24,72$; $Q_3 = 34,41$) и коррелировал с титром РМПс ($r = 0,259$; $p < 0,001$), но не зависел от длительности сифилиса и стадии ВИЧ-инфекции.

IgM методом ИФАс были обнаружены лишь у 61,8% обследованных, их наличие было взаимосвязано с более высоким титром РМПс ($p < 0,001$). Пациенты, у которых IgM отсутствовали, были старше ($p = 0,021$), имели более продвинутую стадию ВИЧ-инфекции ($p = 0,009$), латентный ($p < 0,001$) и поздний ($p < 0,001$) сифилис. У пациентов с реинфекцией отрицательный результат IgM-ИФАс отмечали чаще, чем у пациентов, впервые болевших сифилисом ($p < 0,001$), а КП IgM-положительных сывороток при реинфекциии был значимо ниже ($p = 0,003$). КП IgM-ИФАс не был взаимосвязан с длительностью и клинической формой сифилиса, стадией ВИЧ-инфекции, а также получением АРВТ.

Положительный результат IgG-ИФАс был зарегистрирован у 98,3% обследованных. КП IgG-ИФАс ока-

зался значимо выше у мужчин ($p = 0,007$), у пациентов с ранними формами сифилиса по сравнению с больными поздним сифилисом ($p = 0,045$), у пациентов с офтальмосифилисом по сравнению с теми, у кого не было специфического поражения органа зрения ($p = 0,020$). Была обнаружена корреляция между КП IgG-ИФАс и титром РМПс ($r = 0,259$; $p < 0,001$), однако не отмечено взаимосвязи между КП IgM-ИФАс и КП IgG-ИФАс. Также не наблюдалось взаимосвязи между КП IgG-ИФАс и продолжительностью заболевания сифилисом, стадией ВИЧ-инфекции и получением АРВТ.

Чувствительность РПГАс у ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом составила 99,1%. В 92,2% случаев результат РПГАс был резкоположительным (4+), у 5,5% пациентов — положительным (3+) и у 1,4% — слабоположительным (2+). Количественной оценки результатов РПГАс не проводили.

Результаты исследования ЦСЖ до начала специфической терапии. Исследование ЦСЖ до начала первичного лечения было выполнено у 61,8% пациентов с коинфекцией. Цитоз более 5 кл/мкл был обнаружен у 48,6% представителей группы в целом и у 84,0% пациентов, которым был установлен диагноз «нейросифилис». Уровень белка более 0,45 г/л был выявлен у 50,3% пациентов группы в целом и у 79,0% больных НС.

Положительный результат РМПл был обнаружен у 5,8% участников, которым было выполнено исследование ЦСЖ, на этом основании у них всех было подтверждено наличие сифилитического поражения нервной системы. В 60,0% случаев результаты РМПл были резкоположительными (4+) и в 40,0% — слабоположительными (2+).

Раздельное определение IgM и IgG в ЦСЖ методом ИФА было выполнено у 93,6% пациентов. Результат IgM-ИФАл был положительным у 20,0% обследованных, IgG-ИФАл — у 80,6%.

Результат РПГА в ЦСЖ был определен у 89,6% участников, которым была выполнена люмбальная пункция, при этом он оказался положительным в 89,0% исследованных образцов. В 54,2% случаев результат теста был резкоположительным (4+), в 13,5% — положительным (3+) и в 21,3% — слабоположительным (2+).

Результаты определения уровня РНК ВИЧ и иммунологического обследования до начала лечения сифилиса (табл. 3). Уровень РНК ВИЧ ожидаемо был значимо выше у участников исследования, не получавших АРВТ ($p < 0,001$). Он оказался взаимосвязанным с длительностью заболевания сифилисом ($r = 0,353$; $p < 0,001$). Последний факт, вероятно, можно объяснить недостаточно внимательным отношением пациентов к своему здоровью, что способствует позднему началу АРВТ и запоздалому выявлению сифилиса.

Количество CD3+ Т-лимфоцитов было значимо ниже у женщин ($p = 0,006$), не зависело от наличия АРВТ, но коррелировало со стадией ВИЧ-инфекции ($r = -0,196$; $p = 0,004$).

Уровень CD4+ Т-лимфоцитов также был значимо ниже у женщин ($p = 0,031$), у гетеросексуальных мужчин по сравнению с мужчинами, имевшими сексуальные контакты с мужчинами ($p = 0,016$), коррелировал с длительностью заболевания сифилисом ($r = -0,138$; $p = 0,036$), стадией ВИЧ-инфекции ($r = -0,310$; $p < 0,001$) и уровнем РНК ВИЧ ($r = -0,306$; $p < 0,001$), но не был взаимосвязан с получением пациентом АРВТ.

Таблица 3. Показатели РНК ВИЧ и иммунограмм пациентов с ВИЧ-инфекцией до первичного лечения сифилиса и спустя 12 и 24 месяца после его окончания
Table 3. HIV RNA levels and immunogram indicators in HIV-infected patients before the initial syphilis treatment and 12 and 24 months after its completion

Показатель	До лечения	Через 12 месяцев	Через 24 месяцев	Значимость различий, месяцы		
				0-12	12-24	0-24
Число копий РНК ВИЧ в 1 мл крови	Min	0	0	0		
	Max	3792189	647567	139603		
	Q_1	0	0	0	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	Q_2	2972	19	0		$p = 0,011$
CD3+, число в 1 мкл крови	Q_3	61536	85	39		
	Min	385	244	512		
	Max	5375	4345	5641		
	Q_1	1268	1316	1298	$p = 0,986$	$p = 0,329$
CD4+, число в 1 мкл крови	Q_2	1600	1672	1692		$p = 0,436$
	Q_3	2281	2073	2197		
	Min	0	2	98		
	Max	2041	1612	2074		
CD8+, число в 1 мкл крови	Q_1	292	384	440	$p < 0,001$	$p = 0,002$
	Q_2	450	545	603		$p < 0,001$
	Q_3	633	735	770		
	Min	320	186	368		
Индекс CD4+/CD8+	Max	3707	3299	4565		
	Q_1	794	795	687	$p = 0,020$	$p = 0,706$
	Q_2	1098	1045	994		$p = 0,027$
	Q_3	1588	1382	1335		
	Min	0,02	0,06	0,09		
	Max	1,67	2,10	1,88		
	Q_1	0,270	0,340	0,410	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	Q_2	0,435	0,545	0,660		$p < 0,001$
	Q_3	0,625	0,778	0,840		

Количество CD8+ Т-лимфоцитов было значимо выше у пациентов с нейросифилисом ($p = 0,005$), коррелировало с возрастом ($r = 0,159$; $p = 0,031$), уровнем РНК ВИЧ ($r = 0,168$; $p = 0,025$), числом CD3+ Т-лимфоцитов ($r = 0,920$; $p < 0,001$) и CD4+ Т-лимфоцитов ($r = 0,287$; $p < 0,001$). Уровень CD8+ Т-лимфоцитов не зависел от получения пациентом АРВТ.

Индекс CD4+/CD8+ был значимо более низким у женщин ($p = 0,020$), у пациентов с нейросифилисом ($p = 0,008$), более высоким — у получавших АРВТ ($p = 0,039$), коррелировал с длительностью заболевания сифилисом ($r = -0,179$; $p = 0,015$), стадией ВИЧ-инфекции ($r = -0,344$; $p = 0,011$) и уровнем РНК ВИЧ ($r = -0,446$; $p < 0,001$).

Особенности первичного и дополнительного лечения пациентов. На рис. 1 представлена информация о частоте применения различных антибиотиков на этапе

первичного лечения. До начала терапии анамнестические сведения о непереносимости препаратов пенициллинового ряда имелись у 7,2% участников исследования, цефтриаксона — у 1,1%, доксициклина — у 0,4%. У 9,5% пациентов в процессе первичного лечения сифилиса была произведена замена первоначально назначенного антибиотика: в 56% случаев — по причине возникшей непереносимости препарата и в 44% — ввиду низкой комплаентности пациентов или без объяснения причин. Непереносимость натриевой соли бензилпенициллина в ходе первичного лечения проявилась у 2,7% пациентов группы, цефтриаксона — у 2,3% и новокаиновой соли бензилпенициллина — у 0,4%.

