

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

УДК 616.972:616.98

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИФИЛИСА ПРИ КОИНФЕКЦИИ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

*¹Т.В.Красносельских, ¹Е.Б.Манашева, ²М.А.Гезей*¹ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия²СПб ГБУЗ «Центр СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2018 г.

Обзорная статья посвящена особенностям диагностики и лечения сифилиса, развивающегося на фоне ВИЧ-инфекции. У небольшого числа ВИЧ-инфицированных больных могут отмечаться ложноотрицательные и ложноположительные результаты серологических реакций на сифилис. Пациенты с коинфекцией подвержены более высокому риску возникновения специфических поражений нервной системы, органов зрения и слуха, у них выше вероятность неудач в лечении сифилиса и возникновения нейрорецидивов. Эффективность терапии нейросифилиса на фоне коинфекции трудно оценить, так как нормализация состава СМЖ у ВИЧ-позитивных пациентов происходит медленнее, чем у ВИЧ-негативных. В ближайшие годы число случаев сочетанных заражений сифилисом и ВИЧ-инфекцией будет неминуемо увеличиваться. В связи с этим необходимо всестороннее изучение проблемы коинфекции и совершенствование подходов к ведению больных на основе принципов доказательной медицины.

Ключевые слова: сифилис, ВИЧ-инфекция, нейросифилис, серологические реакции для диагностики сифилиса, цереброспинальная жидкость, исследование, лечение сифилиса, клинико-серологический контроль, серологическая резистентность, нейрорецидив.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SYPHILIS IN PATIENTS COINFECTED WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY

*¹T.V.Krasnoselskikh, ¹E.B.Manasheva, ²M.A.Gezei*¹FSBEI HE I.P.Pavlov SPbMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia²Center for AIDS and Other Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

A review article is addressed the issue of the diagnosis and treatment of syphilis that is developing against the background of HIV infection. A small number of HIV-infected patients may have false-negative or false-positive serological tests for syphilis. Patients with co-infection are at higher risk of the nervous system involvement as well as ocular and otological syphilis. The cases of treatment failure and neurorelapses are also more frequent in HIV-positive patients with syphilis. The effectiveness of neurosyphilis treatment in co-infected patients is difficult to assess, as the normalization of the CSF in HIV-positives is going slower comparing to HIV-negatives. The inevitable increase in incidence of syphilis and HIV co-infection is anticipated in the coming years. In this regard, a comprehensive study of the co-infection problem and improvement of approaches to managing patients based on the principles of evidence-based medicine is required.

Key words: syphilis, HIV infection, neurosyphilis, serologic tests for syphilis, cerebrospinal fluid, laboratory testing; syphilis treatment, clinical and serological surveillance, serofast state, neurorelapse.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-2-43-53>

Введение. В последнее время в России приобретает все большую актуальность проблема коморбидности сифилиса и ВИЧ-инфекции [1, 2]. Статистические данные, позволяющие оценить распространенность ВИЧ-инфекции среди больных

сифилисом в Российской Федерации, к сожалению, неполны, поскольку далеко не все пациенты, получающие лечение по поводу сифилиса, проходят обследование на наличие антител к ВИЧ. По данным ретроспективного эпидемиологического анали-

за, проведенного в 2006–2012 гг. среди 634 больных сифилисом, получавших стационарное лечение в Городском кожно-венерологическом диспансере Санкт-Петербурга, 5,2% оказались ВИЧ-инфицированными, причем у 49,4% из них ВИЧ-инфекция была выявлена впервые во время госпитализации для лечения сифилиса [3]. Есть основания полагать, что за прошедшие пять лет удельный вес пациентов с коинфекцией ВИЧ в группе больных сифилисом возрос, однако серьезных эпидемиологических исследований, посвященных этому вопросу, в России в последние годы не проводилось.

Ведение пациентов, одновременно инфицированных *Treponema pallidum* и ВИЧ, представляет определенные трудности для дерматовенерологов, поскольку многие аспекты диагностики и лечения сифилиса у ВИЧ-инфицированных больных остаются спорными и недостаточно освещены в «Федеральных клинических рекомендациях по ведению больных сифилисом» последнего пересмотра [4]. Так, диагностика сифилиса, протекающего на фоне ВИЧ-инфекции, может быть затруднена вследствие возникновения ложноотрицательных или, наоборот, ложноположительных результатов серологических тестов. Среди дерматовенерологов бытует мнение, что для пациентов с ВИЧ-инфекцией характерны ложноотрицательные результаты серологических реакций на сифилис и их отсроченная позитивация. Однако ввиду широкого распространения высокоактивной антиретровирусной терапии такие случаи в настоящее время редки. Гораздо чаще у ВИЧ-инфицированных, напротив, наблюдаются резкоположительные результаты нетрепонемных (НТТ) и трепонемных тестов (ТТ) на сифилис, а титры антител оказываются значимо выше, чем у ВИЧ-негативных пациентов.

Вероятность возникновения нейросифилиса (НС) у ВИЧ-инфицированных пациентов в 3–6 раз выше, чем у ВИЧ-негативных [5–8], причем в большинстве случаев специфическое поражение нервной системы протекает бессимптомно и может быть диагностировано только путем исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Проблема заключается в отсутствии единых критериев диагностики НС у ВИЧ-позитивных больных, поскольку обе инфекции вызывают сходные изменения в ЦСЖ. В связи с этим дерматовенерологи нередко допускают ошибки в постановке диагноза НС, причем отмечаются как случаи гипер-, так и гиподиагностики.

Лечение ВИЧ-инфицированных больных сифилисом проводят по тем же схемам, что и неинфици-

рованных. Предпочтительным является использование натриевой соли бензилпенициллина и препаратов средней дурантности. Однако разработка оптимальных методик антибиотикотерапии требует дальнейших исследований, основанных на принципах доказательной медицины. Эффективность альтернативных методик лечения, применяемых для лечения больных с непереносимостью пенициллина, изучена недостаточно.

Исследования на больших группах больных не выявили статистически значимых различий в реакции на антибиотикотерапию в зависимости от ВИЧ-статуса. Однако клинико-серологический контроль после окончания лечения ВИЧ-позитивных пациентов должен быть очень тщательным, так как известны случаи клинических рецидивов, в том числе нейрорецидивов, после полноценного по современным представлениям лечения. Эффективность терапии нейросифилиса на фоне коинфекции трудно оценить, так как нормализация состава ЦСЖ у ВИЧ-позитивных пациентов происходит медленнее, чем у ВИЧ-негативных.

Прогнозируемое в ближайшие годы увеличение частоты встречаемости сочетанных заражений сифилисом и ВИЧ-инфекцией диктует необходимость всестороннего изучения данной проблемы и совершенствования подходов к ведению больных с коинфекцией, что должно быть отражено в следующей редакции «Федеральных клинических рекомендаций по ведению больных сифилисом».

