

# Нейросифилис: эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика

Г.Л. Катунин, Л.Е. Мелехина, Н.В. Фриго

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России  
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Освещены основные достижения и проблемы, связанные с изучением сифилиса нервной системы. Показана динамика заболеваемости нейросифилисом в России и за рубежом с начала XX века по настоящее время. Рассмотрены вопросы, касающиеся патогенеза, клинического течения и патоморфоза заболевания. Представлены современные подходы к лабораторной диагностике нейросифилиса.

Ключевые слова: **нейросифилис, заболеваемость, бледная трепонема, цереброспинальная жидкость.**

Контактная информация: g.katunin@rambler.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (5): 40—49.

# Neurosyphilis: epidemiology, pathogenesis, clinical course and laboratory diagnostics

G.L. Katunin, L.Ye. Melekhina, N.V. Frigo

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

The article describes the key achievements and problems related to studying neurosyphilis. It also shows the dynamics of neurosyphilis incidence in Russia and abroad from the early twentieth century and up to present. The article also describes issues related to the pathogenesis, clinical course and pathomorphism of the disease. The authors present current approaches to the laboratory diagnostics of neurosyphilis.

Key words: **neurosyphilis, incidence rate, Treponema pallidum, cerebrospinal fluid.**

Corresponding author: g.katunin@rambler.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 5: 40—49.

### Заболееваемость нейросифилисом

В начале XX века в России ведущее место среди инфекций, поражающих нервную систему, занимал сифилис, в структуре заболеваемости преобладали поздние формы: прогрессирующий паралич и спинная сухотка [1, 2, 3]. По данным М.С. Маргулиса, в 20—30-х годах XX века больные нейросифилисом составляли от 6 до 9% от общего числа больных с поражением нервной системы [4].

В 30—40-х годах XX века, по данным зарубежных исследователей, в США поздние формы нейросифилиса составляли 5% от всех форм сифилитической инфекции [5]. Наиболее распространенной формой нейросифилиса был прогрессирующий паралич, который встречался у 20% больных психиатрических клиник. После введения пенициллина в 40-х годах XX века в схемы лечения сифилиса [6] в США было отмечено снижение заболеваемости первичным и вторичным сифилисом с 66,4 случая в 1941 году до 3,9 случая (на 100 тыс. населения) в 1956 году [7, 8]. При этом на фоне общего снижения заболеваемости сифилисом в США и Западной Европе было отмечено снижение уровня нейросифилиса, который в 70-х годах составил 2—3% от всех регистрируемых форм сифилитической инфекции [9—12].

Согласно данным отечественных авторов [3, 13], в нашей стране в 50-е годы прошлого века удельный вес прогрессивного паралича составлял 4,4% среди всех форм позднего нейросифилиса, а к 60-м годам он снизился до 1,1%. Исследователи также отмечали уменьшение регистрации случаев спинной сухотки, специфических менингоэнцефалитов и менингомиелитов [14—17].

Начиная с 80-х годов XX века за рубежом на фоне увеличения заболеваемости сифилисом был зарегистрирован и подъем заболеваемости нейросифилисом. По данным зарубежных авторов, уровень заболеваемости ранними формами сифилиса в западных странах с 1981 по 1990 год увеличился на 75% [18—20]. Исследования, проводившиеся в этот период, показали, что параллельно с увеличением числа случаев сифилиса отмечалось и увеличение заболеваемости ВИЧ-инфекцией, быстро распространяющейся среди больных первичным и вторичным сифилисом, так как эти формы облегчают передачу вируса иммунодефицита человека. Начиная с 1991 года показатели заболеваемости сифилисом в развитых зарубежных странах начали постепенно снижаться и достигли своего минимума к 1999 году [21]. Так, в США после пика увеличения заболеваемости сифилисом в 1990 году — 53,8 случая на 100 тыс. населения данный показатель снизился до 2,1 в 1999 году [22].

По данным ВОЗ, в 1999 году во всем мире было зарегистрировано 12 млн новых случаев сифилиса [21]. С 2000 года в зарубежных странах вновь наблюдается рост уровня заболеваемости сифилисом

[23—25]. Так, в странах Европы и Северной Америки с 2001 по 2009 год отмечен рост заболеваемости ранними формами сифилиса, однако следует отметить, что за 2010—2011 годы число случаев данных форм сифилитической инфекции снизилось [26—31]. За последнее десятилетие в зарубежных странах на фоне повышения уровня общей заболеваемости сифилисом число случаев нейросифилиса увеличилось на 7—10% в основном среди больных сифилисом с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, в то же время зарубежные авторы указывают на неполноценную статистическую отчетность по заболеваемости нейросифилисом [32—36].

В России начало 1990-х годов ознаменовалось резким увеличением заболеваемости сифилисом, достигшей максимума к 1997 году, когда уровень заболеваемости сифилисом составил 277,3 на 100 тыс. населения [37, 38]. На фоне роста ранних манифестных форм сифилиса (1990—1997 гг.) наиболее часто развивались ранние формы нейросифилиса: сифилитический менингит, ранний менинговаскулярный сифилис [39—42]. В 1997 году в России был зарегистрирован 81 случай нейросифилиса, в последующие годы отмечено дальнейшее увеличение числа больных сифилисом со специфическим поражением нервной системы, которое в 2012 году составило 964 случая [43—50].

В начале 2000-х годов наметилась устойчивая тенденция к снижению заболеваемости сифилисом в целом по России, темпы снижения составляли в среднем 15—20% в год. С 2005 года темпы снижения заболеваемости несколько замедлились — до 4,2—8,7% в год [51].

Показатель заболеваемости сифилисом населения Российской Федерации в 2012 году составил 33,1 случая на 100 тыс. населения, что в 8,3 раза ниже аналогичного показателя 1997 года [50]. Снижение заболеваемости сопровождалось изменением ее структуры в сторону роста скрытых форм, как ранних, так и поздних, и скрытых неуточненных форм инфекции. Так, с 2000 по 2008 год численность больных поздним скрытым сифилисом выросла с 0,2 до 2,6%, скрытым неуточненным — с 0,1 до 3,3% [52]. Рост числа случаев скрытого и позднего сифилиса явился благоприятным фактором для формирования новых случаев нейросифилиса. Так, с 2002 по 2008 год доля больных ранним и поздним нейросифилисом по отношению ко всем формам сифилиса выросла с 0,1 до 0,6% и с 0,1 до 0,3% соответственно [51]. Кроме увеличения общего числа вновь зарегистрированных случаев нейросифилиса с 2002 года отмечены изменения в структуре нейросифилиса в сторону преобладания его поздних форм [52, 53].

По данным государственной статистической отчетности, в 2012 году отмечается существенный разброс по числу зарегистрированных случаев нейросифи-

лиса в отдельных федеральных округах Российской Федерации [50]. Наибольшее число зарегистрированных поздних форм нейросифилиса было отмечено в Центральном (171 случай), Приволжском (159) и Южном (139) федеральных округах. В Северо-Западном и Сибирском федеральных округах было зарегистрировано 89 и 84 случая позднего нейросифилиса соответственно. В Северо-Кавказском, Уральском и Дальневосточном федеральных округах показатели заболеваемости поздним нейросифилисом были значительно ниже и составили 37, 51 и 38 случаев соответственно. Такое же различие в отдельных федеральных округах наблюдалось и с ранними формами нейросифилиса. В 2012 году наибольшее число ранних форм нейросифилиса было зарегистрировано в Северо-Западном (58 случаев), Приволжском (39), Сибирском (32) и Дальневосточном (28) федеральных округах. В Центральном, Южном, Северо-Кавказском и Уральском федеральных округах регистрировалось незначительное число случаев раннего нейросифилиса (соответственно 14, 14, 9 и 2 случая).