Оценка соответствия схем терапии, использованных при первичном лечении пациентов, Федеральным клиническим рекомендациям [1] показала, что лишь в 32,5% случаев назначенное лечение было адекватно



стадии и клинической форме сифилиса, в 24,4% случаев было недостаточным, что могло привести к персистенции бледных трепонем и отсутствию негативации РМПс, а в 43,1% случаев было избыточным.

Дополнительное лечение получили 44,1% пациентов, у которых спустя 12 месяцев КСН была констатирована СР, 37,1% пациентов с ЗН РМПс, а также 50,0% пациентов с серологическими рецидивами. На [рис. 2](#) показаны препараты, использовавшиеся для дополнительного лечения. Дополнительное лечение, проведенное участникам исследования, осуществляли в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями в 50,9% случаев [1].

Интересно, что среди участников исследования, не получавших дополнительное лечение, негативация РМПс произошла в 43,2% случаев, а у получавших — только в 12,2% ($p < 0,001$). Среди пациентов, у которых на 12 месяце наблюдения была диагностирована СР, негативация РМПс произошла в 36,8%, если они не лечились дополнительно, и в 6,7% — если получали дополнительное лечение ($p = 0,046$). Аналогичная картина наблюдалась и у пациентов с ЗН: если они получали дополнительную антибиотикотерапию в период КСН, РМПс негативировалась в 15,4% случаев, а если не получали — в 45,5% ($p = 0,003$).

Динамика РМПс после окончания первичной терапии сифилиса. На [рис. 3](#) представлены данные об изменении результатов РМПс в течение 12 месяцев после окончания первичного курса специфической терапии. Негативация РМПс в положенный срок произошла лишь у 37,3% участников исследования, СР

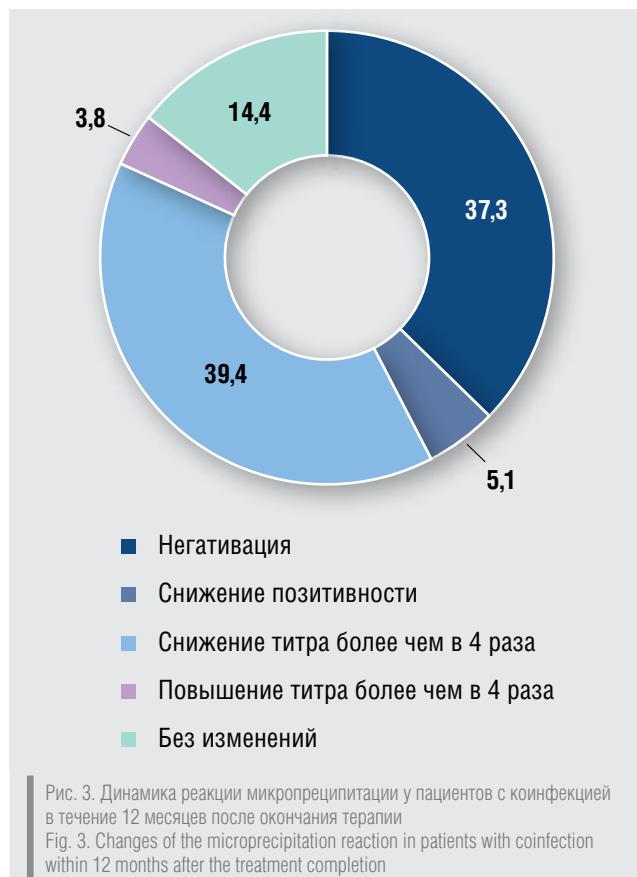


Таблица 4. Динамика реакции микропреципитации у пациентов, находившихся под клинико-серологическим наблюдением более 12 месяцев
Table 4. Dynamics of the microprecipitation reaction in patients under clinical and serological follow-up for more than 12 months

Диагноз по итогам первых 12 месяцев наблюдения	Диагноз по итогам всего периода наблюдения	Доля пациентов, %
Серологическая резистентность	Негативация РМПс	23,5
	Сохранение положительных результатов РМПс	76,5
Замедленная негативация РМПс	Негативация РМПс	34,3
	Сохранение положительных результатов РМПс	65,7
Серологический рецидив	Негативация РМПс	—
	Сохранение положительных результатов РМПс	100,0

сформировалась у 14,4%. У 44,5% пациентов спустя 12 месяцев после окончания лечения наблюдалась ЗН РМПс, которая требовала продолжения КСН в течение еще не менее 6–12 месяцев.

Среди пациентов с нарастанием титра РМПс в период КСН более чем в 4 раза по сравнению с исходным в 33,3% случаев было подтверждено повторное заражение сифилисом, а у остальных состояние расценено как серологический рецидив и неудача терапии. Серологические рецидивы произошли в сроки от 3 до 30 месяцев после окончания первичного лечения, причем в 83% случаев серологическому рецидиву не предшествовал период негативности РМПс: на фоне сохранявшейся положительной реакции внезапно более чем в 4 раза повышался титр антител.

98,0% участников исследования, у которых не произошло негативации РМПс в течение первых 12 месяцев, оставались под КСН после указанного срока. В табл. 4 показаны финальные результаты РМПс по итогам всего периода наблюдения.

Среди 23,5% пациентов с СР, у которых негативация РМПс наблюдалась позднее 12-го месяца наблюдения, она произошла в сроки от 13 до 53 месяцев после завершения первичной терапии ($Q_1 = 23$ месяца, $Q_2 = 31$ месяц, $Q_3 = 36$ месяцев). Среди тех, у кого сохранились положительные результаты РМПс, у 34,6% было отмечено снижение степени позитивности теста или титра антител, но полной негативации не произошло. В 11,5% случаев было отмечено нарастание титра антител. У 53,9% пациентов с СР после 12-го месяца наблюдения отсутствовала какая-либо динамика РМПс.

У участников исследования, которых к концу первого года наблюдения рассматривали как пациентов с ЗН РМПс, реакция стала впоследствии отрицательной в 34,3% случаев. Это происходило в период с 13-го по 91-й месяц после окончания первичного лечения ($Q_1 = 16$ месяцев, $Q_2 = 28$ месяцев, $Q_3 = 42$ месяца). У 65,7% пациентов, у которых динамика РМПс первоначально была расценена как ЗН, в итоге сформировалась СР. Среди них снижение степени позитивности РМПс до слабой (2+) или сомнительной (1+) имело место в 10,1% случаев, нарастание титра антител наблюдалось у 11,6% пациентов и отсутствие положительной динамики титра по сравнению с 12-м месяцем наблюдения — у 78,3%.

У всех пациентов с серологическими рецидивами впоследствии сформировалась СР.

Таким образом, оценивая весь период наблюдения за участниками исследования после окончания первичного лечения, мы можем констатировать, что специфическая терапия оказалась успешной в 55,9% случаев, что выразилось в полной негативации РМПс, однако у 18,6% пациентов негативация произошла позднее 12-го месяца после окончания лечения. Сроки негативации РМПс варьировали от 1-го до 91-го месяца ($Q_1 = 6$ месяцев; $Q_2 = 13$ месяцев; $Q_3 = 25$ месяцев). У остальных 44,1% участников исследования негативации РМПс достичь не удалось, несмотря на пролонгированный период КСН. Среди пациентов, чья терапия окончилась неудачей, у 94,2% была констатирована СР и у 5,8% — серологические рецидивы.