Особенности серологической диагностики сифилиса, протекающего на фоне ВИЧ-инфекции. Считается общепризнанным, что серологические реакции на сифилис, особенно НТТ, у пациентов с выраженным иммунодефицитом могут быть ложноотрицательными или позитивироваться позднее обычного [9, 10]. Ложноотрицательный результат неспецифического VDRL-теста (Venereal Diseases Research Laboratory test) был обнаружен у 10–11% ВИЧ-инфицированных больных ранними манифестными формами сифилиса [5, 11], а специфической реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) — у 0,7% [5]. Ложноотрицательные результаты тестов на сифилис могут быть обусловлены снижением продукции антитрепонемных антител (АТ) В-лимфоцитами в продвинутой стадии ВИЧ-инфекции. Кроме того, у ВИЧ-позитивных больных вторичным сифилисом описан феномен прозоны — ложноотрицательный результат реакции микропреципитации (РМП) и РПГА при их постановке с неразведенной сывороткой. Этот

феномен связывают, напротив, с гиперактивацией В-лимфоцитов на фоне ВИЧ-инфекции, когда образуется избыток АТ (преципитинов или гемоглютининов), тормозящих ход реакции «антиген–антитело» [12]. После разведения сыворотки указанные реакции становятся положительными.

Если при наличии клинических проявлений, предполагающих наличие сифилиса у ВИЧ-инфицированного пациента, результаты серологических реакций отрицательны или сомнительны (при повторных исследованиях), рекомендуют использовать прямые методы подтверждения диагноза (темнопольную микроскопию, полимеразную цепную реакцию или иммуногистохимическое исследование).

Однако чаще у ВИЧ-инфицированных больных сифилисом, напротив, наблюдаются резкоположительные НТТ и ТТ с высокими титрами АТ. Так, по данным Gourevitch M.N. et al. средний титр АТ в НТТ у ВИЧ-положительных пациентов составлял 1:128, у ВИЧ-негативных — 1:32 [13]. Schöfer H. et al. в ходе многоцентрового исследования, проведенного в Германии, обнаружили у 6,2% ВИЧ-инфицированных больных сифилисом титр VDRL ≥ 512 и у 33,3% — титр РПГА $\geq 10\ 240$ [5]. Показано, однако, что у ВИЧ-инфицированных титры НТТ не коррелируют с продолжительностью заболевания и его тяжестью, а также уровнем CD4+ Т-лимфоцитов.

Менее известно, что у 1–5,8% ВИЧ-инфицированных (среди ВИЧ-негативных — у 0,2–0,8%) наблюдаются ложноположительные НТТ [11, 14, 15], и верная трактовка таких случаев является очень ответственной.

Несмотря на указанные особенности, большинство специалистов полагают, что в абсолютном большинстве случаев сифилис может быть с высокой степенью надежности диагностирован с помощью традиционно применяемых серологических реакций. Интерпретировать результаты серологических реакций у ВИЧ-инфицированных следует в соответствии с теми же алгоритмами, что и у неинфицированных [6, 16].

Диагностика нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов. В связи с высоким риском раннего вовлечения в патологический процесс нервной системы «Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом» предписывают проводить исследование ЦСЖ всем ВИЧ-инфицированным больным сифилисом [16], в отличие от большинства зарубежных исследователей, которые считают поголовное выполнение

люмбальной пункции (ЛП) нецелесообразным [17] и рекомендуют исследовать спинно-мозговую жидкости (СМЖ) лишь при наличии клинических признаков поражения нервной системы, органов зрения и слуха, при третичном активном, позднем скрытом или неуточненном сифилисе и если проведенная специфическая терапия сифилиса оказалась неэффективной [18, 19].

Трактовка результатов исследования ЦСЖ у больных сифилисом с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, особенно при отсутствии объективной неврологической симптоматики, сложна. Согласно критериям, предложенным Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (The Centers for Disease Control and Prevention, CDC), диагноз НС считается *подтвержденным* при: наличии у пациента серологически доказанного сифилиса (независимо от стадии) и положительном результате РМП или экспресс-теста на реакины плазмы (РПР) с ЦСЖ. В случае отрицательного результата РМП/РПР с ЦСЖ диагноз НС является *предположительным*.

Предположительный диагноз НС устанавливают при:

1. наличии у пациента доказанного сифилиса;
2. наличии плеоцитоза (более 5 клеток в 1 мкл) [20] и/или повышения уровня белка (более 0,5 г/л) [21], которые не могут быть обусловлены другими заболеваниями;
3. наличии неврологической симптоматики, которая не может быть объяснена иными причинами [22].

Необходимо отметить, что полная триада лабораторных симптомов НС — положительный результат РМП, плеоцитоз и повышение уровня белка в ЦСЖ — присутствует лишь у 10% больных НС [23]. Уровень белка и цитоз могут не выходить за пределы нормальных значений, например, при паренхиматозных формах НС (*tabes dorsalis*, прогрессирующем параличе) [19], а также примерно у 40% пациентов со специфическим поражением органа зрения и у 90% — с поражением органа слуха [24].

Диагностика НС при наличии сопутствующей ВИЧ-инфекции представляет большие затруднения, поскольку у 40–60% ВИЧ-инфицированных патологические изменения ЦСЖ, в частности незначительный плеоцитоз и повышение уровня белка, регистрируются и при отсутствии сифилиса [25, 26]. Так, Marshall D.W. et al. обнаружили плеоцитоз более 10 клеток/мкл в 15,6% образцов ЦСЖ, полученных у ВИЧ-положительных пациентов

[27]. Тем не менее плеоцитоз более 20 клеток/мкл считается индикатором НС у ВИЧ-инфицированных, причем этот показатель более чувствителен, чем РМП с СМЖ [25, 28]. Более низкий плеоцитоз может наблюдаться у ВИЧ-позитивных пациентов с НС, у которых в периферической крови уровень CD4+ Т-лимфоцитов <200 клеток/мкл, у получающих АРВ-терапию, у лиц с неопределяемой вирусной нагрузкой (<50 копий РНК ВИЧ/мкл) [29]. Повышение уровня протеинов в ЦСЖ может быть обусловлено проникновением сывороточных белков при повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера либо их локальной продукцией в центральной нервной системе (ЦНС). Как первый, так и второй механизмы гиперпротеинарии могут реализоваться при различных патологических состояниях инфекционной и неинфекционной природы, поэтому диагностика НС не может основываться только на этом неспецифичном показателе [24].