Несмотря на наблюдаемый рост заболеваемости нейросифилисом, многие авторы считают, что происходит ее недоучет, ссылаясь на особенности статистического учета различных клинических форм нейросифилиса, недостаточное взаимодействие врачей различных специальностей, а также отсутствие единой тактики дерматовенерологов и неврологов в ведении больных с положительными иммунологическими реакциями на сифилитическую инфекцию, выявленных в неврологических стационарах [52, 54—56].

### Механизм и причины развития нейросифилиса

Большинство исследователей признают факт проникновения бледной трепонемы в структуры нервной системы на любой стадии сифилитической инфекции. По данным М.С. Маргулиса, в 1906 году впервые бледная трепонема после ее открытия была найдена в головном и спинном мозге у плода при врожденном сифилисе [4]. В дальнейшем бледную трепонему наблюдали в сером веществе головного мозга, в стенках сосудов коры и мягких оболочек, в периваскулярных пространствах, в цереброспинальной жидкости у больных прогрессирующим параличом [57, 58]. Экспериментальным путем была доказана возможность проникновения бледной трепонемы в структуры нервной системы уже через 18 часов после заражения кролика сифилисом интратестикулярно [59]. С. Магга и соавт., заражая кроликов путем введения бледных трепонем субарахноидально, установили, что у 6% кроликов развиваются сифилитические поражения зрительного нерва и структурного яблока [60].

О возможности поражения нервной системы на ранних стадиях сифилиса свидетельствуют данные ряда авторов [1, 4, 61, 62]. J. Moore находил измене-

ния в цереброспинальной жидкости у 70% больных ранними формами сифилиса (в виде плеоцитоза, повышения концентрации белка и положительной реакции Вассермана) [63]. По данным Г.В. Робустова, при первичном сифилисе патологические изменения наблюдались в цереброспинальной жидкости у 15% больных, при вторичном свежем — у 20%, при вторичном рецидивном — у 30—50%, скрытом раннем — у 15—20% [64]. S. Lukehart и соавт. показали изменения в цереброспинальной жидкости у 20—40% больных ранними формами сифилиса [65]. По данным С. Магга и соавт., патология в цереброспинальной жидкости обнаружена у 22% больных ранним и у 7% больных поздним сифилисом [66]. S. Wöhrl, A. Geusau с целью диагностики поздних форм сифилиса с поражением нервной системы провели люмбальную пункцию 265 больным, при этом у 16,2% больных были выявлены изменения в цереброспинальной жидкости и установлен диагноз нейросифилиса [67].

Многочисленные наблюдения, основанные на клиническом и патологическом материале, показывают, что невозможно разграничить сифилитическое поражение нервной системы от сифилиса организма в целом, хотя генерализация сифилитической инфекции, особенно при ранних формах сифилиса, не всегда приводит к развитию нейросифилиса. До сих пор остается открытым вопрос, почему у одних больных развивается нейросифилис, а у других нет, и почему у разных пациентов клинические симптомы нейросифилиса отличаются [1, 4, 15, 39, 41, 60, 65, 68]. Вопрос о существовании так называемых нейротропных видов бледных трепонем достаточно часто обсуждался в литературе XX века, посвященной сифилитическому поражению нервной системы. Большинство авторов высказывались против существования «особого» возбудителя сифилиса, поражающего нервную систему. М.В. Милич в монографии «Сифилис нервной системы», основываясь на клинических и экспериментальных наблюдениях, писал о различном течении сифилитической инфекции, считая, что у одних больных она течет «дерматотропно», у других «невротропно», определяя первостепенное значение состоянию организма и нервной системы [69].

В зарубежной научной литературе последних лет появились публикации об исследованиях, направленных на молекулярное типирование штаммов бледной трепонемы, выявленных у больных нейросифилисом [70—72]. Авторами обнаружены штаммы бледной трепонемы, наиболее часто встречающиеся у больных нейросифилисом, что может быть использовано для выявления пациентов с риском развития поражения нервной системы.

Большое внимание уделяют изучению особенностей сочетанной ВИЧ-инфекции и сифилиса. А. Libois и соавт. провели обследование больных сифилисом с сопутствующей ВИЧ-инфекцией и обнаружили па-

тологические изменения в ликворе при вторичном сифилисе у 57% больных, при раннем скрытом — у 24%, при позднем скрытом — у 18% [73]. Течение нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных больных характеризуется клиническим полиморфизмом [73, 74]. К настоящему времени доказано взаимноотягщающее влияние сифилиса и ВИЧ-инфекции. Отмечено, что при ВИЧ-инфекции может возникать реактивация сифилитической инфекции в центральной нервной системе у больных различными формами сифилиса [75—78]. Авторы считают, что исследование цереброспинальной жидкости должно проводиться у всех ВИЧ-инфицированных лиц при обнаружении антител к возбудителю сифилиса в сыворотке крови, в том числе у лиц, получивших лечение по поводу сифилиса.

Сифилис нервной системы может развиваться у больных, получивших неадекватное специфическое лечение по поводу других форм сифилиса. К неадекватному лечению и повышению возможности возникновения поздних манифестных форм сифилиса, в том числе нейросифилиса, приводят ошибки в диагностике скрытого в пользу раннего вместо позднего или неточного сифилиса [42, 68, 79, 80].

### **Особенности клинического течения нейросифилиса на современном этапе**

Особенностью клинического течения нейросифилиса на современном этапе считают малосимптомность проявлений и атипичность течения заболевания. По данным литературы, на протяжении последних десятилетий произошла эволюция клинической картины и течения сифилиса, которая укладывается в понятие «патоморфоз». На изменение клинической картины нейросифилиса последних десятилетий указывают многие авторы. На редкость или даже полное отсутствие манифестных поздних форм нейросифилиса указывали Э.М. Визен [81], Г.В. Робустов [82], J. Hotson [83], сравнивая частоту встречаемости прогрессивного паралича и спинной сухотки с данными «допенициллинового периода», отметил уменьшение частоты данных форм нейросифилиса не менее чем в 10 раз. В качестве возможной причины снижения частоты поздних манифестных форм сифилиса авторы рассматривают не только влияние активной химиотерапии (введение в арсенал противосифилитических средств — пенициллина), но и употребление населением антибиотиков в связи с интеркуррентными заболеваниями.

В 1990-х годах на фоне резкого увеличения количества ранних форм сифилиса отмечалось преобладание ранних мениггоскулярных форм нейросифилиса [39, 40, 42, 84]. Появились публикации, где обсуждались проблемы диагностики атипичных, стертых клинических проявлений нейросифилиса [41, 84]. Авторы отмечали, что на фоне патоморфоза сифилиса

изменения в клинической картине нейросифилиса могут быть обусловлены изменениями механизмов его развития, а именно состоянием иммунной системы организма, состоянием гематоэнцефалического барьера и вегетативной нервной системы.