Динамика ИФАс после окончания первичной терапии сифилиса. В течение первого года наблюдения у 52,8% пациентов КП IgM + IgG-ИФАс снизился по сравнению с КП до лечения и у 47,2% остался неизменным либо увеличился. Через 12 месяцев после окончания первичного лечения КП IgM + IgG-ИФАс варьировал от 2,22 до 52,46 ($Q_1 = 17,01$; $Q_2 = 20,38$; $Q_3 = 24,94$). У пациентов, наблюдавшихся более года, КП колебался от 1,7 до 50,93 ($Q_1 = 17,84$; $Q_2 = 21,35$; $Q_3 = 26,19$); он снизился по сравнению с 12-м месяцем в 43,1% случаев, не изменился или повысился — в 56,9% случаев. Положительная динамика КП IgM + IgG-ИФАс чаще отсутствовала у пациентов с поздними формами сифилиса ($p = 0,045$), а также у имевших более низкий уровень КП до лечения ($p < 0,001$).

В целом в течение первых 12 месяцев наблюдения тенденция к снижению КП IgM + IgG-ИФАс у пациентов была статистически значимой ($p < 0,001$), однако после 12-го месяца существенной динамики КП уже не наблюдалось. У пациентов с негативацией РМПс к 12-му месяцу наблюдения КП IgM + IgG-ИФАс был значимо ниже, чем у пациентов с СР ($p < 0,001$). Аналогичная картина отмечалась у тех, кого наблюдали более года: пациенты с негативацией РМПс имели значимо более низкий КП IgM + IgG-ИФАс ($p = 0,019$).

Среди пациентов, у которых до лечения результат IgM-ИФАс был положительным, в 45,8% случаев произошла негативация реакции. Специфические IgM перестали определяться в сроки от 1 до 56 месяцев после окончания терапии ($Q_1 = 2,00$; $Q_2 = 11,00$; $Q_3 = 19,25$). Снижение КП IgM-ИФАс произошло у 49,4% пациентов, КП не изменился у 4,8% больных.

Результаты исследования ЦСЖ после окончания первичной терапии сифилиса. Среди пациентов с нейросифилисом повторное исследование ЦСЖ в разные сроки после завершения первичного лечения было выполнено в 19,2% случаев. В динамике было отмечено значимое снижение показателя цитоза ($p < 0,001$), однако цитоз более 5 клеток/мкл сохранялся у 30,0% пациентов. Уровень белка также значительно снизился ($p = 0,038$), но оставался выше 0,45 г/л в 50,0% случаев. Негативация РМПл произошла у 94,4% тех больных, у кого она была исходно положительной. Отрицательный результат РПГАл был отмечен у 13,3% обследованных (до лечения — у 11,0%). Также наблюдалось снижение степени позитивности РПГАл ($p = 0,024$; $z = -2,257$) и снижение КП IgG-ИФАл ($p = 0,020$; $z = -2,321$).

Динамика уровня РНК ВИЧ и иммунологических показателей после окончания первичной терапии сифилиса (табл. 3). Взаимосвязь между уровнем РНК ВИЧ и титрами РМПс, а также КП IgM + IgG-ИФАс на 12-м и 24-м месяцах наблюдения обнаружено не было. Риск развития СР также не был ассоциирован с уровнем РНК ВИЧ на 12-м и 24-м месяцах наблюдения.

Пациенты с СР по сравнению с теми, у кого РМПс негативировалась к 12-му месяцу, имели значительно более низкий уровень CD4+ Т-лимфоцитов как исходно, до начала лечения ($p = 0,011$), так и к 12-му месяцу наблюдения ($p = 0,020$). У пациентов, у которых не произошло негативации РМПс спустя 24 месяца после окончания специфической терапии, индекс CD4+/CD8+ был значительно ниже по сравнению с успешно излечеными ($p = 0,012$).

При уровне CD4+ Т-лимфоцитов < 350 клеток/мкл на 12-м месяце наблюдения риск развития СР был в 2,1 раза выше ($p = 0,008$), а на 24-м месяце — в 1,8 раза выше ($p = 0,018$), чем у пациентов с большим количеством CD4+ Т-лимфоцитов.

Нежелательные явления

Исследование не сопровождалось нежелательными явлениями.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Лечение сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией сопровождается значительной частотой неудач, в первую очередь развитием СР. Среди участников нашего исследования доля пациентов, у которых не произошло негативации РМПс после лечения, составила 45,1%. В отечественной литературе практически отсутствуют публикации, в которых проводился бы детальный анализ закономерностей динамики количественных показателей серологических реакций после лечения сифилиса, а также причин и факторов, способствующих развитию СР у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Зарубежные исследования демонстрируют весьма противоречивые результаты, кроме того, их выводы не представляется возможным экстраполировать на выборку российских пациентов ввиду существенной разницы в трактовке понятий «неудача терапии сифилиса» и «серологическая резистентность», а также принципиально иных подходов к первичному и дополнительному лечению пациентов.

В рамках ретроспективного исследования нами была продемонстрирована высокая чувствительность РМПс и трепонемных серологических тестов у ВИЧ-

инфицированных пациентов до начала лечения сифилиса, проанализирована динамика количественных показателей РМПс и IgM + IgG-ИФАс после первичного и дополнительного лечения сифилиса, установлены демографические, клинико-эпидемиологические, иммунологические факторы, влияющие на результаты лечения и формирование СР.

Обсуждение основного результата исследования

Анализ результатов серологического и иммунологического обследования пациентов до начала специфической терапии сифилиса. Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали высокую чувствительность серологических реакций на сифилис у ВИЧ-инфицированных пациентов: 95,6% — РМПс; 99,6% — IgM+IgG-ИФАс; 98,3% — IgG-ИФАс и 99,1% — РПГАс. Единственным исключением являлся тест IgM-ИФАс с чувствительностью 61,8%. Ложноотрицательные результаты РМПс были обнаружены нами лишь в 4,4% случаев, что существенно меньше по сравнению с сообщениями раннего периода изучения ВИЧ-инфекции, когда исследователи наблюдали их у 10–11% ВИЧ-инфицированных больных с ранними манифестными формами сифилиса [11, 12]. Более чем у половины пациентов с ВИЧ-инфекцией (51,2%) мы наблюдали высокие титры антител — 1:32 и выше. На аналогичную ситуацию обращали внимание и другие исследователи. Так, M.N. Gourevitch и соавт. сообщили, что средний титр антител в НТТ у ВИЧ-позитивных пациентов с сифилисом составлял 1:128; у ВИЧ-негативных — 1:32 [5]. H. Schöfer и соавт. обнаружили у 6,2% ВИЧ-инфицированных больных сифилисом титр 1:512 и выше [11]. Интересной представляется подтвержденная нами взаимосвязь между наличием нейросифилиса и значимо более высокими титрами РМПс ($p = 0,004$), которую отмечали и другие авторы [13, 14]. Так, G. Cessarelli и соавт. указывают, что прогностическая точность титра экспресс-теста на реагины плазмы (РПР) $> 1:32$ в качестве индикатора нейросифилиса составляет 62%, а уровня CD4+ Т-лимфоцитов ≤ 350 клеток/мкл — 74% [13]. В связи с высоким риском вовлечения в патологический процесс нервной системы Федеральные клинические рекомендации предписывают выполнять исследование ЦСЖ всем ВИЧ-инфицированным пациентам, если титр РМП/РПР с сывороткой $\geq 1:32$, так как в этом случае риск возникновения нейросифилиса повышен в 6 раз [1]. Это требование, несомненно, должно быть отнесено не только к вновь выявленным случаям сифилиса, но и к случаям СР после проведенного лечения, особенно оно было неадекватным.

Нами была выявлена прямая взаимосвязь между титрами РМПс и КП IgM + IgG – ИФАс ($p < 0,001$), РМПс и КП IgM-ИФАс ($p < 0,001$), РМПс и КП IgG-ИФАс ($p < 0,001$), но КП IgM + IgG – ИФАс, КП IgM – ИФАс и КП IgG – ИФАс не коррелировали с продолжительностью заболевания сифилисом, стадией ВИЧ-инфекции и получением АРВТ. Интересно, что у пациентов с реинфекцией отрицательный результат IgM-ИФАс наблюдали значительно чаще, чем у пациентов, впервые болевших сифилисом ($p < 0,001$), а КП образцов, положительных в IgM-ИФАс, при реинфекциии был значительно ниже ($p = 0,003$). Значительная доля отрицательных результатов IgM-ИФАс у пациентов с ранними (29,6%) и поздними (69,2%) формами сифилиса существенно

ограничила ценность данного теста для оценки эффективности терапии.