Постановка РМП или ее аналога VDRL (Venereal Disease Research Laboratory test) с ЦСЖ считается эталонным тестом, «золотым стандартом» позволяющим подтвердить диагноз. Показана возможность использования также РПР для диагностики НС [30, 31], хотя многие исследователи считают данный тест неподходящим ввиду низкой чувствительности [32]. Специфичность положительного результата РМП при исследовании СМЖ близка к 100%, ложноположительные результаты регистрируются очень редко, в основном в случае значительной контаминации СМЖ кровью при травматичной ЛП. Однако чувствительность данного теста во многих случаях оказывается низкой. При НС РМП с ликвором дает от 30 до 78% ложноотрицательных результатов [23, 33–36]. Таким образом, положительный результат РМП с ЦСЖ позволяет установить диагноз НС, но отрицательный — не исключает его.

Серологические реакции с антигенами из патогенных бледных трепонем, в отличие от РМП, очень чувствительны, но именно это и ограничивает возможность их применения для диагностики НС. Положительные реакции иммунофлюоресценции с абсорбцией (РИФ-абс) и РПГА с СМЖ могут наблюдаться не только при активном специфическом воспалении в ЦНС (манифестном или асимптомном), сопровождающемся внутриболоочечной (интратекальной) продукцией специфических АТ, но и при нелеченном серопозитивном сифилисе, не сопровождающемся поражением

нервной системы, в результате пассивного транспорта иммуноглобулинов в ЦСЖ из сыворотки [23, 37]. При этом чем больше количество анти-трепонемных АТ в сыворотке, тем выше вероятность их диффузии и выше титр в СМЖ. Проникновение сывороточных АТ в ЦСЖ облегчается при повышении в силу тех или иных причин проницаемости гематоэнцефалического барьера. Необходимо подчеркнуть, что при отсутствии синтеза АТ в ЦНС их концентрация в сыворотке всегда на несколько порядков превышает таковую в СМЖ. Позитивность РИФ-абс и РПГА с ЦСЖ может быть следствием ранее перенесенного сифилиса, поскольку АТ в СМЖ, как и в сыворотке, сохраняются в течение многих лет после адекватного лечения [38], а также попадания в СМЖ небольшого визуально неопределимого количества крови, что происходит не менее чем в 10% всех производимых ЛП [25, 38].

Таким образом, в силу высокой чувствительности РИФ-абс и РПГА их положительные результаты в СМЖ не могут служить критерием активного НС, если остальные клинические и лабораторные показатели в норме [37, 38]. С другой стороны, отрицательные результаты этих тестов с ЦСЖ практически исключают специфическое поражение нервной системы [19, 23, 25, 37, 39, 40]. Ложноположительные результаты РИФ-абс и РПГА с ликвором регистрируют редко — лишь у 0,6–1,7% больных, страдающих различными неврологическими заболеваниями несифилитической природы.

Поиску клинических и лабораторных показателей, которые позволили бы предсказать риск возникновения НС у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных больных сифилисом было посвящено несколько исследований. Магга С.М. et al. полагают, что предиктором развития специфического поражения нервной системы является титр РПР выше 1:32, а у ВИЧ-инфицированных пациентов — снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови до 350 клеток/мкл и менее [28] (по другим данным — менее 500 [7]). При титре РПР $\geq 1:32$ шанс возникновения НС увеличивался в 11 раз у ВИЧ-негативных больных сифилисом и в 6 раз — у ВИЧ-инфицированных [28]. При уменьшении числа CD4+ Т-клеток ≤ 350 /мкл у ВИЧ-позитивных пациентов риск развития НС возрастает более чем в 3 раза [28]. В связи с этим эксперты рекомендуют выполнять ЛП ВИЧ-инфицированным больным сифилисом

при наличии у них неврологической симптоматики либо при обнаружении титра РПР $\geq 1:32$ и/или уровне CD4+ Т-клеток ≤ 350 /мкл [19, 28, 41]. Однако НС может развиваться и у пациентов, у которых титр РПР $< 1:32$ и уровень CD4+ Т-лимфоцитов > 350 клеток/мкл [42]. Показано, что активная АРВ-терапия снижает риск развития НС у ВИЧ-инфицированных больных [39] и, напротив, риск повышается при высокой вирусной нагрузке в крови ($> 10\,000$ копий РНК ВИЧ/мкл) [28, 42]. С учетом всех перечисленных данных были разработаны алгоритмы диагностики НС у ВИЧ-негативных (рис. 1) и ВИЧ-инфицированных больных сифилисом (рис. 2) [43].

В последнее время появилась информация, что в качестве потенциального биомаркера НС, особен-

коррелирует с количеством белка и титром VDRL в СМЖ. Снижение уровня этих хемокинов после антибиотикотерапии может служить показателем ее эффективности и прогностическим критерием НС.

Лечение сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов. В существующих на сегодняшний день зарубежных рекомендациях по терапии сифилиса отсутствуют специальные методики, предназначенные для ВИЧ-инфицированных больных, и декларируется, что их лечение должно осуществляться по тем же схемам, что и лечение неинфицированных [18, 19]. Таким образом, всех пациентов, за исключением имеющих НС, рекомендуют лечить пролонгированными препаратами пенициллина. Исследования на больших группах пациентов не выявили статистически значимых различий

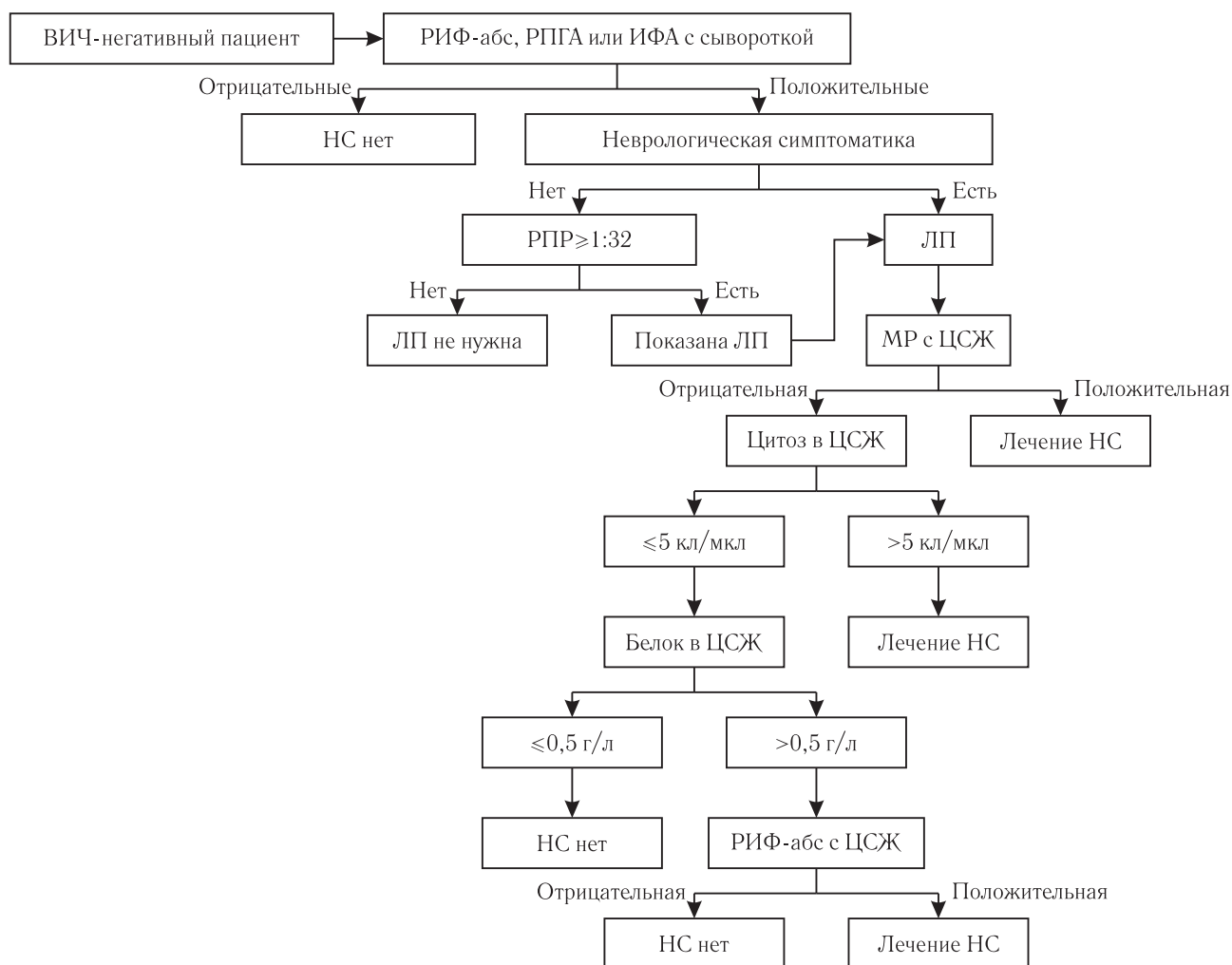


Рис. 1. Алгоритм диагностики нейросифилиса у пациента, не инфицированного ВИЧ

но асимптомного, может быть использовано определение хемокинового профиля в ЦСЖ [44]. Было показано, что при НС в ЦСЖ повышен уровень хемокинов CXCL13, CXCL8 и CXCL10, причем он

в реакции на антибиотикотерапию в зависимости от ВИЧ-статуса [45–48].

Однако при этом имеются данные, что у 10–18% ВИЧ-позитивных больных, получивших лечение

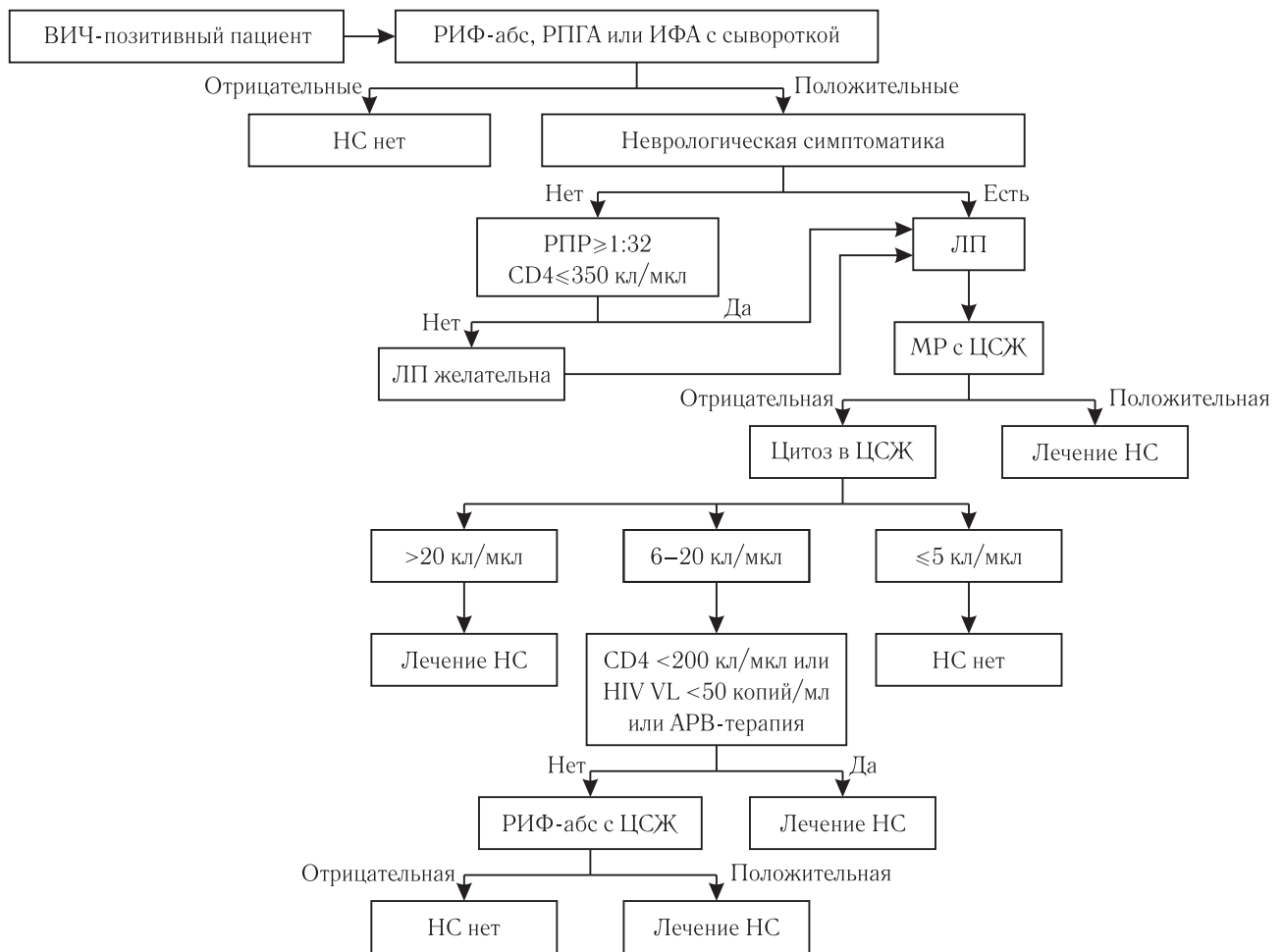


Рис. 2. Алгоритм диагностики нейросифилиса у ВИЧ-инфицированного пациента

по поводу ранних форм сифилиса дюранными препаратами пенициллина в «адекватных» дозах, впоследствии развиваются нейрорецидивы — манифестные специфические поражения ЦНС, органов зрения и слуха [49–51]. Следовательно, у них рекомендованные схемы лечения пролонгированными формами пенициллина, не проникающими через гематоэнцефалический барьер, не обеспечили санацию ЦНС. С учетом высокого риска развития у ВИЧ-инфицированных НС, в половине случаев протекающего бессимптомно, в «Федеральных клинических рекомендациях по ведению больных сифилисом» предпочтение отдается методикам лечения, предусматривающим использование водорастворимой натриевой соли бензилпенициллина и препаратов средней дюрантности (новокаиновой соли бензилпенициллина, прокаин-пенициллина), лучше проникающих в ЦСЖ [16]. Недостаточно изучен вопрос об эффективности антибиотиков резерва (цефтриаксона, доксициклина) при лечении ВИЧ-инфицированных больных сифилисом с непереносимостью пенициллина [18, 52].

Кроме клинических рецидивов (в первую очередь, нейрорецидивов), свидетельствующих об очевидной неудаче терапии, у ВИЧ-инфицированных больных сифилисом значительно чаще, чем у ВИЧ-негативных, отсутствует тенденция к снижению титров и негитивации НТТ после лечения (такое состояние называется серологической резистентностью) или возникают серологические рецидивы — репозитивация НТТ после негативного периода при отсутствии данных за реинфекцию [45, 51, 53]. Серологическая резистентность (СР) после лечения сифилиса пролонгированными препаратами пенициллина развивается у 12–48% ВИЧ-инфицированных пациентов (и у 3–5% ВИЧ-негативных) [42, 50, 51, 54–57]. Индикатором, позволяющим прогнозировать возможное возникновение СР, некоторые исследователи считают уровень CD4+ Т-лимфоцитов ≤ 200 клеток/мкл [42, 58], хотя другие не обнаружили подобной взаимосвязи [45, 56].

Серологические рецидивы в течение двух лет после окончания специфической терапии отмече-

ны у 17,9% ВИЧ-инфицированных больных сифилисом, причем корреляции с количеством CD4+ у них обнаружено не было, но в 57% случаев на момент начала лечения у них была положительной РМП с ЦСЖ, то есть имел место НС [51]. Интересно, что злокачественно протекающий сифилис, несмотря на некротически-язвенный характер высыпаний, хорошо поддается специфической терапии: вскоре после начала лечения нормализуется общее состояние больных, сифилиды разрешаются, хотя часто оставляют после себя рубцы, и прогноз заболевания в целом оптимистичный [54].

В случаях СР, повышения титра НТТ в четыре и более раза и серологических рецидивов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получивших лечение в соответствии с рекомендованными схемами, следует подозревать возможность нейрорецидива или реинфекции сифилиса. Таким больным показано исследование ЦСЖ и проведение дополнительного лечения, предпочтительно водорастворимым пенициллином, вводимым внутривенно. Однако если после дополнительного лечения НТТ остаются стойко положительными без существенных колебаний титров АТ (состояние серологической резистентности) и при этом нет данных за НС, повторные курсы антибиотикотерапии нецелесообразны.

В связи с высоким риском неудач терапии клинико-серологический контроль после окончания лечения ВИЧ-позитивных пациентов должен быть особенно тщательным. Контрольное серологическое исследование следует проводить каждые 3 месяца на протяжении первого года наблюдения, в то время как ВИЧ-негативных пациентов достаточно обследовать один раз в 6 месяцев. Традиционно критерием эффективности терапии считается негативация или как минимум четырехкратное снижение титров НТТ в течение 12 месяцев после окончания специфической терапии по поводу ранних форм сифилиса. У ВИЧ-инфицированных больных после окончания специфической терапии снижение титров и негативация НТТ могут происходить медленнее, чем у ВИЧ-негативных пациентов, может наблюдаться также колебание титров антитрепонемных АТ, что не рассматривается как неудача терапии [45, 46, 55]. Результаты лечения сифилиса лучше у ВИЧ-позитивных лиц, получающих антиретровирусную терапию [28, 39, 58, 59].

Лечение нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов. Для лечения ВИЧ-позитивных

больных с доказанным НС зарубежные эксперты рекомендуют использовать схемы терапии, предпочтительно позволяющие обеспечить трепонемицидную концентрацию антибиотика в ЦСЖ и элиминацию *Tr. pallidum*. Предпочтительным методом лечения является внутривенное введение водорастворимого пенициллина в дозе 18–24 млн ЕД/сут (курс лечения — 10–14 дней) [18, 19]. В качестве альтернативы предлагается использовать цефтриаксон 1–2 г/сут внутримышечно или внутривенно 10–14 дней, прокаин-пенициллин или амоксициллин в сочетании с пробенецидом (10–14 дней), доксициклин (21–28 дней). К сожалению, у ВИЧ-инфицированных пациентов весьма часто отмечаются неудачи в лечении НС, когда после курса терапии не происходит нормализации показателей ЦСЖ [51, 60–63]. Показано, что даже терапия водорастворимым пенициллином оказывается неэффективной в 23–60% случаев [39, 51, 62, 63]. Есть обоснованные сомнения и в эффективности цефтриаксона, а тем более доксициклина. Магга С.М. et al. показали, что у ВИЧ-позитивных больных НС после лечения нормализация состава СМЖ происходила в 2,5 раза реже, чем у ВИЧ-негативных, а в группе ВИЧ-инфицированных с низким уровнем CD4+ Т-лимфоцитов в крови (≤ 200 клеток/мкл) — в 3,7 раза реже по сравнению с теми, у кого этот показатель был >200 [61]. Эти данные подтверждают точку зрения о том, что ВИЧ-индуцированная иммуносупрессия препятствует элиминации *Tr. pallidum* из нервной системы, и подчеркивают необходимость тщательного клинико-серологического наблюдения за ВИЧ-инфицированными пациентами, получившими лечение по поводу НС. Исследования ЦСЖ рекомендуется выполнять каждые 6 месяцев на протяжении 2 лет или до нормализации показателей СМЖ [18].

«Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом» предполагают в случаях специфического поражения нервной системы проведение более массивной антибиотикотерапии по сравнению с западными стандартами. В частности, внутривенное лечение раннего НС водорастворимым пенициллином предусматривает суточную дозу препарата 24 млн ЕД и 20-дневную продолжительность курса. В случаях позднего НС обязательным является проведение спустя 2 недели второго аналогичного курса терапии. Лечение раннего НС цефтриаксоном также предполагает 20-дневную продолжительность курса, причем

в тяжелых случаях возможно увеличение суточной дозы до 4 г [16]. Однако схема лечения цефтриаксоном поздних форм НС и методики лечения больных НС с непереносимостью пенициллина и цефтриаксона требуют дальнейшей разработки.

У ВИЧ-негативных пациентов лечение НС считается адекватным, если после его проведения наблюдается обратное развитие или прекращается прогрессирование клинической симптоматики, в течение 12 месяцев нормализуется плеоцитоз и постепенно негативируется РМП/РПР с ЦСЖ [25]. У ВИЧ-инфицированных больных плеоцитоз, уровень белка и РМП/РПР возвращаются к норме гораздо медленнее [61–63]. Уменьшение плеоцитоза в ЦСЖ — наиболее чувствительный показатель эффективности лечения НС, титр и позитивность РМП снижается медленнее [62], а для нормализации уровня белка иногда требуется до 2 лет [61]. Сохранение повышенного, но снижающегося уровня белка при нормальных показателях плеоцитоза и отрицательном результате МР/РПР не служит показанием для проведения дополнительного курса терапии. Отсутствие негативации РМП с ЦСЖ у ВИЧ-инфицированных больных наблюдается в 2,5 раза чаще, чем у ВИЧ-негативных. Отмечена взаимосвязь между негативацией РМП с СМЖ и уровнем CD4+ Т-лимфоцитов в сыворотке: при снижении числа последних менее 200 клеток/мкл вероятность негативации РМП уменьшается в 3,7 раза [25].

Дополнительное лечение больных НС, независимо от их ВИЧ-статуса, следует проводить [18, 61]:

1. при прогрессировании или рецидиве клинических проявлений;
2. если плеоцитоз в ЦСЖ не снижается в течение 6 месяцев и не нормализуется полностью в течение 2 лет или, вернувшись к норме, вновь увеличивается;
3. если в течение 12 месяцев не снижается титр или позитивность РМП/РПР в ЦСЖ;
4. если в течение 24 месяцев не снижается уровень белка в ЦСЖ.

Заключение. В заключение обзора данных литературы об особенностях диагностики и лечения сифилиса, протекающего на фоне ВИЧ-инфекции, следует сформулировать несколько ключевых выводов:

1. Существующие серологические тесты, как правило, с достаточной степенью надежности позволяют диагностировать сифилис у больных

с ВИЧ-инфекцией и оценить эффективность терапии. Хотя известны случаи ложноотрицательных и ложноположительных серологических реакций и отсроченной позитивации серологических тестов на фоне ВИЧ-инфекции, такие случаи немногочисленны, поэтому в целом результаты серологического обследования практически не зависят от ВИЧ-статуса пациентов. Резкоположительные результаты и очень высокие титры серологических реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов не коррелируют с тяжестью течения и продолжительностью заболевания сифилисом.

2. Подтверждение диагноза НС у ВИЧ-инфицированных пациентов при отсутствии объективной неврологической симптоматики (бессимптомно протекающем специфическом менингите), когда приходится опираться только на результаты исследования ЦСЖ, затруднено ввиду неспецифичности показателей содержания белка и цитоза и низкой чувствительности НТТ с СМЖ. При отрицательном результате НТТ с ЦСЖ в качестве дополнительных индикаторов НС могут быть использованы следующие:

- плеоцитоз более 20 клеток/мкл;
- титр РПР с сывороткой $\geq 1:32$ (в этом случае риск НС увеличивается в 6 раз);
- уровень CD4+ Т-клеток ≤ 350 клеток/мкл (риск НС увеличивается в 3 раза).

3. Лечение ВИЧ-инфицированных больных сифилисом проводят по тем же схемам, что и неинфицированных, однако разработка оптимальных методик антибиотикотерапии требует дальнейших исследований, основанных на принципах доказательной медицины. Эффективность альтернативных методик лечения, применяемых для лечения больных с непереносимостью пенициллина, изучена недостаточно. НТТ у ВИЧ-позитивных пациентов часто не негативируются в обычные сроки после проведения специфической противосифилитической терапии, а у многих больных остаются положительными пожизненно (формируется серологическая резистентность).

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Потехаев Н.Н., Фриго Н.В., Алмазова А.А., Лебедева Г.А. Эпидемиология сифилиса в современных условиях // Клиническая дерматология и венерология, 2015; (1): 22–34 [Potekhaev N.N., Frigo N.V., Almazova A.A., Lebedeva G.A. Syphilis epidemiology under modern conditions. *Clinical Dermatology and Venereology*, 2015; (1): 22–34 (In Russ.)].
2. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Организация оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки, 2013–2015 гг. // Вестник дерматологии и венерологии, 2016; (3): 12–28 [Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E., Bogdanova E.V. Dermatovenereologic healthcare delivery in Russian Federation. Incidence of sexually transmitted infections and skin disorders, 2013–2015. *Bulletin of Dermatology and Venereology*, 2016; (3): 12–28 (In Russ.)].
3. Коробко А.В., Орлова И.А., Смирнова Н.В., Дудко В.Ю., Смирнова И.О., Смирнова Т.С., Литвиненко И.В., Пирятинская А.Б., Севашевич А.В., Гайворонская О.В., Иванов А.М. Сифилис у пациентов с ВИЧ-инфекцией — значение медико-социальных факторов в развитии сочетанной инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2014; 6 (4): 57–63. [Korobko A.V., Orlova I.A., Smirnova N.V., Dudko V.Yu., Smirnova I.O., Smirnova T.S., Litvinenko I.V., Piriatsinskaya A.B., Sevashovich A.V., Gayvoronskaya O.V., Ivanov A.M. Syphilis in HIV patients: the significance of medicosocial factors in the development of the combined infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2014; 6 (4): 57–63 (In Russ.)].
4. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом. М., 2015. 45 с. [Federal guidelines for the management of patients with syphilis. *Moscow*, 2015. 45 p. (In Russ.)].
5. Schöfer H., Imhof M., Thoma-Greber E., Brockmeyer N.H., Hartmann M., Gerken G., Pees H.W., Rasokat H., Hartmann H., Sadri I., Emminger C., Stellbrink H.J., Baumgarten R., Plettenberg A. Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). *Genitourinary Medicine*, 1996; 72 (3): 176–181.
6. Lynn W., Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *The Lancet Infectious Diseases*, 2004; 4 (7): 456–466.
7. Dumaresq J., Langevin S., Gagnon S., Serhir B., Deligne B., Tremblay C., Tsang R.S., Fortin C., Coutlée F., Roger M. Clinical prediction and diagnosis of neurosyphilis in HIV-infected patients with early syphilis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2013; 51 (12): 4060–4066.
8. Taylor M.M., Aynalem G., Olea L.M., He P., Smith L.V., Kerndt P.R. A consequence of the syphilis epidemic among men who have sex with men (MSM): neurosyphilis in Los Angeles, 2001–2004. *Sexually Transmitted Diseases*, 2008; 35 (5): 430–434.
9. Geusau A., Kittler H., Hein U., Dangl-Erlach E., Stingl G., Tschachler E. Biological falsepositive tests comprise a high proportion of Venereal Disease Research Laboratory reactions in an analysis of 300,000 sera. *International Journal of STD & AIDS*, 2005; 16 (11): 722–726.
10. Augenbraun M., Rolfs R., Johnson R., Joesoef R., Pope V. Treponemal specific tests for the serodiagnosis of syphilis. *Sexually Transmitted Diseases*, 1998; 25 (10): 549–552.
11. Rompalo A.M., Cannon R.O., Quinn T.C., Hook E.W. 3rd. Association of biologic false-positive reactions for syphilis with human immunodeficiency virus infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 1992; 165 (6): 1124–1126.
12. Jurado R.L., Campbell J., Martin P.D. Prozone phenomenon in secondary syphilis. Has its time arrived? *The Archives of Internal Medicine*, 1993; 153 (21): 2496–2498.
13. Gourevitch M.N., Selwyn P.A., Davenny K., Buono D., Schoenbaum E.E., Klein R.S., Friedland G.H. Effects of HIV infection on the serologic manifestations and response to treatment of syphilis in intravenous drug users. *Annals of Internal Medicine*, 1993; 118 (5): 350–355.
14. Augenbraun M.H., DeHovitz J.A., Feldman J., Clarke L., Landesman S., Minkoff H.M. Biological false positive syphilis test results for women infected with human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases*, 1994; 19 (6): 1040–1044.
15. Rusnak J.M., Butzin C., McGlasson D., Blatt S.P. False positive rapid plasma reagin tests in human immunodeficiency virus infection and relationship to anti-cardiolipin antibody and serum immunoglobulin levels. *The Journal of Infectious Diseases*, 1994; 169 (6): 1356–1359.
16. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом. М., 2015. 45 с. [Federal guidelines for the management of patients with syphilis. *Moscow*, 2015, 45 p. (In Russ.)].
17. Zetola N.M., Klausner J.D. Syphilis and HIV infection: an update. *Clinical Infectious Diseases*, 2007; 44 (9): 1222–1228.
18. Workowski K.A., Bolan G.A.; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2015; 64 (3): 34–51.
19. Janier M., Hegyi V., Dupin N., Unemo M., Tiplica G.S., Potočník M., French P., Patel R. European guideline on the management of syphilis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2014; 28 (12): 1581–1593.
20. Tramont E.C. *Treponema pallidum* (Syphilis). In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases (7th ed). *Churchill Livingstone: Philadelphia, PA*, 2009; pp. 3035–3053.
21. Sparling P.F., Swartz M.N., Musher D.M., Healy B.P. Clinical Manifestations of Syphilis. In: Holmes K.K., Sparling P.F., Stamm W.E., Piot P., Wasserheit J., Corey L., Cohen M.S., Watts D.H. (eds). Sexually Transmitted Diseases (4th ed). McGraw Medical: *New York City, NY*, 2008; pp. 661–684.

22. STD Surveillance Case Definitions. In: Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2012. *U.S. Department of Health and Human Services: Atlanta, Georgia, 2014; pp. 140–147.*
23. Sparling P.F. Diagnosis of Neurosyphilis: New Tools. *Sexually Transmitted Diseases, 2010; 37 (5): 288–289.*
24. Tuddenham S., Ghanem K.G. Neurosyphilis: knowledge gaps and controversies. *Sexually Transmitted Diseases, 2018; 45 (3): 147–151.*
25. Chan D.J. Syphilis and HIV: when is lumbar puncture indicated? *Current HIV Research, 2005; 3 (1): 95–98.*
26. Singh A.E., Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clinical Microbiology Reviews, 1999; 12 (2): 187–209.*
27. Marshall D.W., Brey R.L., Cahill W.T., Houk R.W., Zajac R.A., Boswell R.N. Spectrum of cerebrospinal fluid findings in various stages of human immunodeficiency virus infection. *Archives of Neurology, 1988; 45 (9): 954–958.*
28. Marra C.M., Maxwell C.L., Smith S.L., Lukehart S.A., Rompalo A.M., Eaton M., Stoner B.P., Augenbraun M., Barker D.E., Corbett J.J., Zajackowski M., Raines C., Nerad J., Kee R., Barnett S.H. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *The Journal of Infectious Diseases, 2004; 189 (3): 369–376.*
29. Marra C.M., Maxwell C.L., Collier A.C., Robertson K.R., Imrie A. Interpreting cerebrospinal fluid pleocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy. *BMC Infectious Diseases, 2007; 7: 37.*
30. 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. *Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2008; 22 (4): 257–261.*
31. Zhu L., Gu X., Peng R.R., Wang C., Gao Z., Zhou P., Gao Y., Shi M., Guan Z., Seña A.C. Comparison of the cerebrospinal fluid (CSF) toluidine red unheated serum test and the CSF rapid plasma reagin test with the CSF venereal disease research laboratory test for diagnosis of neurosyphilis among HIV-negative syphilis patients in China. *Journal of Clinical Microbiology, 2014; 52 (3): 736–740.*
32. Marra C.M., Tantalo L.C., Maxwell C.L., Ho E.L., Sahi S.K., Jones T. The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sexually transmitted diseases, 2012; 39 (6): 453–457.*
33. Eaton M. Syphilis and HIV: old and new foes aligned against us. *Current Infectious Disease Reports, 2009; 11 (2): 157–162.*
34. Hart G. Syphilis tests in diagnostic and therapeutic decision making. *Annals of Internal Medicine, 1986; 104 (3): 368–376.*
35. Prange H.W., Moskophidis M., Schipper H.I., Müller F. Relationship between neurological features and intrathecal synthesis of IgG antibodies to *Treponema pallidum* in untreated and treated human neurosyphilis. *Journal of Neurology, 1983; 230 (4): 241–252.*
36. MacLean S., Luger A. Finding neurosyphilis without the Venereal Disease Research Laboratory Test. *Sexually Transmitted Diseases, 1996; 23 (5): 392–394.*
37. Davis L.E., Schmitt J.W. Clinical significance of cerebrospinal fluid tests for neurosyphilis. *Annals of Neurology, 1989; 25 (1): 50–55.*
38. van Eijk R.V.W., Wolters E.Ch., Tutuarima J.A., Hische E.A., Bos J.D., van Trotsenburg L., de Koning G.A., van der Helm H.J. Effect of early and late syphilis on central nervous system: cerebrospinal fluid changes and neurological deficit. *Genitourinary Medicine, 1987; 63 (2): 77–82.*
39. Ghanem K.G., Moore R.D., Rompalo A.M., Erbeding E.J., Zenilman J.M., Gebo K.A. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS, 2008; 22 (10): 1145–1151.*
40. Marra C.M., Tantalo L.C., Maxwell C.L., Dougherty K., Wood B. Alternative cerebrospinal fluid tests to diagnose neurosyphilis in HIV-infected individuals. *Neurology, 2004; 63 (1): 85–88.*
41. Libois A., De Wit S., Poll B., Garcia F., Florence E., Del Rio A., Sanchez P., Negro E., Vandenbruaene M., Gatell J.M., Clumeck N. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sexually Transmitted Diseases, 2007; 34 (3): 141–144.*
42. Wang Y.J., Chi C.Y., Chou C.H., Ho C.M., Lin P.C., Liao C.H., Ho M.W., Wang J.H. Syphilis and neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected patients: a retrospective study at a teaching hospital in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2012; 45 (5): 337–342.*
43. Marra C.M. Neurosyphilis. In: Scheld W.M., Whitley R.J., Marra C.M. (eds) Infectious Diseases of central Nervous System. *Wolters Kluwer Health: Philadelphia, PA, 2014; chapter 38.*
44. Wang C., Wu K., Yu Q., Zhang S., Gao Z., Liu Y., Ni L., Cheng Y., Guan Z., Shi M., Lu H., Lou Y., Zhou P. CXCL13, CXCL10 and CXCL8 as potential biomarkers for the diagnosis of neurosyphilis patients. *Scientific Reports, 2016; 6: 33569.*
45. Rolfs R.T., Joesoef M.R., Hendershot E.F., Rompalo A.M., Augenbraun M.H., Chiu M., Bolan G., Johnson S.C., French P., Steen E., Radolf J.D., Larsen S. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *The New England Journal of Medicine, 1997; 337 (5): 307–314.*
46. Manavi K., McMillan A. The outcome of treatment of early latent syphilis and syphilis with undetermined duration in HIV-infected and HIV-uninfected patients. *International Journal of STD & AIDS, 2007; 18 (12): 814–818.*
47. Jinno S., Anker B., Kaur P., Bristow C.C., Klausner J.D. Predictors of serological failure after treatment in HIV-infected patients with early syphilis in the emerging era of universal antiretroviral therapy use. *BMC Infectious Diseases, 2013; 13: 605.*