В 2000-х годах появились сообщения о ранних и поздних формах нейросифилиса с выраженной и тяжелой клинической симптоматикой среди пациентов неврологических, психиатрических и венерологических стационаров [52, 55, 79, 84]. В настоящее время, по данным ряда авторов [68, 85], клиническая симптоматика позднего нейросифилиса носит неспецифический характер, проявляясь в виде диффузного многоочагового поражения центральной нервной системы, поражения черепно-мозговых нервов, в виде параличей и парезов, статико-локомоторной и динамической атаксии, нарушений функции тазовых органов, нарушений когнитивного статуса до уровня деменции легкой степени выраженности. Т.В. Красносельских и Е.В. Соколовский отмечают патоморфоз позднего нейросифилиса, который заключается в преобладании оболочечных и сосудистых форм над паренхиматозными, малосимптомном течении паренхиматозных форм при отсутствии патологических изменений цереброспинальной жидкости [86].

По данным некоторых современных зарубежных авторов [87], при осуществлении ликвородиагностики у больных скрытыми формами сифилиса в 25—30% случаев устанавливается диагноз асимптомного нейросифилиса, нередко встречаются больные нейросифилисом с первичной манифестацией в виде ишемического инсульта [88]. Достаточно часто встречаются сообщения об увеличении числа больных с симптомами нарушения психики при поздних формах нейросифилиса [89—91] и поражением зрительного нерва [92, 93].

### **Лабораторная диагностика нейросифилиса**

Разнообразие субъективных и объективных симптомов поражения нервной системы у больных сифилисом может рассматриваться как нейросифилис, однако окончательный диагноз может быть установлен после проведения исследования цереброспинальной жидкости.

К началу XX века в результате усилий многих ученых выяснилась роль цереброспинальной жидкости, продуцирующейся в головном мозге и отражающей цитохимические и биологические свойства центральной нервной системы не только в норме, но и при патологии. До настоящего времени важное диагностическое значение имеет изучение количественного и качественного состава клеточных элементов и определение общего количества белка в цереброспинальной жидкости. Патологические изменения воспалительного характера заключаются в повышенном количестве клеток в цереброспинальной жидко-

сти — плеоцитозе. Патологические изменения в цереброспинальной жидкости, касающиеся содержания общего белка, обычно характеризуются повышением его уровня в результате нарушения обменных процессов и воспалительных изменений в центральной нервной системе, а также вследствие распада нервной ткани. Количество белка оказывается особенно высоким в случае нарушения циркуляции цереброспинальной жидкости при наличии гумм головного и спинного мозга. При сифилитических менингитах количество белка увеличивается за счет воспалительных процессов, происходящих в оболочках, и повышенной проницаемости сосудов мозга. Увеличение содержания белка в цереброспинальной жидкости сопровождается деструктивными процессами нервной ткани также при паренхиматозных формах нейросифилиса [1, 4, 13, 61, 80].

Нормальная цереброспинальная жидкость содержит до 5—8 клеток в мм<sup>3</sup>, белок — до 0,46 г/л [94]. В Руководстве CDC (Centers for disease control and prevention) по ведению больных ИППП (2010) нормальным считается количество лейкоцитов в цереброспинальной жидкости менее 5 в 1 мм<sup>3</sup> [95]. В Европейском руководстве (European Guideline on the Management of Syphilis 2008) нормальной считается цереброспинальная жидкость с количеством клеток от 5 до 10 в 1 мм<sup>3</sup> [96].

Однако клинические методы лабораторного исследования (цитологическое исследование и определение количества белка) являются важными при диагностике нейросифилиса, но не подтверждают специфичность поражения, поэтому большое значение придается иммунологическим методам исследования цереброспинальной жидкости.

В настоящее время за рубежом стандартным нетрепонемным тестом для исследования цереброспинальной жидкости у больных сифилисом является VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) [95, 96]. Показана возможность использования теста быстрых плазменных реагинов — RPR для диагностики нейросифилиса [97]. Специфичность VDRL и RPR, по данным зарубежных исследователей [66, 67, 98], составляет 99—99,3%, чувствительность — 55—75%.

В России для исследования цереброспинальной жидкости при диагностике нейросифилиса продолжительное время используется нетрепонемный тест — реакция связывания комплемента (РСК) [99]. По данным разных авторов, положительные результаты РСК с образцами цереброспинальной жидкости при ранних формах нейросифилиса варьировали от 60 до 100%, а при поздних формах — от 15 до 50% [12, 64, 80, 100, 101]. Сравнительное изучение диагностической значимости различных иммунологических тестов при исследовании цереброспинальной жидкости у больных нейросифилисом показало более высокие результаты диагностической эффективности реакции микропреципитации (РМП) над РСК [102].

В связи с невысокой чувствительностью нетрепонемных тестов при диагностике нейросифилиса широко используются различные трепонемные тесты. За рубежом для исследования цереброспинальной жидкости используют реакцию иммунофлюоресценции с абсорбцией (РИФ-абс) [95, 96], в России для специфической диагностики сифилиса применяется РИФ с цельным ликвором (РИФц) [99]. Чувствительность РИФ при исследовании цереброспинальной жидкости больных нейросифилисом, по данным некоторых авторов, варьирует от 82 до 94% [103—105]. В целом значение данной реакции в диагностике нейросифилиса оценивается достаточно высоко. Однако положительные результаты РИФ с цереброспинальной жидкостью не обязательно могут быть связаны с нейросифилисом, так как позитивность реакции может быть следствием проникновения сывороточных антитрепонемных антител в цереброспинальную жидкость при повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера, а также при попадании в цереброспинальную жидкость крови во время проведения люмбальных пункций, но отрицательные результаты РИФ с цереброспинальной жидкостью исключают нейросифилис [66, 80, 104, 105].

Еще одним трепонемным тестом, применяемым за рубежом для исследования цереброспинальной жидкости с целью диагностики как ранних, так и поздних форм нейросифилиса, является реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) [96, 104, 105]. Методом РПГА с рекомбинантными антигенами *T. pallidum* определяются в основном антитела к рекомбинантным аналогам белка TmpA и липопротеина с молекулярной массой 17 кДа [106]. Проведены исследования для определения интратекальной продукции специфических IgG к *T. pallidum* с использованием РПГА, а именно оценена значимость индекса РПГА [104, 105, 107]. В России до последнего времени отсутствовали нормативные документы, регламентирующие применение РПГА для исследования цереброспинальной жидкости у больных нейросифилисом. Однако проведенные исследования установили возможность использования РПГА при диагностике нейросифилиса и показали ее высокую диагностическую эффективность [102, 108, 109], в связи с чем метод РПГА включен в проект стандарта диагностики больных нейросифилисом.

О возможности применения иммуноферментного анализа (ИФА) для диагностики нейросифилиса сообщалось многими авторами [110—112]. По их мнению, диагностическая эффективность ИФА при исследовании цереброспинальной жидкости варьирует от 92 до 100% в зависимости от формы нейросифилиса. По данным отечественных исследователей, при исследовании цереброспинальной жидкости у больных ранним нейросифилисом методом ИФА с рекомбинантными антигенами определяются анти-

тела преимущественно к антигену 17 кДа [13, 113]. В соответствии с действующим в Российской Федерации Приказом № 87 Минздрава РФ №87 от 26.05.2001 г. «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса» ИФА может быть использован для исследования цереброспинальной жидкости с целью диагностики нейросифилиса [99]. За рубежом метод ИФА не включен в нормативные документы по исследованию цереброспинальной жидкости у больных сифилисом.