Таким образом, результаты анализа данных серологического обследования наших пациентов на сифилис до начала лечения полностью согласуются с содержащимся в Федеральных клинических рекомендациях утверждением о том, что существующие серологические тесты с достаточной степенью надежности позволяют диагностировать сифилис у пациентов с ВИЧ-инфекцией и оценить эффективность терапии [1].

Анализ уровней РНК ВИЧ и иммунограмм пациентов до начала специфической терапии сифилиса показал, что уровень CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов не зависел от получения пациентами АРВТ, но количество CD3+ и CD4+ Т-лимфоцитов, а также индекс CD4+/CD8+ коррелировали со стадией ВИЧ-инфекции. Уровень РНК ВИЧ и индекс CD4+/CD8+ были взаимосвязаны с получением АРВТ.

Анализ результатов исследования ЦСЖ до начала специфической терапии сифилиса. Наличие цитоза > 5 клеток/мкл до начала лечения сифилиса у пациентов исследуемой группы было взаимосвязано с АРВТ: у не получавших лечение по поводу ВИЧ-инфекции плеоцитоз наблюдали в 59,8% случаев, а у получавших — в 33,8% ($p < 0,001$). Уровень цитоза коррелировал с продолжительностью заболевания сифилисом ($r = 0,216$; $p = 0,003$), с титром РМПс ($r = 0,196$; $p = 0,011$), а также с КП IgM + IgG-ИФАс ($r = 0,150$; $p = 0,008$).

Уровень белка в ЦСЖ был значимо выше у лиц с ранними формами сифилиса по сравнению с большими поздним сифилисом ($p = 0,010$). Также уровень белка коррелировал с возрастом пациентов ($r = 0,162$; $p = 0,029$), титром РМПс ($r = 0,302$; $p < 0,001$) и цитозом ($r = 0,637$; $p < 0,001$).

Положительный результат РМПл чаще наблюдался у больных с манифестным нейросифилисом, чем у пациентов с бессимптомным сифилитическим менингитом ($p = 0,013$). Также положительный результат РМПл был ассоциирован с более высоким титром РМПс ($p = 0,022$) и более высокими показателями цитоза ($p = 0,002$) и белка ($p = 0,005$).

IgM в ЦСЖ методом ИФА чаще выявляли у больных ранними формами сифилиса ($p = 0,028$) и нейросифилисом ($p = 0,001$). Также обнаружение IgM в ЦСЖ было взаимосвязано с более высокими титром РМПс ($p = 0,011$), цитозом ($p = 0,001$) и уровнем белка ($p = 0,006$) в ЦСЖ. КП IgM-ИФАл коррелировал со стадией ВИЧ-инфекции ($r = 0,318$; $p = 0,032$), был ниже у пациентов с реинфицией сифилиса по сравнению с впервые заразившимися ($p = 0,048$) и выше — у пациентов с нейросифилисом ($p = 0,017$).

У 11,3% пациентов оказалось возможным провести сравнение КП IgM-ИФАс и КП IgM-ИФАл до начала специфической терапии. Чаще КП IgM был выше в сыворотке, чем в ликворе, — в 73,7% парных образцов. Но у 26,3% пациентов уровень IgM в ЦСЖ оказался выше, чем в сыворотке, что, очевидно, является показателем интракраниального синтеза этих антител и, следовательно, специфического поражения нервной системы. И действительно у этих пациентов был диагностирован ранний нейросифилис, у всех наблюдались высокие титры РМПс, а также плеоцитоз и повышенный уровень белка в ликворе. Статистически значимой корреляции КП IgM-ИФА в сыворотке и ЦСЖ обнаружить не удалось, вероятно, вследствие недостаточного числа

наблюдений. Несмотря на это, мы полагаем, что сравнение уровней специфических IgM в парных образцах сыворотки и ЦСЖ может быть рекомендовано в качестве дополнительного индикатора наличия нейросифилиса у пациентов с коинфекцией, когда определение цитоза и белка недостаточно информативно из-за наличия сопутствующей ВИЧ-инфекции.

КП IgG-ИФАл был значимо выше у больных с ранними формами сифилиса ($p = 0,037$), нейросифилисом ($p = 0,004$) и офтальмосифилисом ($p = 0,044$). КП IgG-ИФАл коррелировал с возрастом пациентов ($r = 0,225$; $p = 0,009$), стадией ВИЧ-инфекции ($r = 0,202$; $p = 0,022$), титром РМПс ($r = 0,389$; $p < 0,001$), КП IgM+IgG-ИФАс ($r = 0,195$; $p = 0,040$) и КП IgM-ИФАс ($r = 0,291$; $p = 0,004$).

У 31,1% пациентов было проведено сравнение КП IgG-ИФА в сыворотке и ЦСЖ. У 40,6% из них уровень IgG в ликворе был выше сывороточного. Также, как и в случае с КП IgM-ИФАл, более высокий уровень специфических IgG в ЦСЖ по сравнению с сывороткой был ассоциирован с нейросифилисом ($p = 0,033$). У пациентов с превалированием IgG в ликворе были отмечены более высокие титры РМПс ($p < 0,001$) и более высокие показатели цитоза ($p = 0,011$) и белка ($p = 0,006$) в ЦСЖ.

Таким образом, нами было показано, что более высокие КП IgM-ИФА и КП IgG-ИФА в ЦСЖ по сравнению с сывороткой ассоциированы с нейросифилисом ($p < 0,001$ и $p = 0,033$ соответственно). Поэтому сравнение КП IgM и IgG в парных образцах крови и ЦСЖ может быть рекомендовано в качестве дополнительного критерия диагностики нейросифилиса.

Отрицательный результат РПГАл был ассоциирован с более низкими КП IgM + IgG – ИФАс ($p < 0,001$), КП IgG-ИФАс ($p = 0,044$) и КП IgG-ИФАл ($p = 0,004$). Результаты РПГАл не были взаимосвязаны с уровнем белка и цитоза.

Анализ результатов лечения сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Согласно нашим данным, у ВИЧ-инфицированных пациентов негативизация РМПс в течение 12 месяцев после окончания первичного лечения сифилиса произошла лишь в 37,3% случаев. У 14,4% РМПс оставалась резкоположительной без тенденции к снижению титра антител (сформировалась СР). У 44,5% участников исследования в течение первого года наблюдения либо было отмечено снижение степени позитивности РМПс, либо при ее резкоположительном результате произошло снижение титра антител в 4 раза и более, т.е. имела место ситуация, трактуемая как ЗН РМПс и требующая пролонгирования периода КСН. У 3,8% участников исследования в период КСН было зарегистрировано четырехкратное и более повышение титра РМПс, которое у 1,3% пациентов было обусловлено реинфицированием сифилисом, а в 2,5% случаев — расценено как серологический рецидив и неудача терапии.