48. Yang C.J., Lee N.Y., Chen T.C., Lin Y.H., Liang S.H., Lu P.L., Huang W.C., Tang H.J., Lee C.H., Lin H.H., Chen Y.H., Ko W.C., Hung C.C. 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.
49. Berry C.D., Hooton T.M., Collier A.C., Lukehart S.A. Neurologic relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in a patient with HIV infection. *The New England Journal of Medicine*, 1987; 316 (25): 1587–1589.
50. Walter T., Lebouche B., Mialhes P., Cotte L., Roure C., Schlienger I., Trepo C. Symptomatic relapse of neurologic syphilis after benzathine penicillin G therapy for primary or secondary syphilis in HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2006; 43 (6): 787–790.
51. Malone J.L., Wallace M.R., Hendrick B.B., LaRocco A. Jr., Tonon E., Brodine S.K., Bowler W.A., Lavin B.S., Hawkins R.E., Oldfield E.C. 3rd. Syphilis and neurosyphilis in a human immunodeficiency virus type-1 seropositive population: evidence for frequent serologic relapse after therapy. *The American Journal of Medicine*, 1995; 99 (1): 55–63.
52. Marra C.M., Boutin P., McArthur J.C., Hurwitz S., Simpson P.A., Haslett J.A., van der Horst C., Nevin T., Hook E.W. 3rd. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clinical Infectious Diseases*, 2000; 30 (3): 540–544.
53. Yinnon A.M., Coury-Doniger P., Polito R., Reichman R.C. Serologic response to treatment of syphilis in patients with HIV infection. *Archives of Internal Medicine*, 1996; 156 (3): 321–325.
54. Seña A.C., Zhang X.H., Li T., Zheng H.P., Yang B., Yang L.G., Salazar J.C., Cohen M.S., Moody M.A., Radolf J.D., Tucker J.D. 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 Infectious Diseases*, 2015; 15: 479.
55. Ghanem K.G., Erbeding E.J., Wiener Z.S., Rompalo A.M. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sexually Transmitted Infections*, 2007; 83 (2): 97–101.
56. Kofoed K., Gerstoft J., Mathiesen L.R., Benfield T. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. *Sexually Transmitted Diseases*, 2006; 33 (3): 143–148.
57. Blank L.J., Rompalo A.M., Erbeding E.J., Zenilman J.M., Ghanem K.G. Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature. *Sexually Transmitted Infections*, 2011; 87 (1): 9–16.
58. Ghanem K.G., Moore R.D., Rompalo A.M., Erbeding E.J., Zenilman J.M., Gebo K.A. Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2008; 47 (2): 258–265.
59. Marra C.M., Maxwell C.L., Tantalo L.C., Sahi S.K., Lukehart S.A. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clinical Infectious Diseases*, 2008; 47 (7): 893–899.
60. Ghanem K.G., Moore R.D., Rompalo A.M., Erbeding E.J., Zenilman J.M., Gebo K.A. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. *Clinical Infectious Diseases*, 2009; 48 (6): 816–821.
61. Marra C.M., Maxwell C.L., Tantalo L., Eaton M., Rompalo A.M., Raines C., Stoner B.P., Corbett J.J., Augenbraun M., Zajackowski M., Kee R., Lukehart S.A. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clinical Infectious Diseases*, 2004; 38: 1001–1006.
62. Gordon S.M., Eaton M.E., George R., Larsen S., Lukehart S.A., Kuypers J., Marra C.M., Thompson S. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immunodeficiency virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 1994; 331 (22): 1469–1473.
63. Marra C.M., Longstreth W.T. Jr., Maxwell C.L., Lukehart S.A. Resolution of serum and cerebrospinal fluid abnormalities after treatment of neurosyphilis: influence of concomitant human immunodeficiency virus infection. *Sexually Transmitted Diseases*, 1996; 23 (3): 184–189.

Статья поступила 05.03.2018 г.

Контактная информация: Красносельских Татьяна Валерьевна, e-mail: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com

Коллектив авторов:

Красносельских Татьяна Валерьевна — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад.

И.П.Павлова 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, корп. 4, e-mail: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com;

Манашева Елизавета Борисовна — старший лаборант кафедры дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, корп. 4, e-mail: vol8989@mail.ru;

Гезей Мария Александровна — врач СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, 179, e-mail: mariya-gezej@yandex.ru.