В России при диагностике нейросифилиса в соответствии с действующим в России приказом Минздрава РФ № 87 от 26.05.2001 г. используется реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ) [99]. По данным некоторых авторов [80, 100], положительные результаты РИБТ с цереброспинальной жидкостью с большой вероятностью свидетельствуют о сифилитическом поражении центральной нервной системы, но отрицательные результаты не исключают наличия нейросифилиса, что объясняется низкой концентрацией иммобилизинов в цереброспинальной жидкости. В последние годы применение РИБТ ограничивается ввиду необходимости содержания вивария, сложности проведения реакции и учета результатов. За рубежом РИБТ используется только в научно-исследовательских целях [114].

Одним из современных методов исследования, направленных на одновременное дифференцированное определение антител к нескольким антигенам бледной трепонемы, является метод иммуноблоттинга. Количество публикаций, посвященных исследованию цереброспинальной жидкости методом иммуноблоттинга, ограничено. Отмечен положительный результат исследования цереброспинальной жидкости методом иммуноблоттинга у детей с симптомами врожденного сифилиса [115], у больных менинговазкулярным нейросифилисом [116], поздним скрытым сифилисом [117]. По мнению авторов [117], метод иммуноблоттинга может быть полезен для выявления асимптомного нейросифилиса. Исследования, проведенные в России, установили возможность использования иммуноблоттинга при диагностике различных форм нейросифилиса, при этом в цереброспинальной жидкости больных нейросифилисом вне зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений и давности заражения сифилитической инфекцией наиболее часто обнаруживаются антитела к антигенам Tr17 и Tr47 [102, 118]. В настоящее время в России исследование цереброспинальной жидкости методом иммуноблоттинга рекомендовано для диагностики в основном асимптомного нейросифилиса [119].

Некоторые зарубежными исследователями показана возможность использования полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления нуклеиновых кислот бледной трепонемы в цереброспинальной жид-

кости для диагностики нейросифилиса, однако чувствительность ПЦР с цереброспинальной жидкостью оказалась низкой, и метод не нашел широкого практического применения [66, 120—122].

В зарубежных публикациях большое внимание уделяется вопросам лабораторной диагностики нейросифилиса у лиц с сочетанной ВИЧ-инфекцией. По данным некоторых авторов, сифилитическое поражение нервной системы у ВИЧ-инфицированных, больных сифилисом, чаще наблюдается, если в сыворотке крови уровень CD4 Т-лимфоцитов меньше 350 клеток/мл в сочетании с резкоположительным результатом в нетрепонемном тесте (RPR) в разведении 1:32 и более [66, 73, 77]. Кроме стандартных методов исследования цереброспинальной жидкости, у ВИЧ-инфицированных проводятся исследования, направленные на повышение эффективности диагностики нейросифилиса с использованием хемокинов, контролирующих миграцию иммунных клеток [123]. По данным авторов, повышение уровня CXCL13 (chemokine ligand) — группы воспалительных хемокинов в цереброспинальной жидкости больных сифилисом может свидетельствовать о воспалительных процессах в центральной нервной системе, что особенно информативно при диагностике асимптомного нейросифилиса. Отечественными исследователями показаны изменения в цереброспинальной жидкости больных нейросифилисом в виде повышения уровня цитокинов: фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкинов-16 и -17, что может характеризовать аутоиммунную направленность процессов дегенерации в нервной системе [124].

## Заключение

Таким образом, в настоящее время в России и за рубежом эпидемиологическая ситуация характеризуется увеличением регистрации числа случаев нейросифилиса.

В Российской Федерации результатом отдаленных последствий эпидемии сифилиса, наблюдавшейся в 90-х годах XX века, явилось формирование новых случаев нейросифилиса за счет скрытых, как поздних, так и неуточненных форм сифилитической инфекции, которые в настоящее время имеют тенденцию к росту. Несвоевременность выявления поражений нервной системы может способствовать развитию поздних форм нейросифилиса, что вызывает необходимость совершенствования существующих подходов к диагностике нейросифилиса. Как за рубежом, так и в Российской Федерации для диагностики нейросифилиса разработаны и применяются методы исследования цереброспинальной жидкости, включающие клинические исследования (определение содержания белка, цитоза), а также иммунологические нетрепонемные и трепонемные тесты. ■