Учитывая рискованное сексуальное поведение, характерное для пациентов с коинфекцией, среди которых 67,7% составляли мужчины, имевшие сексуальные контакты с мужчинами, в случаях серологических рецидивов не представлялось возможным полностью исключить повторное заражение сифилисом. Необходимо отметить, что у 25,4% участников исследования в период КСН были зарегистрированы случаи реинфекции, причем имелись случаи двукратных заражений в указанный период. Реинфекции происходили в сро-

ки от 3 до 64 месяцев после окончания первичного лечения ($Q_1 = 9,75$; $Q_2 = 15,00$; $Q_3 = 33,00$ месяца). Чаще повторно заражались сифилисом в период КСН: мужчины ($p = 0,022$); участники более молодого возраста ($p = 0,003$); мужчины, имевшие сексуальные контакты с мужчинами ($p = 0,003$); ранее лечившиеся по поводу ранних форм сифилиса ($p = 0,041$), манифестного сифилиса ($p = 0,009$), манифестного нейросифилиса ($p = 0,022$). Вероятность возникновения повторного заражения была обратно взаимосвязана с длительностью сифилиса при первом заражении ($p = 0,003$) и прямо коррелировала с КП IgM + IgG-ИФАс ($p = 0,025$). С учетом того что у 29,0% пациентов уже первичное лечение проводилось по поводу реинфекции, получается, что среди участников исследования 50,2% заражались сифилисом повторно, причем у 11,4% имели место две реинфекции, а у 1,4% — три. О случаях повторных заражений сифилисом ВИЧ-инфицированных сообщают и многие зарубежные исследователи, однако подобные случаи регистрировались значительно реже — у 0,2–10% пациентов [2, 3, 7–9, 15, 16].

При пролонгировании периода КСН доля лиц с негативацией РМПс возросла на 18,6%, составив в итоге 54,9%. У пациентов, у которых по итогам первого года наблюдения была диагностирована СР, негативизация РМПс произошла впоследствии в 23,5% случаев: у 25% — в течение 23 месяцев; у 50% — 31 месяца; у 75% — 36 месяцев. У пациентов с ЗН по итогам первого года наблюдения РМПс позднее стала отрицательной в 34,3% случаев: у 25% — в течение 16 месяцев; у 50% — 28 месяцев; у 75% — 42 месяцев. Наши данные, таким образом, свидетельствуют в пользу точки зрения о более медленной негативации РМПс после лечения сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов [2].

По итогам анализа данных за весь период КСН доля неудач в терапии сифилиса у пациентов с коинфекцией составила 44,1%. В немногочисленных зарубежных исследованиях приведены несколько более низкие цифры СР: 26,6% — в публикации J. Dionne-Odom и соавт. [9]; 37,4% — в работе G. Paul и соавт. [17]; 39,4% — в статье K.G. Ghanem и соавт. [18]. L.J. Blank и соавт. по результатам систематического обзора публикаций определяют показатель неэффективности лечения ранних форм сифилиса у ВИЧ-инфицированных в 6,9–22,4%; позднего скрытого сифилиса — в 19,4–31,1%; нейросифилиса — в 27,3–27,8% [19]. Правда, сравнение наших данных с результатами указанных исследований является некорректным ввиду различной трактовки понятий «неудача терапии» и «серологическая резистентность». Так, J. Dionne-Odom и соавт. констатировали «состояние сероустойчивости» у 26,6% пациентов спустя 400 дней после окончания терапии, G. Paul и соавт. — у 37,4% пациентов спустя всего 6 месяцев после лечения ранних форм сифилиса [17]. K.G. Ghanem и соавт. определяли как «серологическую неудачу»: 1) четырехкратное и более повышение титра РПР, возникшее после лечения сифилиса и сохранявшееся не менее 30 дней; 2) отсутствие снижения титра РПР в 4 раза и более в период ≥ 270 дням после лечения раннего сифилиса или ≥ 365 дням после лечения его поздних форм; 3; сохранение клинических проявлений сифилиса [18].

С 1993 г. в рекомендациях по лечению сифилиса, принятых в США, показателем успешности терапии

считается либо негативация НТТ, либо четырехкратное (на два разведения сыворотки) снижение титра антител в течение 12 месяцев после лечения раннего манифестного сифилиса [20]. Данная рекомендация основана на старой работе S.T. Brown и соавт., в которой была продемонстрирована динамика снижения титров в teste VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) у больных первичным и вторичным сифилисом [21]. Однако достичь четырехкратного снижения титра антител в НТТ в 10–20% случаев не удается даже у ВИЧ-негативных пациентов с ранним манифестным сифилисом [2, 10, 20]. В зарубежных источниках отсутствует консенсус по поводу трактовки данного состояния (считать ли его неудачей терапии, особенно у пациентов с ВИЧ?), скажем, когда необходимо оценивать количественные показатели НТТ, критерии назначения дополнительного лечения и даже терминологии. В англоязычной литературе встречаются термины «serological failure» (серологическая неудача), «serological non-response» (отсутствие серологического ответа), «seroresistance» (серорезистентность), «serofast/reagin-fast state» (состояние сероустойчивости или реагиноустойчивости), но являются ли эти термины синонимами, зачастую трудно понять.

Например, A.C. Seña и соавт. в систематическом обзоре серологических результатов лечения сифилиса у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных лиц [10] определяют серологическое излечение (serological cure) как негативацию НТТ (серореверсию) или снижение титра в 4 раза и более. При персистенции антител, определяемых в НТТ, авторы выделяют два варианта трактовки результатов тестов: 1) отсутствие серологического ответа (serological non-response) — снижение титра антител менее чем в 4 раза в течение 6 месяцев и более после лечения ранних форм сифилиса или 12 месяцев и более — после лечения позднего скрытого сифилиса; 2) состояние сероустойчивости (serofast status) — после первоначального четырехкратного и более снижения титра антител стойкое охранение положительных результатов НТТ с низкими титрами антител без серореверсии. Оба этих варианта не являются, согласно A.C. Seña и соавт., однозначным доказательством неэффективности лечения или реинфекции.

Бесспорной неудачей терапии, требующей назначения дополнительного лечения, все зарубежные эксперты признают ситуацию персистенции или рецидивирования клинических проявлений сифилиса (в отечественной терминологии — «клинический рецидив») и стойкое (длительностью более 2 недель) четырехкратное или более увеличение титра НТТ (нами трактуемое как «серологический рецидив», если не доказано повторное заражение сифилисом) [1, 10, 20].

Согласно критериям, принятым в отечественной сифилидологии, мы не можем трактовать как «излечение» снижение титра НТТ в 4 раза и более: в зависимости от времени, прошедшего после начала первичного лечения, такие ситуации рассматриваются либо как ЗН, либо как СР. Трактовка терминов «отсутствие серологического ответа» и «состояние сероустойчивости» также ближе всего к СР.

У 44,4% пациентов с нейросифилисом, обследованных в динамике в различные сроки после лечения, сохранялись патологические изменения ЦСЖ. Среди них 66,7% получили первичное лечение с отклонением от схем и дозировок, рекомендованных для лечения

нейросифилиса, и у них наблюдались стойко положительные результаты серологических реакций с сывороткой. Подробный анализ каждого случая сохранения патологических изменений ЦСЖ после лечения сифилиса позволил заключить, что социальный статус этих пациентов не имел каких-либо особенностей, клинические проявления ВИЧ-инфекции соответствовали продвинутой стадии (стадии СПИДа), с выраженными клиническими проявлениями нейро-СПИДа. Имеющиеся остаточные патологические изменения ликвора могли быть объяснены не только перенесенным нейросифилисом, но и наличием хронического воспалительного процесса, обусловленного ВИЧ-инфекцией.

Факторы, взаимосвязанные с отсутствием негативации РМПс у пациентов с коинфекцией. Неудачи терапии мы чаще наблюдали у женщин ($p = 0,002$) и лиц более старшего возраста (средний возраст пациентов с СР был на 2 года больше по сравнению с теми участниками исследования, у кого произошла негативация РМПс; $p = 0,006$). Данные зарубежных исследователей относительно гендерного влияния разнятся: J. Dionne-Odom и соавт. отметили связь «сероустойчивого состояния» с мужским полом [9], M.L. Tong и соавт. — напротив, с женским, однако их наблюдение касалось ВИЧ-негативных пациентов [22]. Данные относительно связи СР с более старшим возрастом больных также противоречивы: есть данные как в пользу этого наблюдения [15, 17, 18, 22, 23], так и против него [4, 7, 24, 25].