## Литература

- Guber-Grits D.S., Markus L.M., Moskvina K.A. i dr. Nervnaya sistema pri ranнем sifilise. Khar'kov, 1937; 180. [Губер-Гриц Д.С., Маркус Л.М., Москвин К.А. и др. Нервная система при раннем сифилисе. Харьков, 1937; 180].
- Vedrov N.S. Sifilis. M.: Medgiz, 1950; 274. [Ведров Н.С. Сифилис. М.: Медгиз, 1950; 274].
- Banshchikov V.M., Nevzorova T.A. Psikhiatriya. M.: Meditsina, 1969; 374. [Банщикова В.М., Невзорова Т.А. Психиатрия. М.: Медицина, 1969; 374].
- Margulis M.S. Ranniy neyrosifilis. M.: Medgiz, 1949; 248. [Маргулис М.С. Ранний нейросифилис. М.: Медгиз, 1949; 248].
- Merritt H.H., Adams R.D., Solomon H.C. Neurosyphilis. Oxford University Press, New York, 1946.
- Mahoney J.F., Arnold R.C., Harris A.D. Penicillin treatment of early syphilis. Am J Public Health 1943; 33: 1387—1391.
- Kilmarx P.H., Louis M.E. The evolving epidemiology of syphilis. Am J Public Health 1995; 8: 1053—1054.
- Nakashima A.K., Rolfs R.T., Flock M.L., Kilmarx P. Epidemiology of syphilis in the United States, 1941—1993. Sex Transm Dis 1996; 23: 16—23.
- Prange H.W., Ritter G. The epidemiology of neurosyphilis. Nervenarzt 1981; 52: 32—35.
- Perdrup A., Jorgensen B.B., Stranberg-Pedersen N. The profile of neurosyphilis in Denmark. A clinical and serological study of all patients in Denmark with neurosyphilis disclosed in the years 1971—1979. Acta Dermatovenerol 1981; 96: 3—14.
- Holmes K.K., Mardh P.A., Sparling P.E. et al. Sexually Transmitted Diseases. NY: McGraw-Hill Inc, 1984.
- Paget W.J., Zimmermann H.P. Surveillance of sexually transmitted diseases in Switzerland, 1973—1994: evidence of declining trends in gonorrhoea and syphilis. Sozial Praventivmed 1997; 42 (1): 30—36.
- Samtsov A.V. (red.) Neyrosifilis. Sovremennye predstavleniya o diagnostike i lechenii. Sankt-Peterburg: SpetsLit; 2006. [Самцов А.В. (ред.) Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2006].
- Robustov G.V., Studnitsin A.A., Kochetkov V.D. Sifilis nervnoy sistemy. Aktual'nye voprosy patogeneza i terapii kozhnykh i venericheskikh bolezney. M., 1969; 243—262. [Робустов Г.В., Студницин А.А., Кочетков В.Д. Сифилис нервной системы. Актуальные вопросы патогенеза и терапии кожных и венерических болезней. М., 1969; 243—262].
- Lipmanovich A.S. Dinamika smertnosti ot neyrosifilisa po dannym avtopsiy za 24 goda (1933—1956). Vestn. dermatol. i venerol. 1958; 6: 54—58. [Липманович А.С. Динамика смертности от нейросифилиса по данным аутопсий за 24 года (1933—1956). Вестн. дерматол. и венерол. 1958; 6: 54—58].
- Milich M.V. Dinamika registratsii sifilisa (v osnovnom pozdnykh form) po dannym avtopsiy za 40 let. Vestn. dermatol. i venerol. 1975; 5: 40—46. [Милич М.В. Динамика регистрации сифилиса (в основном поздних форм) по данным аутопсий за 40 лет. Вестн. дерматол. и венерол. 1975; 5: 40—46].
- Milich M.V. Evolyutsiya sifilisa. M.: Meditsina, 1987; 157. [Милич М.В. Эволюция сифилиса. М.: Медицина, 1987; 157].
- Rolfs R.T., Nakashima A.K. Epidemiology of primary and secondary syphilis in the United States, 1981 through 1989. JAMA 1990; 264: 1432—1437.
- Hook III E.W., Marra C.M. Acquired syphilis in adults. N Engl J Med 1992; 326: 1060—1069.
- Engelgau M.M., Woernle C.H., Rolfs R.T. et al. Control of epidemic early syphilis: the results of an intervention campaign using social networks. Sex Transm Dis 1995; 22: 203—209.
- World Health Organization. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: overview and estimates. Geneva: WHO, 2001.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for public health surveillance of syphilis in the United States. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC 2003; 9—10.
- World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen. Trends in sexually transmitted infections and HIV in the European Region, 1980—2005. Geneva: WHO, 2006.
- CDC. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2011. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2012.
- Stamm L. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54 (2): 583—589.
- Fenton K. A multilevel approach to understanding the resurgence and evolution of infectious syphilis in Western Europe. Euro Surveill 2004; 9 (12): 3—4.
- Peterman T.A., Heffelfinger J.D., Swint E.B., Groseclose S.L. The changing epidemiology of syphilis. Sex Transm Dis 2005; 32: 4—10.
- Kent M.E., Romanelli F. Reexamining syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations, and management. Ann Pharmacother 2008; 42 (2): 226—236.
- Savage E.J., Hughes G., Ison C. et al. Syphilis and gonorrhoea in men who have sex with men: a European overview. Eurosurveillance 2009; 14 (47): 194—197.
- Celum C.L. Sexually transmitted infections and HIV: epidemiology and interventions. Topics in HIV medicine: a publication of the International AIDS Society, USA 2010; 18 (4): 138—142.
- Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2010; Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, 2012; 22.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men — four cities, United States, January 2002—June 2004. Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56: 625—628.
- Zetola N.M., Engelman J., Jensen T.P., Klausner J.D. Syphilis in the United States: an update for clinicians with an emphasis on HIV coinfection. Mayo Clin Proc 2007; 82: 1091—1102.
- 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.
- de Almeida S.M., Bhatt A., Riggs P.K. et al. Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus viral load in patients with neurosyphilis. J Neurovirology 2010; 16 (1): 6—12.
- Shah B.B., Lang A.E. Acquired neurosyphilis presenting as movement disorders. Mov Disord 2012; 6 (27): 690—695.
- Akovbyan V.A., Tikhonova L.I., Mashkilleysan A.L. Zabolevaemost' sifilissom: opyt istorii, epidemiologicheskii analiz, prognozy. Zabolevaniya peredavaemye polovym putem 1995; 4: 22—25. [Аковбян В.А., Тихонова Л.И., Машкиллейсон А.Л. Заболеваемость сифилисом: опыт истории, эпидемиологический анализ, прогнозы. Заболевания, передаваемые половым путем 1995; 4: 22—25].
- Privalova N.K., Tikhonova L.I. Zabolevaemost' sifilissom v Rossiyskoy Federatsii: analiz tendentsiy i prognoz razvitiya epidemicheskoy situatsii. Infektsii peredavaemye polovym putem 2000; 5: 35—40. [Привалова Н.К., Тихонова Л.И. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации: анализ тенденций и прогноз развития эпидемической ситуации. Инфекции, передаваемые половым путем 2000; 5: 35—40].
- Raznatovskiy I.M., Krasnosel'skikh T.V., Sokolovskiy E.V. Porazhenie nervnoy sistemy i vnutrennikh organov u bol'nykh rannim priobretnennym syfilissom v nastoyashchee vremya. Zhurn. dermatovenerol. kosmetol. 1996; 1: 67—71. [Разнатовский И.М., Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Поражение нервной системы и внутренних органов у больных ранним приобретенным сифилисом в настоящее время. Журн. дерматовенерол. косметол. 1996; 1: 67—71].
- Konyukhova K.A., Grigor'eva G.N., Kudryavtsev A.S. Ranniy neyrosifilis. ZPPP 1996; 5: 78—79. [Конюхова К.А., Григорьева Г.Н., Кудрявцев А.С. Ранний нейросифилис. ЗППП 1996; 5: 78—79].
- Prokhorenkov V.I., Grinshteyn A.B., Rodikov M.V. K probleme diagnostiki neyrosifilisa. Vestn. dermatol. i venerol. 1998; 1: 35—38. [Прохоренков В.И., Гринштейн А.Б., Родиков М.В. К проблеме диагностики нейросифилиса. Вестн. дерматол. и венерол. 1998; 1: 35—38].
- Loseva O.K., Taktamysheva E.Sh. Sovremennyy neyrosifilis: klinika, diagnostika, lechenie. Rus. med. zhurn. 1998; 15: 981—984. [Лосева О.К., Тактамышева Э.Ш. Современный нейросифилис: клиника, диагностика, лечение. Рус. мед. журн. 1998; 15: 981—984].
- Kakorina E.P., Kubanova A.A., Grechko A.V. i dr. Resursy i deyatelnost' kozhno-venerologicheskikh uchrezhdeniy. Zabolevaemost' na 2002—2003 godu (Statisticheskie materialy). M.: DEKS-PRESS. 2005. [Какорина Е.П., Кубанова А.А., Гречко А.В. и др. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость на 2002—2003 годы (Статистические материалы). М.: ДЭК-ПРЕСС. 2005].

44. Khal'fin R.A., Kubanova A.A., Mikhailova Yu.V. i dr. Resursy i deyatel'nost' kozhno-venerologicheskikh uchrezhdeniy. Zabolevaemost' za 2005—2006 godu (Statisticheskie materialy). Moskva: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации; 2006. [Хальфин Р.А., Кубанова А.А., Михайлова Ю.В. и др. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2004—2005 годы (Статистические материалы). Москва: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации; 2006].
45. Khal'fin R.A., Kubanova A.A., Mikhailova Yu.V. i dr. Resursy i deyatel'nost' kozhno-venerologicheskikh uchrezhdeniy. Zabolevaemost' za 2005—2006 godu (Statisticheskie materialy). Moskva: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации; 2007. [Хальфин Р.А., Кубанова А.А., Михайлова Ю.В. и др. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2005—2006 годы (Статистические материалы). Москва: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации; 2007].
46. Krivonos O.V., Mikhailova L.A., Mikhailova Yu.V. i dr. Zabolevaemost', resursy i deyatel'nost' kozhno-venerologicheskikh uchrezhdeniy v 2008 godu (Statisticheskie materialy). Moskva: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации; FGBU TsNII OIz Roszdrava; 2009. [Кривonos О.В., Михайлова Л.А., Михайлова Ю.В. и др. Заболеваемость, ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений в 2008 году (Статистические материалы). Москва: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации; Департамент развития медицинской помощи и организации здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации; ФГУ «ЦНИИОИЗ» Росздрова; 2009].
47. Skvortsova V.I., Starodubov V.I., Kubanova A.A. Zabolevaemost', resursy i deyatel'nost' kozhno-venerologicheskikh uchrezhdeniy (2008—2009 gg.) (Statisticheskie materialy). Moskva: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации; Федеральное государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения»; Федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии Росмедтехнологий»; 2010. [Скворцова В.И., Стародубов В.И., Кубанова А.А. Заболеваемость, ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений (2008—2009 гг.) (Статистические материалы). Москва: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации; Федеральное государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения»; Федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии Росмедтехнологий»; 2010].
48. Resursy i deyatel'nost' kozhno-venerologicheskikh uchrezhdeniy. Zabolevaemost' za 2009—2010 godu (Statisticheskie materialy). M.: Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie «Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut organizatsii i informatizatsii zdavookhraneniya»; Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie «Gosudarstvennyy nauchnyy tsentr dermatovenerologii i kosmetologii Minzdravsotsrazvitiya Rossii». — 2011. [Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2009—2010 годы (Статистические материалы). М.: Федеральное государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения»; Федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздравсоцразвития России». 2011].
49. Resursy i deyatel'nost' meditsinskikh organizatsiy dermato — venerologicheskogo profilya. Zabolevaemost' infektsiyami, peredavaemymi polovym putem, zaraznymi kozhnymi boleznymi i boleznymi kozhi. (Statisticheskie materialy). Moskva: Министерство здравоохранения Российской Федерации; FGBU «Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut organizatsii i informatizatsii zdavookhraneniya» MZ RF; FGBU «Gosudarstvennyy nauchnyy tsentr dermatovenerologii i kosmetologii» MZ RF. 2012. [Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи. (Статистические материалы). Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации; ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ; ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РФ. 2012].
50. Dannye na osnovanii form Federal'nogo Gosudarstvennogo statisticheskogo nablyudeniya. Forma №9 «Svedeniya o zabolevaniyakh IPPP i zaraznykh kozhnykh zabolevaniyakh» 2013 g. [Данные на основании форм Федерального государственного статистического наблюдения. Форма № 9 «Сведения о заболеваниях ИППП и заразных кожных заболеваниях» 2013 г.].
51. Kitaeva N.V., Frigo N.V., Melekhina L.E. Aktual'nye problemy sifidologii. Sovremennye tekhnologii diagnostiki sifiliticheskoy infektsii. Vestn. dermatol. i venerol. 2008; 5: 51—59. [Китаева Н.В., Фриго Н.В., Мелехина Л.Е. Актуальные проблемы сифидологии. Современные технологии диагностики сифилитической инфекции. Вестн. дерматол. и венерол. 2008; 5: 51—59].
52. Ivanova M.A., Loseva O.K., Malygina N.S. i dr. Zabolevaemost' sifilism v Rossiyskoy Federatsii za period s 2000 po 2008 g.: osnovnye tendentsii. Clin. Dermatol. Venerol. 2009; 6: 26—30. [Иванова М.А., Лосева О.К., Малыгина Н.С. и др. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период с 2000 по 2008 г.: основные тенденции. Клини. дерматол. и венерол. 2009; 6: 26—30].
53. Katunin G.L., Frigo N.V., Rotanov S.V. i dr. Analiz zabolevaemosti i kachestva laboratornoy diagnostiki neyrosifilisa v Rossiyskoy Federatsii. Vestn. dermatol. i venerol. 2011; 3: 18—26. [Катунин Г.Л., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и др. Анализ заболеваемости и качества лабораторной диагностики нейросифилиса в Российской Федерации. Вестн. дерматол. и венерол. 2011; 3: 18—26].
54. Shuvalova T.M., Vazhbin L.B., Loseva O.K., Zalevskaya O.V. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti bol'nykh sifilism, vyvlyayemye pri skrininge v somaticheskikh statsionarakh raznykh profiley. Clin. Dermatol. Venerol. 2010; 1: 53—54. [Шувалова Т.М., Важбин Л.Б., Лосева О.К., Залевская О.В. Клинико-эпидемиологические особенности больных сифилисом, выявляемые при скрининге в соматических стационарах разных профилей. Клини. дерматол. и венерол. 2010; 1: 53—54].
55. Loseva O.K., Aleynikova O.I., Anshukov A.V., Ust'yantsev Yu.Yu. Neyrosifilism u bol'nykh psikhiatricheskogo stacionara. Clin. Dermatol. i venerol. 2012; 1: 101—107. [Лосева О.К., Алейникова О.И., Аншуков А.В., Устьянцев Ю.Ю. Нейросифилис у больных психиатрического стационара. Клини. дерматол. и венерол. 2012; 1: 101—107].
56. Potekaev N.N., Loseva O.K., Polyakova A.A. Problemy vyavleniya, diagnostiki i vedeniya bol'nykh neyrosifilism v Moskve. Klin. dermatol. i venerol. 2012; 2: 48—51. [Потекаев Н.Н., Лосева О.К., Полякова А.А. Проблемы выявления, диагностики и ведения больных нейросифилисом в Москве. Клини. дерматол. и венерол. 2012; 2: 48—51].
57. Noguchi H.A., Moore J.E. Demonstration of Treponema pallidum in the brain cases of general paralysis. J Exper Med 1913; 17: 232—238.
58. Jahnel F. Die Spirochaeten im Zentralnervensystem bei der Paralyse. Zeitschr ges Neurol Psychiatrie 1921; 73: 310—331.
59. Collart P., Franceschini P., Durel P. Experimental rabbit syphilis. J Vener Dis 1971; 47: 389—400.
60. Marra C.M., Baker-Zander S.A., Hook E.W., Lukehart S.A. An experimental model of early central nervous system syphilis. J Infect Dis 1991; 163: 825—829.
61. Fridman A.P. Osnovy likvorologii. L.: Meditsina, 1971; 645. [Фридман А.П. Основы ликворологии. Л.: Медицина, 1971; 645].
62. Wilson S.A. Discussion of unsettled questions of neurosyphilis. Proc Royal Soc Med 1934; 28: 159—164.
63. Moore J.E., Hopkins H.H. Asymptomatic Neurosyphilis. VI. The prognosis of early and late asymptomatic neurosyphilis. JAMA 1930; 95: 1637—1641.
64. Robustov G.V. Venericheskie bolezni. M.: Medgiz, 1956; 327. [Робустов Г.В. Венерические болезни. М.: Медгиз, 1956; 327].
65. Lukehart S.A., Hook III E.W., 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.
66. Marra C.M., Maxwell C.L., Smith S.L. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. J Infect Dis 2004; 189 (3): 369—376.