Среди наших пациентов неудачи терапии чаще регистрировали после лечения латентного сифилиса ($p = 0,001$), поздних форм сифилиса ($p < 0,001$), нейросифилиса ($p = 0,014$), реинфекций ($p = 0,027$). У 58,5% участников исследуемой группы продолжительность заболевания превышала 12 месяцев или не была точно установлена. Риск сохранения стойкой позитивности РМПс был прямо взаимосвязан с длительностью заболевания до начала первичного лечения ($p < 0,001$). В этом отношении наши наблюдения полностью совпадают с данными зарубежных исследователей, отметивших аналогичные ассоциации [4, 8, 9, 16, 22, 25]. Большая длительность сифилиса к моменту начала специфической терапии, как и затруднение при подборе схемы антибиотикотерапии, адекватной продолжительности заболевания, снижают вероятность негативации серологических реакций после окончания лечения, что, вероятно, отчасти объясняет существенную частоту неудач терапии.

Данные литературы о возможной взаимосвязи между количественными показателями серологических тестов до начала лечения сифилиса и формированием СР крайне противоречивы. В большинстве случаев сообщается, что при исходно более высоких титрах НТТ (обычно указывают значения $\geq 1:32$) чаще достигается успех терапии, причем это не зависит от ВИЧ-статуса больных сифилисом [3, 9, 17, 22–24]. Напротив, B. Romanowski и соавт. [4] обнаружили, что более низкие исходные значения титров ($\leq 1:8$) были ассоциированы с большей вероятностью негативации НТТ у больных ранним сифилисом. B.R. Wu и соавт. не обнаружили взаимосвязь между титром НТТ до начала лечения сифилиса и исходом последнего [25]. Нами также не было выявлено ассоциации между титрами РМПс и КП IgM+IgG-ИФАс и развитием СР.

Риск сохранения стойкой позитивности РМПс по нашим данным был прямо взаимосвязан с более продвинутой стадией ВИЧ-инфекции ($p = 0,017$), но не с получением АРВТ и уровнем РНК ВИЧ на 12-м и 24-м месяцах наблюдения. Отсутствие взаимосвязи между успехом терапии и получением АРВТ, а также уровнем РНК ВИЧ отмечали и другие исследователи [15–17, 23–25], хотя K.G. Ghanem и соавт. утверждают, что на фоне АРВТ риск неудачи в лечении сифилиса у пациентов с коинфекцией снижается на 60% [18].

K.G. Ghanem и соавт. [18] отметили повышенную вероятность развития СР у пациентов с количеством CD4+ Т-лимфоцитов < 200 клеток/мкл. S. Jinno et al. заметили ту же закономерность, но при уровне CD4+ Т-лимфоцитов < 350 клеток/мкл [24]. Однако другие исследователи не подтвердили данную ассоциацию [4, 16, 23, 25]. По нашим наблюдениям, у пациентов с СР по сравнению с теми, у кого произошла негативация РМПс к 12-му месяцу наблюдения, был значимо более низкий уровень CD4+ Т-лимфоцитов как исходно, до начала лечения ($p = 0,011$), так и к концу первого года КСН ($p = 0,020$). У пациентов, у которых не произошло негативации РМПс спустя 24 месяца после окончания специфической терапии, индекс CD4+/CD8+ был значимо ниже по сравнению с успешно излеченными ($p = 0,012$). При количестве CD4+ Т-лимфоцитов < 350 /мкл к концу первого года КСН риск развития СР был в 2,1 раза выше ($p = 0,008$), а на 24-м месяце — в 1,8 раза выше ($p = 0,018$), чем у пациентов с большим количеством CD4+ Т-лимфоцитов.

Большинство исследователей не обнаруживали взаимосвязи между схемой антибиотикотерапии сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией и серологическим ответом [15, 17, 18, 24, 26, 27]. Чаще всего проводили сравнительный анализ эффективности однократного и троекратного введения бензатина бензилпенициллина в дозе 2,4 млн ЕД еженедельно для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с ранним сифилисом [17, 24, 26, 27]. J.C. Tsai и соавт. сравнивали результаты лечения ВИЧ-инфицированных больных ранним сифилисом доксициклином (14 дней по 200 мг/сут) и однократным введением бензатина бензилпенициллина в дозе 2,4 млн ЕД и не обнаружили различий с точки зрения серологического ответа [15]. C.J. Yang и соавт. в ходе мультицентрового, проспективного обсервационного исследования, напротив, показали преимущество троекратного введения бензатина бензилпенициллина по сравнению с однократным в аспекте развития СР [16]. Имеются противоречия этому данные J. Tittes и соавт., которые зарегистрировали 88% успешных результатов терапии ВИЧ-позитивных больных первичным и вторичным сифилисом после введения одной дозы бензатина бензилпенициллина и 97% — после введения трех еженедельных доз, однако различие оказалось статистически незначимым [23].

С целью сравнительной оценки эффективности различных антибиотиков для лечения сифилиса у ВИЧ-инфицированных в нашем исследовании были выбраны три наиболее часто использовавшихся препарата: натриевая соль бензилпенициллина, цефтриаксон и новокаиновая соль бензилпенициллина. Оказалось, что результаты лечения не зависели от применявшегося антибиотика ни на 12-м месяце после окончания терапии, ни за весь период наблюдения. Так, к концу первого года КСН негативация РМПс наблюдалась у 40,9%

пациентов, получавших водорастворимый пенициллин, у 31,6% — получавших цефтриаксон и у 42,6% — получавших новокаиновую соль бензилпенициллина и различия в частоте негативации РМПс оказались статистически незначимы. Аналогичная ситуация имела место в течение всего периода КСН: негативация РМПс произошла у 56,3% пациентов, получавших водорастворимый пенициллин, у 53,0% — получавших цефтриаксон и у 58,3% — получавших новокаиновую соль бензилпенициллина. Различия в частоте негативации РМПс также были статистически незначимы.

По нашему мнению, определяющую роль в успехе терапии сифилиса у пациентов с коинфекцией сыграло качество первичного лечения. У 32,5% участников исследования имели место дефекты первичной терапии, которые могли привести к персистенции в организме бледных трепонем и отсутствию негативации серологических реакций: в 24,4% случаев лечение было недостаточным для установленной стадии и формы сифилиса, в 9,5% случаев имели место замены препаратов в ходе лечения, что не дает полной уверенности в адекватности последнего. У пациентов, лечившихся с нарушением дозировок препаратов и рекомендованных схем их введения и получивших в результате недостаточную терапию, случаи СР отмечались значимо чаще ($p = 0,012$).

С другой стороны, 43,1% пациентов было проведено избыточное, не соответствовавшее стадии и форме сифилиса лечение. Примером может являться назначение терапии по методикам, рекомендованным для НС, «на всякий случай», при отсутствии доказанного результатами исследования ЦСЖ специфического поражения нервной системы. Нами было показано, что избыточное лечение никак не повлияло на вероятность негативации РМПс.

То же самое можно сказать и о результатах дополнительной антибиотикотерапии, проведенной пациентам с СР и ЗН РМПс: она не оказала положительного влияния на дальнейшую негативацию реакции. Дополнительное лечение не дало результата, вероятнее всего потому, что в 50,9% случаев его проводили с нарушением требований Федеральных клинических рекомендаций. Оптимальной в случаях СР является терапия натриевой солью бензилпенициллина, вводимой внутривенно капельно по 24 млн ЕД/сут в течение 20 дней, а в случаях непереносимости пенициллина — цефтриаксоном внутримышечно по 2 г/сут 20 дней. По данным нашего исследования, дополнительное лечение пациентов с коинфекцией осуществляли чаще всего цефтриаксоном (43,9%), в 36,8% случаев использовали антибиотики, не рекомендованные к применению при СР, и лишь 19,3% пациентов лечили натриевой солью бензилпенициллина (см. рис. 2).