67. Wohrl S., Geusau A. Neurosyphilis is unlikely in patients with late latent syphilis and a negative blood VDRL-test. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 335—339.
68. Rodikov M.V., Prokhorenkov V.I. Neurosifilis: ot diagnoza k lecheniyu. Chast' I. Epidemiologiya, patogenez, klinika. *Vestn. dermatol. i venerol.* 2010; 1: 28—34. [Родилов М.В., Прохоренков В.И. Нейросифилис: от диагноза к лечению. Часть I. Эпидемиология, патогенез, клиника. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2010; 1: 28—34].
69. Milich M.V. Sifilis nervnoy sistemy. M.: Meditsina, 1968; 40. [Милич М.В. Сифилис нервной системы. М.: Медицина, 1968; 40].
70. Tantaló L.C., Lukehart S.A., Marra C.M. *Treponema pallidum* strain-specific differences in neuroinvasion and clinical phenotype in a rabbit model. *J Infect Dis* 2005; 191 (1): 75—80.
71. Molepo J., Pillay A., Weber B. et al. Molecular typing of *Treponema pallidum* strains from patients with neurosyphilis in Pretoria, South Africa. *Sex Transm Infect* 2007; 83 (3): 189—192.
72. Marra C.M., Sahi S.K., Tantaló L.C. et al. Enhanced molecular typing of *treponema pallidum*: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis. *J Infect Dis* 2010; 202 (9): 1380—1388.
73. Libois A., De Wit Poll S. B. et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm. Dis.* 2007; 34: 141—144.
74. Gitai L.L., Jaláí P.S., Takayanagi O.M. Neurosyphilis in the age of AIDS: clinical and laboratory features. *Neurol Sci* 2009; 30 (6): 465—470.
75. Tomberlin M.G., Holtom P.D., Owens J.L., Larsen R.A. Evaluation of neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 288—294.
76. Marra C., Gary D.W., Kuypers J., Jacobson M.A. Diagnosis of neurosyphilis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1996; 174: 219—221.
77. Ghanem K.G. Sensitivity and specificity of lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms reply. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 162—163.
78. Niedermeier A., Kovnerysty O., Braun-Falco M. Syphilis in the context of HIV-infection — a complex disease. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135 (28): 1423—1426.
79. Chebotarev V.V., Pavlik L.V., Guzhvieva O.D., Chebotareva N.V. Aktual'nye problemy neyrosifilisa. *Vestn. dermatol. i venerol.* 2002; 1: 69—71. [Чеботарев В.В., Павлик Л.В., Гужвиева О.Д., Чеботарева Н.В. Актуальные проблемы нейросифилиса. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2002; 1: 69—71].
80. Krasnosel'skikh T.V., Sokolovskiy E.V. (red.) *Neyrosifilis. Sustavnoy sindrom v praktike dermatovenerologa.* SPb.: Sotis, 2001; 27—72. [Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. (ред.) *Нейросифилис. Суставный синдром в практике дерматовенеролога.* СПб.: Сотис, 2001; 27—72].
81. Vizen E.M. O techenii i klinicheskikh osobennostyakh neyrosifilisa. *Sovremennaya meditsina* 1961; 10: 59—63. [Визен Э.М. О течении и клинических особенностях нейросифилиса. *Современная медицина* 1961; 10: 59—63].
82. Robustov G.V., Studnitsin A.A., Kochetkov V.D. Sifilis nervnoy sistemy. Aktual'nye voprosy patogenez i terapii kozhnykh i venericheskikh bolezney. M., 1969; 243—262. [Робустов Г.В., Студницин А.А., Кочетков В.Д. Сифилис нервной системы. Актуальные вопросы патогенеза и терапии кожных и венерических болезней. М., 1969; 243—262].
83. Hotson J.R. Modern neurosyphilis: a partially treated chronic meningitis. *West J Med* 1981; 135 (3): 191—200.
84. Prokhorenkov V.I., Rodikov M.V., Grinshteyn A.B. Porazheniya nervnoy sistemy pri sifilise (osobennosti kliniki i diagnostiki). *Ocherki po nevrologii i neyrokhirurgii: sb. tr. Krasnoyarsk,* 2002; 28—29. [Прохоренков В.И., Родилов М.В., Гринштейн А.Б. Поражения нервной системы при сифилисе (особенности клиники и диагностики). *Очерки по неврологии и нейрохирургии: сб. тр. Красноярск,* 2002; 28—29].
85. Vasil'eva O.A., Kubrin E.A., Karpov S.M., Shevchenko P.P. Pozdnyy neyrosifilis kak faktor kognitivnykh narusheniy. *Fundamental Research* 2012; 4 (chast' 2): 256—259. [Васильева О.А., Кубрин Е.А., Карпов С.М., Шевченко П.П. Поздний нейросифилис как фактор когнитивных нарушений. *Фундаментальные исследования* 2012; 4 (часть 2): 256—259].
86. Krasnosel'skikh T.V., Sokolovskiy E.V. Patogenez i sovremennye osobennosti klinicheskoy kartiny priobretennogo sifilisa. *Modern problems of dermatovenerology, immunology and cosmetology* 2010; 3: 66—70. [Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Патогенез и современные особенности клинической картины приобретенного сифилиса. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.* 2010; 3: 66—70].
87. Chang C.C., Leslie D.E., Spelman D. et al. Symptomatic and asymptomatic early neurosyphilis in HIV-infected men who have sex with men: a retrospective case series from 2000 to 2007. *Sex Health* 2011; 8 (2): 207—213.
88. Liu L.L., Zheng W.H., Tong M.L. et al. Ischemic stroke as a primary symptom of neurosyphilis among HIV-negative emergency patients. *J Neurol Sci* 2012; 317 (1—2): 35—39.
89. Nitrini R., Brandão de Paiva A., Akada L., Dozzi Brucki S. Did you rule out neurosyphilis? *Dement Neuropsychol* 2010; 4 (4): 338—345.
90. Zheng D., Zhou D., Zhao Z. et al. The clinical presentation and imaging manifestation of psychosis and dementia in general paresis: a retrospective study of 116 cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011; (3): 300—307.
91. Friedrich F., Geusau A., Friedrich M.E. et al. The chameleon of psychiatry — psychiatric manifestations of neurosyphilis. *Psychiatr Prax* 2012; 39 (1): 7—13.
92. Bandettini di Poggio M., Primavera Capello A., Bandini F. et al. A case of secondary syphilis presenting as optic neuritis. *Neurol Sci* 2010; 31 (3): 365—367.
93. Pacella F., De Giusti M., Lombardi A.M. et al. Epidemiology of syphilis: new cases of neurosyphilis. *Ann Ig* 2012; 24 (4): 319—324.
94. «O merakh po preduprezhdeniyu rasprostraneniya infektsiy, peredavaemykh polovym putem», prilozhenie № 4 «Taktika vzaimodeystviya vrachey dermatovenerologov, nevrologov i drugikh spetsialistov po diagnostike i lecheniyu bol'nykh rannim neyrosifilisolom». *Prikaz Minzdrava RF № 291 ot 30.07.2001g.* M.: MZ RF, 2001. [«O мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем», приложение № 4 «Тактика взаимодействия врачей дерматовенерологов, неврологов и других специалистов по диагностике и лечению больных ранним нейросифилисом»: Приказ Минздрава РФ № 291 от 30.07.2001г. М.: МЗ РФ, 2001].
95. Center for disease control prevention, Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *CDC. MMWR* 2010; 59 (RR12): 1—110.
96. French P., Gomberg M., Janier M. et al. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS* 2009; 20(5): 300—309.
97. 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.
98. Marra C.M., Tantaló L.C., Maxwell C.L. et al. The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis* 2012; 39 (6): 453—457.
99. «O sovershenstvovaniy serologicheskoy diagnostiki sifilisa». *Prikaz Minzdrava RF № 87 ot 26.05.2001 g.* M.: MZ RF, 2001; 63. [«O совершенствовании серологической диагностики сифилиса»: Приказ Минздрава РФ № 87 от 26.05.2001 г. М.: МЗ РФ, 2001; 63].
100. Sazonova L.V., Shaposhnikov O.K. (red.) *Laboratornaya diagnostika sifilisa. Venericheskie bolezni.* M.: Meditsina, 1991; 246—266. [Сазонова Л.В., Шапошников О.К. (ред.) *Лабораторная диагностика сифилиса. Венерические болезни.* М.: Медицина, 1991; 246—266].
101. Yakovlev N.A., Dubenskiy V.V. (red.) *Neyrosifilis (klinika, diagnostika, lechenie): Uchebnoye posobie.* Tver', 2004; 175. [Яковлев Н.А., Дубенский В.В. (ред.) *Нейросифилис (клиника, диагностика, лечение): Учебное пособие.* Тверь, 2004; 175].
102. Frigo N.V., Katunin G.L., Rotanov S.V. Levin O.S. *Sovremennye immunologicheskie metody issledovaniya tserebrospinal'noy zhidkosti (TsSZh) u bol'nykh neyrosifilisolom.* *Vestn. dermatol. i venerol.* 2011; 6: 49—58. [Фриго Н.В., Катунин Г.Л., Ротанов С.В., Левин О.С. Современные иммунологические методы исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у больных нейросифилисом. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2011; 6: 49—58].
103. Garner M.F. Backhouse J.L. Fluorescent treponemal antibody tests on cerebrospinal fluid. *Br J Vener Dis* 1971; 47: 356—358.
104. Luger A.F., Schmid B.L., Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD AIDS* 2000; 11 (4): 224—234.