Зарубежные эксперты выражают сомнение в целесообразности дополнительного лечения пациентов с СР ввиду отсутствия значимого эффекта. Так, A.C. Seña и соавт. после назначения дополнительной дозы бензатина бензилпенициллина ВИЧ-негативным пациентам с СР, исходно лечившимся по поводу раннего сифилиса, не увидели желаемого серологического ответа в 73% случаев [28]; Z.S. Wang и соавт. — в 51,7% [29]; Y. Liu и соавт. — в 50,9% [30]. Тем не менее рекомендации Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) предписывают проведение дополнительного лечения

ВИЧ-инфицированным пациентам с сохраняющимися или рецидивирующими симптомами сифилиса, с четырехкратным и более нарастанием титра антител в НТТ (существующим более 2 недель) и тем, у кого в течение 24 месяцев отсутствует снижение титра НТТ в 4 раза и более [20]. Дополнительное лечение в соответствии с рекомендациями CDC при отсутствии патологии ЦСЖ проводят тремя еженедельными инъекциями бензатина бензилпенициллина в дозе 2,4 млн ЕД, а при выявлении специфического поражения нервной системы — по методикам лечения нейросифилиса.

Ограничения исследования

Проведенное нами исследование имело ограничения, обусловленные, во-первых, сравнительно небольшим размером выборки пациентов, что могло повлиять на результаты статистической оценки факторных влияний на развитие СР. Во-вторых, нельзя исключить элемент субъективности в оценке динамики количественных показателей серологических реакций пациентов, поскольку для целей статистического анализа было необходимо классифицировать все многообразие изменений титров РМПс в виде пяти стандартных исходов терапии (излечение, СР, ЗН РМПс, серологический рецидив и реинфекция). Между тем у некоторых пациентов имела место нестабильная, с изменяющимся трендом динамика количественных показателей серологических тестов. При колеблющихся титрах антител приходилось учитывать их результаты в избранных временных точках (12 и 24 месяца), не принимая во внимание промежуточные значения показателей. В-третьих, на оценку результатов исследования мог повлиять тот факт, что в период КСН пациенты проходили серологическое и иммунологическое обследование с различной частотой (соответственно, доступно анализу было разное число результатов тестов). Общая продолжительность периода наблюдения также значительно варьировалась.

Заключение

У ВИЧ-инфицированных пациентов негативация РМПс в течение 12 месяцев после окончания первичного лечения сифилиса произошла лишь в 37,3% случаев. У 14,4% к концу первого года наблюдения сформировалась СР, у 44,5% отмечалась положительная динамика, соответствовавшая критериям ЗН РМПс. У 18,6% пациентов с СР и ЗН серореверсия РМПс произошла после 12-го месяца КСН. У 25% пациентов с СР РМПс негативировалась в течение 23 месяцев, у 50% — 31 месяца, у 75% — 36 месяцев. У пациентов с ЗН РМПс негативация теста произошла в течение 16 месяцев — в 25% случаев, в течение 28 месяцев — в 50% случае, в течение 42 месяцев — в 75%. По итогам анализа данных за весь период КСН доля неудач в терапии сифилиса у пациентов с коинфекцией составила 44,1%.

Риск формирования СР был выше у женщин ($p = 0,002$), увеличивался с возрастом пациентов ($p = 0,006$) и продолжительностью заболевания сифилисом ($p < 0,001$). СР чаще развивалась после лечения скрытого сифилиса ($p = 0,001$), позднего сифилиса ($p < 0,001$), нейросифилиса ($p = 0,014$), реинфекцией ($p = 0,027$). Частота развития СР после лечения сифилиса у ВИЧ-позитивных пациентов не зависела от того, какой антибиотик был использован для первичной терапии, — натриевая соль бензилпенициллина, ново-

каиновая соль бензилпенициллина или цефтриаксон. СР чаще наблюдалась у пациентов, лечившихся с нарушением рекомендованных схем и получивших недостаточную для установленной стадии и формы сифилиса терапию ($p = 0,012$). Вопреки ожиданиям, нами не было обнаружено связи между титрами РМПс и КП IgM + IgG-ИФАс до лечения и развитием СР.

Стойкая позитивность РМПс была взаимосвязана с более продвинутой стадией ВИЧ-инфекции ($p = 0,017$), более низким уровнем CD4+ Т-лимфоцитов как до начала лечения ($p = 0,011$), так и к концу первого года наблюдения ($p = 0,020$), а также с более низким индексом CD4+/CD8+ спустя 24 месяца после окончания специфической терапии ($p = 0,012$). При количестве CD4+ Т-лимфоцитов < 350 клеток/мкл к концу первого года КСН риск развития СР был в 2,1 раза выше ($p = 0,008$), а на 24-м месяце — в 1,8 раза выше

($p = 0,018$), чем у пациентов с большим количеством CD4+ Т-лимфоцитов. Вероятность развития СР по нашим данным не была ассоциирована с получением АРВТ и уровнем РНК ВИЧ.

Дополнительная антибиотикотерапия, проведенная пациентам с СР и ЗН РМПс, не оказала положительного влияния на негативацию реакции, что, очевидно, объясняется частым отклонением от рекомендованных схем при проведении такой терапии.

Нами было показано, что более высокие КП IgM-ИФА и КП IgG-ИФА в ЦСЖ по сравнению с сывороткой ассоциированы с нейросифилисом, поэтому сравнение уровней IgM и IgG в парных образцах крови и ЦСЖ может быть рекомендовано в качестве дополнительного критерия диагностики нейросифилиса у лиц с ВИЧ-инфекцией, у которых определение цитоза и белка недостаточно информативно. ■

Литература/References

1. Сифилис: клинические рекомендации. М.; 2024. Рубрикатор КР. [Syphilis: Clinical guidelines. Moscow; 2024. (In Russ.) URL: https://cr.menzdrav.gov.ru/preview-cr/197_2
2. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. N Engl J Med. 1997;337(5):307–314. doi: 10.1056/NEJM199707313370504
3. Ghanem KG, Erbelding EJ, Wiener ZS, Rompalo AM. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. Sex Transm Infect. 2007;83(2):97–101. doi: 10.1136/sti.2006.021402
4. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ. Serologic response to treatment of infectious syphilis. Ann Intern Med. 1991;114(12):1005–1009. doi: 10.7326/0003-4819-114-12-1005
5. Gourevitch MN, Selwyn PA, Davenny K, Buono D, Schoenbaum EE, Klein RS, et al. Effects of HIV infection on the serologic manifestations and response to treatment of syphilis in intravenous drug users. An Intern Med. 1993;118(5):350–355. doi: 10.7326/0003-4819-118-5-199303010-00005
6. Riedner G, Ruszoka M, Todd J, Maboko L, Hoelscher M, Mmbando D, et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. N Engl J Med. 2005;353(12):1236–1244. doi: 10.1056/NEJMoa044284
7. Manavi K, McMillan A. The outcome of treatment of early latent syphilis and syphilis with undetermined duration in HIV-infected and HIV-uninfected patients. Int J STD AIDS. 2007;18(12):814–818. doi: 10.1258/095646207782717018
8. Knaute DF, Graf N, Lautenschlager S, Weber R, Bosshard PP. Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. Clin Infect Dis. 2012;55(12):1615–1622. doi: 10.1093/cid/cis757
9. Dionne-Odom J, Karita E, Kilembe W, Henderson F, Vwalika B, Bayingana R, et al. Syphilis treatment response among HIV-discordant couples in Zambia and Rwanda. Clin Infect Dis. 2013;56(12):1829–1837. doi: 10.1093/cid/cit146
10. Seña AC, Zhang XH, Li T, Zheng HP, Yang B, Yang LG, et al. A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. BMC Infect Dis. 2015;15:479. doi: 10.1186/s12879-015-1209-0
11. Schöfer H, Imhof M, Thoma-Greber E, Brockmeyer NH, Hartmann M, Gerken G, et al. Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). Genitourin Med. 1996;72(3):176–181. doi: 10.1136/sti.72.3.176
12. Rompalo AM, Cannon RO, Quinn TC, Hook EW 3rd. Association of biologic false-positive reactions for syphilis with human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis. 1992;165(6):1124–1126. doi: 10.1093/infdis/165.6.1124
13. Ceccarelli G, Borrazzo C, Lazzaro A, Innocenti GP, Celani L, Cavallari EN, et al. Diagnostic issues of asymptomatic neurosyphilis in HIV-positive patients: a retrospective study. Brain Sci. 2019;9(10):278. doi: 10.3390/brainsci9100278
14. Rotman L, Luo X, Thompson A, Mackesy-Amiti ME, Young LR, Young JD. Risk of neurosyphilis in HIV-infected persons with syphilis lacking signs or symptoms of central nervous system infection. HIV Med. 2019;20(1):27–32. doi: 10.1111/hiv.12677
15. Tsai JC, Lin YH, Lu PL, Shen NJ, Yang CJ, Lee NY, et al. Comparison of serological response to doxycycline versus benzathine penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: a multi-center observational study. PLoS One. 2014;9(10):e109813. doi: 10.1371/journal.pone.0109813
16. Yang CJ, Lee NY, Chen TC, Lin YH, Liang SH, Lu PL, et al. One dose versus three weekly doses of benzathine penicillin G for patients co-infected with HIV and early syphilis: a multicenter, prospective observational study. PLoS One. 2014;9(10):e109667. doi: 10.1371/journal.pone.0109667
17. Paul G, Wesselmann J, Adzic D, Malin JJ, Suarez I, Priesner V, et al. Predictors of serofast state after treatment for early syphilis in HIV-infected patients. HIV Med. 2021;22(3):165–171. doi: 10.1111/hiv.12985
18. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients. Clin Infect Dis. 2008;47(2):258–265. doi: 10.1086/589295
19. Blank LJ, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Ghanem KG. Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature. Sex Transm Infect. 2011;87(1):9–16. doi: 10.1136/sti.2010.043893
20. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4):1–187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1
21. Brown ST, Zaidi A, Larsen SA, Reynolds GH. Serological response to syphilis treatment. A new analysis of old data. JAMA. 1985;253(9):1296–1299.
22. Tong ML, Lin LR, Liu GL, Zhang HL, Zeng YL, Zheng WH, et al. Factors associated with serological cure and the serofast state of

- HIV-negative patients with primary, secondary, latent, and tertiary syphilis. *PLoS One.* 2013;8(7):e70102. doi: 10.1371/journal.pone.0070102
23. Trites J, Aichelburg MC, Antoniewicz L, Geusau A. Enhanced therapy for primary and secondary syphilis: a longitudinal retrospective analysis of cure rates and associated factors. *Int J STD AIDS.* 2013;24(9):703–711. doi: 10.1177/0956462413480721
24. Jinno S, Anker B, Kaur P, Bristow CC, Klausner JD. Predictors of serological failure after treatment in HIV-infected patients with early syphilis in the emerging era of universal antiretroviral therapy use. *BMC Infect Dis.* 2013;13:605. doi: 10.1186/1471-2334-13-605
25. Wu BR, Tsai MS, Yang CJ, Sun HY, Liu WC, Yang SP, et al. Spirochetemia due to *Treponema pallidum* using polymerase-chain-reaction assays in patients with early syphilis: prevalence, associated factors and treatment response. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(8):0524–0527. doi: 10.1111/1469-0691.12504
26. Andrade R, Rodriguez-Barradas MC, Yasukawa K, Villarreal E, Ross M, Serpa JA. Single dose versus 3 doses of intramuscular benzathine penicillin for early syphilis in HIV: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2017;64(6):759–764. doi: 10.1093/cid/ciw862
27. Ganeshan A, Mesner O, Okulicz JF, O'Bryan T, Deiss RG, Lalani T, et al. A single dose of benzathine penicillin G is as effective as multiple doses of benzathine penicillin G for the treatment of HIV-infected persons with early syphilis. *Clin Infect Dis.* 2015;60(4):653–660. doi: 10.1093/cid/ciu888
28. Seña AC, Wolff M, Behets F, Van Damme K, Martin DH, Leone P, et al. Response to therapy following retreatment of serofast early syphilis patients with benzathine penicillin. *Clin Infect Dis.* 2013;56(3):420–422. doi: 10.1093/cid/cis918
29. Wang ZS, Liu XK, Li J. Serological response to therapy following retreatment of serofast early syphilis patients with benzathine penicillin. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(5):1348–1351. doi: 10.1093/jac/dky006
30. Liu Y, Bian Q, Zhang S, Wang J, Wang Z, Li J. Is repeated retreatment necessary for HIV-negative serofast early syphilis patients? *Exp Ther Med.* 2020;19(1):255–263. doi: 10.3892/etm.2019.8180

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность статьи. Общее руководство, финальное редактирование и окончательное утверждение на представление рукописи — Т.В. Красносельских, Т.Н. Виноградова, Е.В. Соколовский; обработка и анализ данных — О.В. Швед, Е.Б. Манашева, М.А. Чирская, М.И. Данилюк; написание текста статьи — Т.В. Красносельских, О.В. Швед. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. General supervision, final editing, and final approval for submission of the manuscript — Tatiana V. Krasnoselskikh, Tatiana N. Vinogradova, and Evgeny V. Sokolovsky; data processing and analysis — Oleg V. Shved, Elizaveta B. Manasheva, Maria A. Chirskaya, and Malvina I. Danilyuk; writing the text of the article — Tatiana V. Krasnoselskikh and Oleg V. Shved. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Выражение признательности: авторы выражают благодарность заместителю главного врача по амбулаторно-поликлинической помощи СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» доктору медицинских наук Наталии Владимировне Сизовой за консультативную и организационную поддержку при подготовке данной публикации.

Acknowledgment: the authors express their gratitude to Natalia Vladimirovna Sizova, MD, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Outpatient Care at the St. Petersburg AIDS Center for her advisory and organizational support during the preparation of this publication.

Информация об авторах

***Красносельских Татьяна Валерьевна** — д.м.н., доцент; адрес: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2278-5393>; eLibrary SPIN: 1214-8876; e-mail: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com

Швед Олег Владимирович — врач; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9925-2055>; eLibrary SPIN: 3809-6498; e-mail: oleg.210498@gmail.com

Манашева Елизавета Борисовна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3777-8591>; eLibrary SPIN: 2071-9441; e-mail: volf8989@mail.ru

Данилюк Мальвина Игоревна — врач; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1517-2158>; eLibrary SPIN: 2464-2734; e-mail: malvinadaniliuk@gmail.com

Чирская Мария Александровна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9659-8649>; eLibrary SPIN: 3471-7935; e-mail: mariya-gezej@yandex.ru

Виноградова Татьяна Николаевна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1995-4755>; eLibrary SPIN: 5330-6400; e-mail: vino75@mail.ru

Соколовский Евгений Владиславович — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>; eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru

Information about the authors

***Tatiana V. Krasnoselskikh** — MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 6–8 Lev Tolstoy street, 197022 Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2278-5393>; eLibrary SPIN: 1214-8876; e-mail: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com
Oleg V. Shved — MD; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9925-2055>; eLibrary SPIN: 3809-6498; e-mail: oleg.210498@gmail.com
Elizaveta B. Manasheva — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3777-8591>; eLibrary SPIN: 2071-9441; e-mail: volf8989@mail.ru
Malvina I. Daniliuk — MD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1517-2158>; eLibrary SPIN: 2464-2734; e-mail: malvinadaniliuk@gmail.com
Maria A. Chirkaya — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9659-8649>; eLibrary SPIN: 3471-7935; e-mail: mariya-gezej@yandex.ru
Tatiana N. Vinogradova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1995-4755>; eLibrary SPIN: 5330-6400; e-mail: vino75@mail.ru
Evgeny V. Sokolovskiy — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>; eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 20.09.2025

Принята к публикации: 10.12.2025

Опубликована онлайн: XX.XX.XXXX

Submitted: 20.09.2025

Accepted: 10.12.2025

Published online: XX.XX.XXXX