105. Tholance Y., Laroche S., Bertrand A., Caudie C. CSF: diagnosis of neurosyphilis in a patient hospitalized for an acute brain stroke. *Ann Biol Clin* 2008; 66 (5): 561—565.
106. Chepurchenko N., Gladysheva M., Burkov A., Obriadina A. Significance of laboratory findings for diagnosis of neurosyphilis. *European Congress of Clinical Microbiology and Infections Diseases*, Barcelona, Spain, 2008.
107. Schmidt B.L., Van Voorst Vader P.C. Laboratory diagnosis of neurosyphilis in Europe. *IUSTI/WHO Conference on STI. Europe Syphilis Guideline Expert Workshop*. Mykonos, Greece, 2004.
108. Frigo N.V., Rotanov S.V., Kitaeva N.V. i dr. Diagnosticheskaya informativnost' reaktsii passivnoy gemagglutinatsii s likvorom pri neyrosifilise. *Vestn. dermatol. i venerol.* 2008; 1: 23—28. [Фриго Н.В., Ротанов С.В., Китаева Н.В. и др. Диагностическая информативность реакции пассивной геммагглютинации с ликвором при нейросифилисе. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2008; 1: 23—28].
109. Mardanly S.G., Kulyash G.Yu. Reaktsiya passivnoy gemagglutinatsii v serologicheskoy diagnostike sifilisa: uchebno-metodicheskoe posobie. *Elektrogorsk: ZAO «EKOlab»*, 2010; 48. [Марданлы С.Г., Куляш Г.Ю. Реакция пассивной геммагглютинации в серологической диагностике сифилиса: учебно-методическое пособие. *Электрогорск: ЗАО «ЭКОлаб»*, 2010; 48].
110. Moskophidis M, Muller F. Immunology of neurosyphilis: intrathecal synthesis of *Treponema pallidum*-specific IgG and IgM antibodies. *Immun Infekt* 1985; 13 (3): 91—98.
111. Lee J.B., Farshy C.E, Hambie E.A. et al. Detection of immunoglobulin M in cerebrospinal fluid from syphilis patients by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1992; 3 (2): 497—500.
112. Kiseleva G.A. Likvorodiagnostika sifilisa metodom immunofermentnogo analiza s test-sistemoy ZAO «Vektor-Best», prednaznachennoy dlya vyavleniya immunoglobulinov klassa G. *IPPP 2003*; 2: 27—31. [Киселева Г.А. Ликвородиagnostika сифилиса методом иммуноферментного анализа с тест-системой ЗАО «Вектор-Бест», предназначенной для выявления иммуноглобулинов класса G. *ИППП 2003*; 2: 27—31].
113. Sboychakov V.B., Ivanov A.M., Telichko I.N. i dr. Ispol'zovanie iskusstvennykh analogov treponemnykh antigenov v diagnostike rannego neyrosifilisa. *Journal of Dermatovenerology and Cosmetology* 2002; 1: 30—34. [Сбойчаков В.Б., Иванов А.М., Теличко И.Н. и др. Использование искусственных аналогов трепонемных антигенов в диагностике раннего нейросифилиса. *Журн. дерматовенерол. и косметол.* 2002; 1: 30—34].
114. Hook III E.W. Editorial respons: diagnosing neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 295—297.
115. Sanchez P.J., Wendel G.D., Norgard M.V. IgM antibody to *Treponema pallidum* in cerebrospinal fluid of infants with congenital syphilis. *Am J Dis Child* 1992; 146: 1171—1175.
116. Bollensen E., Albrecht S., Beuche W. et al. Reactivity of locally produced CSF antibodies in patients with neurosyphilis against antigens of *Treponema pallidum*. *J Neurol* 1993; 240 (8): 471—474.
117. Kotnik V., Jordan K., Stopinsek S. et al. Intrathecal antitreponemal antibody synthesis determination using the INNO-LIA Syphilis Score. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2007; 16 (4): 135—141.
118. Novikov A.I., Dolgikh T.I., Novikov Yu.A. Vesternblot kak podtverzhdayushchiy test v laboratornoy diagnostike sifilisa. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 8: 44—45. [Новиков А.И., Долгих Т.И., Новиков Ю.А. Вестерн-блот как подтверждающий тест в лабораторной диагностике сифилиса. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 8: 44—45].
119. Kubanova A.A. (redaktor), *Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh infektsiyami, peregivayemyimi polovym putem, i urogenital'nymi infektsiyami* (Rossiyskoye obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov). M.: Izd. dom «DELOVOY EKSPRESS», 2012. 34—68. [Кубанова А.А. (редактор). *Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями* (Российское общество дерматовенерологов и косметологов). М.: Изд. дом «ДЕЛОВОЙ ЭКСПРЕСС», 2012. 34—68].
120. Noordhoek G.T., Wolters E.C., De Jonge M.E., van Embden J.D.A. Detection by polymerase chain reaction of *Treponema pallidum* DNA in cerebrospinal fluid from neurosyphilis patients before and after antibiotic treatment. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1976—1984.
121. Moskophidis M., Peters S. Comparison of intrathecal synthesis of *Treponema pallidum*-specific IgG antibodies and polymerase chain reaction for the diagnosis of neurosyphilis. *Zentralbl Bakt* 1996; 283: 295—305.
122. Garcia P., Grassi B., Fich F. et al. Laboratory diagnosis of *Treponema pallidum* infection in patients with early syphilis and neurosyphilis through a PCR-based test. *Rev Chilena Infectol* 2011; 28 (4): 310—315.
123. Marra C.M., Tantaló L.C., Sahi S.K. et al. CXCL13 as a cerebrospinal fluid marker for neurosyphilis in HIV-infected patients with syphilis. *Sex Transm Dis* 2010; 37 (5): 283—287.
124. Novikov Yu.A., Novgorodova T.I., Kidalov M.B. i dr. Osobennosti immunnoy reagirovaniya pri neyrosifilise. *Vestn. dermatol. i venerol.* 2012; 6: 43—47. [Новиков Ю.А., Новгородова Т.И., Кидалов М.Б. и др. Особенности иммунного реагирования при нейросифилисе. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2012; 6: 43—47].

## об авторах:

Г.Л. Катунин — к.м.н., старший научный сотрудник отдела ИППП ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Л.Е. Мелехина — старший научный сотрудник ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Н.В. Фриго — д.м.н., заместитель директора по научно-образовательной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва