1. ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»
2. Направление «Медицина»
3. Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и гигиены
4. **ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

##### НА ТЕМУ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОЧНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОСИФИЛИСА ПРИ СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

1. Выполнила студентка
2. 13.СО4-м группы
3. **Гафиева Ригина Мазгаровна**
4. (фамилия, имя, отчество)
5. Научный руководитель
6. **д.м.н., проф. Смирнова Ирина Олеговна**
7. (фамилия, имя, отчество)
8. Санкт-Петербург
9. 2019 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

[ПЕРЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СИМВОЛОВ 3](#_Toc9263924)

[ВВЕДЕНИЕ 4](#_Toc9263925)

[ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 9](#_Toc9263926)

[1.1.Нейросифилис - определение, этиопатогенез, клинические проявления, диагностика 9](#_Toc9263927)

[1.1.1.Определение понятия 9](#_Toc9263928)

[1.1.2. Этиопатогенез нейросифилиса 9](#_Toc9263929)

[1.1.3.Клинические проявления нейросифилиса 13](#_Toc9263930)

[1.1.5. Лечение нейросифилиса 25](#_Toc9263931)

[1.2. Поражение нервной системы ВИЧ 26](#_Toc9263932)

[1.2.1. Патогенез поражение нервной системы ВИЧ 26](#_Toc9263933)

[1.2.1. Клинические проявления ВИЧ-ассоциированных расстройств ЦНС 32](#_Toc9263934)

[1.3. Нейросифилис при сочетании с ВИЧ-инфекцией - особенности клиники, диагностики и лечения 34](#_Toc9263935)

[1.3.1. Особенности клинических проявлений нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией 34](#_Toc9263936)

[1.3.2. Особенности диагностики нейросифилиса при сочентании с ВИЧ-инфекцией. 36](#_Toc9263937)

[1.3.3. Особенности лечения нейросифилиса при сочентании с ВИЧ-инфекцией. 39](#_Toc9263938)

[ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 43](#_Toc9263939)

[2.1. Материалы исследования 43](#_Toc9263940)

[2.2. Методы исследования 45](#_Toc9263941)

[2.2.1. Диагностика нейросифилиса 45](#_Toc9263942)

[2.2.2 Диагностика ВИЧ –инфекции 46](#_Toc9263943)

[2.3.Методы статистической обработки результатов исследования 47](#_Toc9263944)

[ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕЙРОСИФИЛИСА У ПАЦИЕНТОВ ПРИ СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ 49](#_Toc9263945)

[3.1. Сравнительная оценка удельного веса нейросифилиса в структуре заболеваемости сифилисом 49](#_Toc9263946)

[3.2. Особенности клинических проявлений нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией 51](#_Toc9263947)

[3.3. Особенности результатов серологических реакций при нейросифилисе при сочетании с ВИЧ-инфекцией 57](#_Toc9263948)

[3.4. Особенности клинических проявлениях нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки 67](#_Toc9263949)

[ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 73](#_Toc9263950)

[ВЫВОДЫ 75](#_Toc9263951)

# ПЕРЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СИМВОЛОВ

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ЛЖВ – лица, живущие с ВИЧ

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

НС – нейросифилис

ИФА – иммуноферментный анализ

МР, РМП – микрореакция, реакция микропреципитации

РИФ(-ц) – реакция иммунофлюоресценции (с цельным ликвором)

РИБТ, РИТ – реакция иммобилизации бледных трепонем

РСК – реакция связывания комплемента

РПГА – реакция пассивной гемагглютинации

СМЖ – спинномозговая жидкость

ЦНС – центральная нервная система

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

RPR – Rapid Plasma Reagins (тест быстрых плазменных реагинов)

VDRL – Venereal Disease Research Laboratory (неспецифический тест на сифилис)

HAND (HIV-associated neurocognitive disorders ) – ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства

ANI (Asymptomatic Neurocognitive Impairment )- бессимптомное нейрокогнитиное расстройство

MND(Mild Neurocognitive Disorders )- нейрокогнитивное расстройство средней степени тяжести

HAD (НIV-associated dementia) - ВИЧ-ассоциированная деменция

# ВВЕДЕНИЕ

Сифилис остается одной из распространенных во всем мире инфекций, передающихся половым путем. После эпидемии 1990-х годов, когда заболеваемость сифилисом достигала 277,3 случая на 100 000 населения, наметилась тенденция к ее снижению [1, 2, 3, 5]. При этом происходит перераспределение структуры заболеваемости сифилисом с увеличением доли скрытых и поздних форм, а также нейросифилиса [1,2,3].

Ряд авторов сходится во мнении, что истинная структура заболеваемости нейросифилисом не достаточно точно отражена ввиду ряда причин [21]. Среди них указывают отсутствие в Российской Федерации единого стандарта клинико-лабораторной диагностики больных, у которых подозревают нейросифилис, и больных на ранних стадиях сифилиса, и соответственно назначение нерациональной терапии [9, 12, 21].

Рост нейросифилиса происходит преимущественно за счет поздних форм заболевания [1, 2, 5]. Считают, что это может быть либо следствием несвоевременной диагностики заболевания, когда сифилис выявляется в виде позднего, в том числе скрытого нейросифилиса, либо формирования после лечения ранних форм заболевания серорезистентности, предрасполагающей к поражению нервной системы [12, 21].

Еще одним аспектом проблемы является увеличение случаев сочетания сифилиса с ВИЧ-инфекцией [8]. Удельный вес ВИЧ-инфекции у больных сифилисом варьирует, по данным зарубежной литературы, от 3 до 90% в зависимости от изучаемой группы [36]. По данным Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городской КВД» ВИЧ инфицировано не менее 5,2% пациентов, получающих стационарное лечения по поводу сифилиса, причем практически у 15% из них наблюдается сифилитическое поражение центральной нервной системы [12, 13].

По поводу взаимного влияния сифилиса и ВИЧ инфекции на течение и клинические проявления друг друга существуют два диаметрально противоположных мнения. Одни авторы не нашли данных в пользу более тяжелого течения сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией [31]. Другие считают, что эти две инфекции взаимно отягощают течение друг друга [42], в том числе за счет более раннего и частного развития нейросифилиса [35, 43].

Однако данные о характере течения нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией немногочисленны. Имеющиеся работы представлены в основном описанием единичных клинических случаев или в виде небольших исследований [26, 34, 49, 50]. Таким образом, изучение клинических и лабораторных особенностей нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией остается актуальным.

**Цель исследования:** изучение клинических и лабораторных особенностей нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией.

**Задачи исследования:**

1. Провести сравнительную оценку удельного веса нейросифилиса в структуре заболеваемости сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией.
2. Выделить ведущие клинические проявления нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией.
3. Определить ведущие лабораторные проявления нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией.

**Научная новизна исследования**

Установлено, что в структуре заболеваемости сифилисом у пациентов с ВИЧ-инфекцией нейросифилис диагностируется в 24,4% случаев (по сравнению с 11,98% пациентов без ВИЧ-инфекции, χ2 = 9,2, p<0,05). Ранний нейросифилис диагностируется у 18,9%, поздний нейросифилис – у 5,5% пациентов с ВИЧ-инфекцией (по сравнению с 9,71% и 2,27%, соответственно; χ21= 6,098, p<0,05, χ2 2= 3,079, p<0,05).

Продемонстрировано, что при сочетании с ВИЧ-инфекцией нейросифилис протекает бессимптомно в 63,3% случаев (по сравнению с 35,3% пациентов без ВИЧ инфекции, χ2 = 17,09, p<0,05). Манифестное течение нейросифилиса наблюдалось у 36,4% пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Установлено, что при манифестном течение нейросифилис при сочетании с ВИЧ-инфекцией характеризуется частым специфическим поражением органов зрения и ЛОР-органов (χ21= 4,4, р < 0,05, χ22= 9,13, р < 0,05). Сочетанная неврологическая симптоматика и симптоматика со стороны ЛОР-органов и органов зрения почти в 13 раз чаще наблюдается у пациентов с нейросифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией (58,3% и 4,5%, соответственно, χ2 = 12,48, p < 0,05).

Выявлено, что ведущими клиническими симптомами нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией являются передний увеит (41,6%, χ2 = 3,5, p < 0,05 SE = 0,41, SP = 0,95, ОП = 8,2,) и нейропатия гортани (33,3%, χ2 = 6,932, р < 0,05, SE = 0,25, SP = 0,95, ОП = 5).

Выявлено, что характерным иммунологическим признаком нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией является титр в микрореакции преципитации с сывороткой крови 1/32 и более (χ2 = 7,67; p < 0,05, SE = 0,52, SP = 0,86, ОП = 3,7). Воспалительная реакция со стороны нервной системы у пациентов с нейросифилисом в сочетании с ВИЧ-инфекцией характеризуется достоверно более высокими показателями цитоза и белка (Me1 = 0,77, Me2 = 0,36;  U = 5,5, p < 0,05, Me1 = 7,0; Me2 = 3,0;  U = 28,5, p < 0,05; SE = 0,87, SP = 0,88, ОП = 7,25).

**Теоретическая и практическая значимость работы**

Установлено, что ВИЧ-инфекция отягощает течение сифилиса, в первую очередь за счет более частого поражения центральной нервной системы, что определяет необходимость применения дополнительных критериев его диагностики и разработки тактики лечения пациентов.

Высокая частота бессимптомного течения нейросифилиса у пациентов при сочетании сифилиса с ВИЧ-инфекцией определяет необходимость применения дополнительных показаний к проведению исследования спинномозговой жидкости у данной категории больных.

Обоснована целесообразность включения симптомов со стороны ЛОР-органов и органов зрения при нейросифилисе в перечень показаний для обследования пациентов на ВИЧ-инфекцию.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

# 1.1.Нейросифилис - определение, этиопатогенез, клинические проявления, диагностика

1.1.1.Определение понятия

Нейросифилис- это поражение нервной системы бледной трепонемой или продуктами ее жизнедеятельности. Поражение нервной системы имеет хронический и прогрессирующий характер и может наблюдаться в любом периоде сифилиса и проявляться в различных клинических формах [14].

## 1.1.2. Этиопатогенез нейросифилиса

Несмотря на длительную историю изучения сифилиса, в частности его поражение ЦНС, патогенез этого процесса остается не до конца ясным. Многие исследователи ведущим звеном в патогенезе считают поражение сосудов нервной системы. Экспериментально было доказано проникновение бледной трепонемы в ЦНС уже через 18 часов при интратестикулярном заражении кролика. Во время генерализации инфекции происходит спирохетозный сепсис и проникновение бледных трепонем в мягкие мозговые оболочки через менингеальные и хориоидные сосуды или периневрально. Для данной стадии характерно появление на короткий срок T.pallidum в СМЖ, до того как в ней происходит биохимические и клеточные изменения [5, 6].

При проникновении бледной трепонемы в миелиновые волокна, происходит их деструкция и нарушение упорядоченного расположения слоев миелиновой оболочки. Вокруг нервных волокон располагаются различные клеточные элементы, часть из них содержат фагоцитированные трепонемы.

Важно отметить, что ЦНС отвечает на проникновение и размножение бледной трепонемы воспалением мягких оболочек головного и спинного мозга.

Наиболее распространенной формой является менинговаскулярный сифилис, морфологическая основа которого представлена периваскулярной инфильтрацией лимфоцитов, плазмоцитов и реже полиморфноядерными лейкоцитами, которая в дальнейшем приводит к пролиферации гистиоцитов в мозговых оболочках. В клинической практике известны такие поражения, как специфический̆ облитерирующий артериит и флебит церебральных сосудов среднего калибра - эндартериит Гейбнера, и мелких внутричерепных сосудов - эндартериит Ниссля — Альцгеймера [5, 9].

Следует помнить, что на ранних стадиях, протекающих часто бессимптомно, морфологические изменения выражено крайне слабо и только при тщательном микроскопическом исследовании может быть найдена лимфоцитарная инфильтрация [12].

Кроме менингеального поражение ЦНС, имеется также и эпендимная реакция - эпендиматит, который в исходе приводит к пролиферации субэпендимной нейроглии – «гранулярный» эпендиматит.

Частым проявлением нейросифилиса является локальная неврологическая симптоматика вследствие стеноза или окклюзии церебральных сосудов, которые в свою очередь происходят из-за длительного повреждения эндотелия сосудов и пролиферации субинтимных фибробластов – эндартериит Хюбнера [5].

Также вследствие патологии со стороны сосудов при нейросифилисе происходит гемодинамические нарушения из-за появления мелких тромботических инфарктов головного и спинного мозга. По различным данным частой локализацией церебральных инфарктов является бассейн средней мозговой артерии. Такие инсульты имеют ряд особенностей, такие как рецидивный характер небольших по размеру поражений, молодой возраст пациентов, отсутствие кардиологического или тромбоэмболического анамнеза, стремительный регресс неврологической симптоматики под действием противосифилитической терапии [6,9].

Также многие авторы к особой форме нейросифилиса относят сифилитическую гумму, представляющая собой морфологически бессосудистую гранулему. Клинические проявления зависят от локализации гуммы и проявляются картиной «объемного образования». Конвекситальная локализация гуммозного менингита характеризуется парциальными эпилептическими припадками, очаговой неврологической симптоматикой. Возможно также развитие сифилитической гидроцефалии в результате обструкции отверстия Люшка. При спинальной локализации характерно развитие болевого синдрома, ригидность мышц спины, нарушение функции корешков и вещества спинного мозга [5, 6, 9].

Сифилитическая деменция включает в себя спутанность сознания, нарушение когнитивных функций, нарастающее слабоумие, слуховые и зрительные галлюцинации и по мнению ряда авторов является следствием развития менинговаскулярного сифилиса на поздних стадиях заболевания [5, 6].

В допеницилиновую эру самой распространенной формой нейросифилиса считалась спинная сухотка, или болезнь Дюшенна. Морфологическая основа – дегенерация задних столбов спинного мозга. Важно помнить о стадийности данного процесса. На первой невралгической стадии основной целью поражения являются корешки. Второй стадии характерно сенситивная атаксия. На третьей паралитической стадии развиваются парезы и параличи конечностей [9].

Прогрессирующий паралич, или болезнь Бейля является одной из форм паренхиматозного нейросифилиса. По мнению ряда авторов термин «прогрессирующий паралич» следует заменить на «сифилитическая энцефалопатия», так как в основе патогенеза лежит хронический специфический лобно-височный менингоэнцефалит. При сочетании двух выше перечисленных форм нейросифилиса развивается так называемый табопаралич [5].

В настоящее время поражение периферической нервной системы развивается крайне редко, что по предположению большинства исследователей связано, во-первых, с активным применением противосифилитической терапии, во-вторых, с прекращением применения препаратов ртути и мышьяка, обладающих нейротропным токсическим действием [6].

Новым направлением в диагностике нейросифилиса стало молекулярное типирование штаммов T.pallidum. Ряд зарубежных авторов описывают штаммы сифилитических спирохет, которые наиболее часто встречаются у пациентов с нейросифилисом [12].

Чухловина и соавт. в своих исследованиях пишут об иммунологических аспектах развития нейросифилиса. Так, важнейшая роль в клиренсе бледной трепонеме отдается Т-хелперам 1 типа, секретирующих IL-2, INF-γ и TNF-α. Важно отметить одну особенность развития специфических изменений: при первичном сифилисе первое место в патогенезе отдается Th1-лимфоцитам, продуцирующим наивысший уровень цитокинов, а Th2-лимфоциты, синтезирующие IL-10, теряют эту способность. При позднем формах нейросифилиса иммунологическая картина приобретает противоположный характер: высокая секретирующая способность Th2-лимфоцитов и низкая — Th1-лимфоцитов, что приводит более интенсивному размножению T.pallidum. В свою очередь IL-10 ингибирует иммунокомпетентные клетки, способствуя выработке IL-12 и оксида азота, что создает условия для активного размножения бледных трепонем и дальнейшего прогрессирования болезни. С другой стороны увеличение концентрации цитокинов в сыворотке крови и в ликворе влияет на состояние стенки церебральных сосудов, приводя к их спазму и окклюзии, что в исходе приводит к сифилитическому артерииту. В данном работе на основании обследования 203 больных сифилисом было выявлено, что диагностически полезным маркером для асимптомного нейросифилиса может служить повышение IgG- и/или IgM-индексов с увеличением числа клеток в ликворе [7].

## 1.1.3.Клинические проявления нейросифилиса

В современной клинической практике поражение бледной трепонемой нервной системы носит малосимптомный характер и атипичное течение. По данным различных исследователей такие клинические формы как спинная сухотка и прогрессивный паралич в 10 раз преобладали в «допенициллиновую эру» нежели, чем на современном этапе. В начале 90-х годов многие авторы отмечают резкий подъем заболеваемости ранними формами сифилиса, среди которых преобладали ранние менинговаскулярные формы. В начале 21 века появились публикации о ранних и поздних формах нейросифилиса с тяжелым течением и выраженной неврологической симптоматикой [14].

В своей работе Т.В.Красносельских и Е.В.Соколовский пишут об изменении клинической картины поздних форм нейросифилиса с преобладанием оболочечных и васкулярных форм, о малосимптомном течении паренхиматозных форм и об отсутствии изменений при этом ликворограммы. Также говоря о клинических тенденциях нейросифилиса стоит отметить, что по немногочисленным публикациям клинических случаев, все чаще манифестация у больных нейросифилисом происходит в виде ишемического инсульта [8].

В соответствии с действующей классификацией сифилиса согласно МКБ-10 выделяют следующие формы нейросифилиса:

1. Поздний врожденный нейросифилис (ювенильный),
2. Нейросифилис с симптомами,
3. Асимптомный нейросифилис,
4. Нейросифилис неуточненный.

По временному фактору разделяют нейросифлис ранний( от 2 до 5 лет) и поздний(более 5 лет). Наиболее информативной с точки зрения клинической практики является данная классификация:

А) Ранниые менинговаскулярные формы:

1.Менингиты:

- асимптомный,

- острый манифестный,

-хронический.

2. Менинговаскулиты:

-церебральный,

- спинальный.

3. Менингоэнцефалиты;

4. Менингомиелиты;

5. Гумма головного мозга;

6. Гумма спинного мозга.

Б) Поздние паренхиматозные формы:

1. Спинная сухотка,

2. Прогрессивный паралич,

3. Табопаралич [16].

По различным данным многих авторов асимптомный менингит на современном этапе является самой распространенной формой поражение нервной системы. Ранее существовал термин «сифилитическая неврастения». Данная форма нейросифилиса может протекать без каких-либо симптомов, либо иметь следующие проявления: выраженная утомляемость, истощаемость, рассеянность, раздражительность, снижение работоспособности, интенсивные головные боли, эпизодами головокружения, сенестопатии, расстройства сна, снижение когнитивных функций, затруднение концентрации внимания. Могут также встречаться менингеальные и черепномозговые симптомы такие как анизокория, различная реакция на свет зрачков, поражение лицевого и тройничного нервов. В ликворограмме отмечают лимфоцитоз, повышенное содержание белка, положительные серологические реакции [14].

**Сифилитический менингит** в основном поражает основание мозга и протекает в виде трех вариантов: остром/подостром, хроническом фиброзном, гуммозным. При острой манифестации инфекции характерным является быстрое нарастание картины болезни с характерными менингеальными симптомами. Важно отметить, что локализация инфекционного процесса играет определяющую роль в развитии определенной клиники. Так выделяют лептоменингит конвекситальной поверхности и основания мозга. В клинической картине базального лептоменингита преобладают общемозговые и очаговые проявления. Характерной особенностью является поражение гипофиза – учащенное мочеиспускание, полидипсия, акромегалия, крайне редко симптомы несахарного диабета, адипозогенитальная дистрофия. Заболевание протекает волнообразно с периодами обострения и ремиссии. Спинномозговая жидкость бесцветная, вытекает под немного повышенным давлением, с лимфоцитарным плеоцитозом, содержание белка в норме или на верхней ее границе, серологические реакция вариабельны, в клинике преобладают либо общемозговые симптомы, либо общемозговые и очаговые определенной локализации [10, 12, 14].

**Сифилис твердой мозговой оболочки головного мозга** протекает чаще в комбинации с воспалением мягких мозговых оболочек. Клинические проявления делятся на два типа: pachymeningitis cerebralis externa  et interna. Первый вид является осложнением поражение сифилисом костной системы и характеризуется интенсивными головными болями, локальной болезненностью при надавливании на кости черепа. Также важно отметить, что данный вид нейросифилиса может сопровождаться джексоновскими припадками, параличами и парезами, ригидностью затылочных мышц. Если процесс затрагивает основание мозга могут развиваться зрачковые расстройства. Вторая форма характеризуется утолщенной твердой мозговой оболочкой и образованием гематомы, со склонностью к кровоизлияниям. Соответственно, в клинической картине будут инсульты, бессознательные состояния, замедление пульса, повышение температуры, двигательные расстройства, судороги, моно- и гемиплегии, параличи отдельных групп мышц, преходящий симптом Бабинского [9].

**Сифилис твердой оболочки спинного мозга** отличается своеобразным симптомокомплексом, описанным Шарко и Жоффруа. На первой стадии доминирующим является раздражение корешков, характеризующееся иррадиирующими болями в затылке, шее, в области иннервации локтевого и срединного нервов. На второй стадии происходит выпадение чувствительности этих нервов. На третьей стадии происходит сдавление спинного мозга со спастическими параличами, расстройствами чувствительности, атрофии мышц. Также при поражении оболочек спинного мозга могут происходить кровоизлияния с корешковыми или спинальными явлениями по тип преходящих инсультов [9, 12].

**Сифилитическое воспаление мягких мозговых оболочек спинного мозга** может протекать в виде диффузного или очагового процесса. Важно отметить, что часто данный процесс может протекать бессимптомно, и только на основании результатов люмбальной пункции можно поставить диагноз. Патоморфологически характеризуется гиперемией, диффузной инфильтрацией. Клиническими проявлениями бывают повышение температуры, боли в затылке, между лопатками, вдоль позвоночного столба, парестезии. При общем осмотре обращает на себя внимание паравертебральная болезненность, ригидность или контрактуры мышц конечностей. По данным различных авторов хронизация воспаления мягких оболочек мозга происходит довольно часто. Патоморфология хронического воспаления характеризуется утолщением оболочек с преобладанием гиперпластического процесса. Важно отметить, что инфекционный патологический процесс может переходить на корешки или спинной мозг с развитием менингорадикулита или менингомиелита, соответственно [14]. Сифилитический менингорадикулит клинически зависит от локализации процесса и сопровождается иррадиирующими болями, парастезиями, анестезиями, вялыми параличами, нарушением функции тазовых органов [5, 9].По различным данным, сифилитический миеломенингит является одной из самых распространенных форм сифилиса спинного мозга. Стоит отметить, что чаще спинной мозг поражается по периферии. Клинически проявляется парапарезами, повышением сухожильных рефлексов, положительными симптомами Оппенгейма, Бабинского, Россолимо, нарушением всех видов чувствительности, расстройствами сфинктеров [5, 12].

Сосудистые формы нейросифилиса протекают в виде очаговых расстройств по типу инсультов, гемипарезов, нарушением черепных нервов, апраксии, афазии, эпилептические припадки. Также характерно их сочетание с общемозговыми симптомами. Выявляются нарушения психики такие как страх, деменция, изменениями настроения, эйфория, расстройства памяти, конфабуляции, снижение критики к себе. Стоит также отметить, что все симптомы обратимы при ранней диагностике и своевременном назначении специфической терапии. Есть данные, что данная форма нейросифилиса может сопровождаться галлюцинаторно-параноидными состояниями, бредовыми идеями преследования или отношения, сумеречным помрачением сознания. Для дифференциальной диагностики сифилитического поражения церебральных сосудов от атеросклеротического важно помнить, что при сифилисе обычно страдают молодые люди, поражаются отдельные участки сосуда при отсутствии поражения всей кровеносной системы, тенденция к облитерации и фиброзу сосудов, а также другие проявления сифилиса [12, 14].

**Гумма при сифилисе** в настоящее время встречается крайне редко. Как уже говорилось в этиопатогенезе нейросифилиса, представляет собой бессосудистую гранулему, чаще локализующуюся в основании мозга. Клинически проявляет себя как «объемное образование» в головном мозге, т.е. очаговыми выпадениями в зависимости от локализации. Если гумма находится на коневекситальной поверхности, то ее частым проявлением будут джексоновские припадки, моторная или сенсорная афазия. При локализации в лобных долях в клинической картине появляется апато-абулический синдром. При расположении в основании мозга при манифестации заболевания буду обращать на себя такие симптомы как субфебрильная температура, сильные головные боли, поражение третьей, четвертой и шестой пары черепных нервов [9, 12].

**Поздний (паренхиматозный) нейросифилис** представлен спинной сухоткой и прогрессивном параличом.

**Спинная сухотка**(сифилитическая миелопатия) в среднем развивается через 10 лет после инфицирования. Для болевой чувствительности характерно замедление болевых стимулов. При этом может происходит перверсия, то есть укол иглой пациентом распознается как давление или прикосновение. Снижение вибрационной чувствительности, суставно-мышечного чувства являются характерными и первыми признаками для данной формы нейросифилиса. Часто возникает болевой синдром в нижних конечностях, интенсивность которого постепенно нарастает и носит стреляющий характер. В области подошв, на коже лица, в области промежности возникают парестезии по типу показывания, жжения, онемения. Наблюдается также нарушение тазовых органов в виде атоничного мочевого пузыря. Часто заболевание дебютирует исчезновением ахиллового и коленного рефлексов, отсутствием реакции зрачков на свет, анизокорией [9]. Есть данные, что часто данная форма нейросифилиса протекает по типу висцеральных невралгий, наиболее частым проявлением которых является желудочные кризы. Для них характерно внезапные эпигастральные боли, с тошнотой и рвотой. Также происходят расстройства в двигательной сфере, проявляющиеся геми- и параплегиями. Зрачковые нарушения по типу анизокории также характерны для спинной сухотки. Первичная серая атрофия зрительных нервов встречается в 10-15% случаях и характеризуется постепенной потерей зрения, потерей цветоощущения. Офтальмоскопическая картина глазного дна проявляется изменением цвета соска зрительного нерва от сероватого до темно-синего. Также спинная сухотка сопровождается нарушением координации – атаксия, проявляющаяся пошатыванием и неустойчивостью в позе Ромберга [9, 12].

**Прогрессирующий паралич** клинически проявляется с постепенного нарастания неврастенических симптомов. Больные становятся вялыми, усталыми, раздражительными, забывчивыми, не способны к концентрации внимания, быстрая смена настроения. Часто их беспокоят головные боли, расстройства сна, преходящие подергивания отдельных групп мышц. При прогрессировании заболевания больные предъявляют жалобы на ухудшения памяти на ближайшие события при сохранности на отдаленные, неспособность замечать ошибки, правильно оценивать происходящие вокруг события. Нарушения речи проявляются в ее ускорении или, наоборот, в замедлении. В дальнейшем происходят нарушения психики и поведения больного – они могут находится в состоянии эйфории, у них может развиться бред величия, депрессия.[14]

Для постановки диагноза нейросифилиса необходимо провести ряд исследований: 1) тщательный сбор анамнеза, 2) серологическое исследование крови, 3) ликворограмма и серологические тесты, 4) методы нейровизуализации [13, 14].

При подозрении у пациента нейросифилиса необходимо провести тщательный сбор жалоб. Часто пациенты не предъявляют жалоб или жалуются на повышенную утомляемость, снижение работоспособности. Иногда пациенты с нейросифилисом могу жаловаться на головную или поясничную боль, вестибулярные расстройства, проявляющиеся в жалобах на головокружение, шаткость походки. Астенодепрессивные состояния часто выявляются у таких пациентов, это проявляется быстрой истощаемостью физических ресурсов, частой переменой настроения, неспособностью к концентрации, нарушением сна, памяти, утратой способностью к длительному умственному напряжению, раздражением на громкие звуки, яркий свет и запах. Также в диагностике нейросифилиса важны данные анамнеза, которые включают дата инфицирования или дата первого положительного анализа крови на сифилис, количество курсов антибиотикотерапии [10].

Важной особенностью диагностики нейросифилиса является неврологический осмотр, который проводится врачом-неврологом по стандартной схеме. Акцент должен быть сделан на выявление зрачковых нарушений, патогномоничные нарушения вибрационной чувствительности с помощью специальных камертонов.

В Российской Федерации для установления диагноза нейросифилиса ликвор исследуют с помощью серологических тестов, включающих нетрепонемные тесты (микрореакция преципитации или плазманреагиновый тест RPR) и биохимических (белок, цитоз, глюкоза) [10].

Показаниями к люмбальной пункции являются наличие неврологической симптоматики, поражение органов зрения и ЛОР-органов, скрытая или поздняя форма инфекции, проявления вторичного рецидивного сифилиса (в частности, с лейкодермой, особенно в сочетании с алопецией), подозрение на врожденный сифилис у детей, отсутствии негативации нетрепонемных серологических тестов у пациентов после проведенного полноценного специфического лечения, ВИЧ-инфекция [23, 25].

Реакция микропреципитации (РМП) с кардиолипиновым антигеном является скрининговым тестом в диагностике сифилиса и относится в нетрепонемным тестам. Основным показанием к проведению данного исследования это первичное обследование на сифилис, медицинские осмотры, контроль эффективности терапии [14].

Rapid Plasma Reagin (RPR) – скрининговый тест на сифилис, который выявляет антифосфолипидные антитела. Антитела, как правило, появляются в крови больного через 3-5 недель после заражения. Важно отметить, что липопротеиды трепонем и тканей человека немного сходны, поэтому я ряде случаев возможны ложноположительные результаты. RPR-тест при первичном сифилисе положителен в 78% случаев и 97% при вторичном [12, 14].

Спинномозговая жидкость исследуется еще на один тест – VDRL-тест. Суть метода заключается в преципитации кардиолипинового антигена прогретой сывороткой или СМЖ больного. Диагностически значимым считается не менее чем четырехкратное повышение титра антител. При проведении VDRL-теста с ликвором кардиолипиновый антиген разводят 10% раствором хлорида натрия [14].

Из трепомнемных тестов для ликвора используют реакцию иммунофлюоресценции в ее модификациях (РИФ-200 и РИФ-абс), иммуноферментный анализ (ИФА), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА). Следует отметить, что чувствительность трепонемных тестов достигает 98% [25].

Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) основана на процессе агглютинации эритроцитов, происходящей при взаимодействии эритроцитов с адсорбированными на них антигенами бледной трепонемы и сыворотки крови больного сифилисом с антителами, которые появляются через 2 недели (IgM) и 4 недели (IgG). Преимуществом РПГА перед другими серологическими методами исследования это высокая специфичность, достигающая 96-100%. Чувствительность РПГА и других «трепонемных» тестов превосходит «нетрепонемных». Важно помнить, что результат РПГА остается положительным пожизненно, РПГА не может быть использован в качестве метода дифференциальной диагностики раннего и позднего сифилиса. Данный метод позволяет не только качественно, но и количественно определить уровень антител к бледной трепонеме в крови больного. Ложноположительные результаты РПГА встречаются в 0,05-2,5% случаев и связаны с наличием аутоантител в сыворотке при системных заболеваниях соединительной ткани, антител к другим возбудителям, сходим по антигенной структуре с бледной трепонемой (Borrelia burgdoferi), при беременности, онкологических заболеваниях [13,14].

Иммуноферментный анализ (ИФА) – метод, выявляющий антитела к антигенам бледной трепонемы. Тест становится положительным в конце 3-й или в течении 4-й недели [10, 16].

Более специфичным является ITPA-индекс, который отражает интратекальный синтез антитрепонемных иммуноглобулинов и служит для дифференциальной диагностики местной продукции антител или их пассивной транссудации. При отсутствии нейросифилиса этот индекс будет равен 1 (возможны колебания от 0,5 до 2). Если антитела в ЦНС синтезируются, то индекс будет выше 2 (3- 430). Таким образом, данный индекс помогает определить наличие НС при нормальных показателях цитоза и белка, и наоборот, исключить НС у лиц с сопутствующей неврологической симптоматикой [22, 23, 24].

Реакция иммунофлюоресценции (РИФ) заключается во взаимодействии антиген-антитело и антивидовой, чаще кроличьей, флюоресцирующей сывороткой. Оценивается по степени свечения плюсами [12, 13].

При оценке общего анализа цереброспинальной жидкости при сифилисе нервной системы уровень плеоцитоза колеблется от 10 до 200 клеток в 1 мм3 в зависимости от остроты процесса. Хотя стоит отметить, что при позднем паренхиматозном нейросифилисе в ликворе может быть менее 10 клеток в 1 мм3. Клеточный состав в основном представлен лимфоцитами, хотя могут быть обнаружены большие моноциты и полиморфно-ядерные нейтрофилы. При нейросифилисе уровень белка в спинномозговой жидкости повышен значительно и колеблется в пределах 0,5-1,0 г/л и более. Могут проводиться также и качественные белковые реакции, как например реакция Панди или реакция Нонне-Апельта, которые всегда положительные при сифилисе нервной системы. Стоит обратить внимание, что при паренхиматозном «выгоревшем» нейросифилисе может наблюдаться нормальное количество белка.[15] Показателем проницаемости ГЭБ является альбуминовый коэффициент - это отношение уровня альбуминов в сыворотке и СМЖ. Так как эти белки в центральной нервной системе не вырабатываются, но их концентрация в СМЖ определяется состоянием ГЭБ. В норме данный показатель варьирует от 140 до 400 и его снижение говорит о повышенной проницаемости ГЭБ при воспалении [22, 23, 24].

Из сахаров, обнаруживаемых в ликворе, наиболее показательной является глюкоза. Уровень люкозы – это показатель нормальной функции ГЭБ, а его снижение (ниже 1,66 ммоль/л) отмечается у многих больных острым менингитом.

В исследовании Liu LL было показано, что оценка уровня лейкоцитов, альбумина, индекса IgA, лактатдегидрогеназы в спинномозговой жидкости могут помочь в оценке вероятности развития нейросифилиса у ВИЧ-негативных пациентов [26].

Показателем проницаемости ГЭБ является альбуминовый коэффициент - это отношение уровня альбуминов в сыворотке и СМЖ. Так как эти белки в центральной нервной системе не вырабатываются, но их концентрация в СМЖ определяется состоянием ГЭБ. В норме данный показатель варьирует от 140 до 400 и его снижение говорит о повышенной проницаемости ГЭБ при воспалении [22, 23, 24].

К методам нейровизуализации относится компьютерная томография. Диагностическая ценность данного метода невысокая, так как выявленные при данном исследовании сифилитичесике изменения не специфичны. Еще одним методом нейровизуализации является МРТ, который имея большую контрастность, может визуализировать головной и спинной мозг, что достаточно важно для диагностики разных форм нейросифилиса, например, менингомелит и спинная сухотка [22, 23, 24].

В настоящий момент идет огромная работа по разработке новых способов диагностики нейросифилиса такие как определение уровня сфигномиелина, тау-белка и β2 – иммуноглобидуна в СМЖ. К сожалению, эти маркеры говорят о наличие повреждения вещества головного и спинного мозга, но без уточнения этиологии [23].

Новым направлением в диагностике стали биомаркеры СМЖ у пациентов с нейросифилисом. Например, биомаркеры хемокинового профиля – CXCL13, CXCL10 [23].

1.1.5. Лечение нейросифилиса

В настоящее время разработаны методики лечения больных с разными формами нейросифилиса. При раннем нейросифилисе рекомендовано лечение по схеме: бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая 12 млн ЕД дважды в сутки внутривенно капельно либо 4 млн ЕД 6 раз в сутки внутривенно струйно медленно в течение 20 суток, по окончании курса 1 инъекция бициллина- 1 2,4 млн ЕД. При позднем нейросифилисе проводят 2 курса лечения с перерывом в 2 недели. Используется также резервная методика при непереносимости антибиотиков пенициллинового ряда с использованием внутримышечных инъекций цефтриаксона в дозе от 1 до 4 гр в течение 14-20 дней [25].

Важно отметить, что в первые 3 дня лечения целесообразно вводить преднизалон в дозах 90, 60, 30 мг во избежание обострение неврологической симптоматики [22].

Так как при нейросифилисе происходит нарушение мозгового кровообращения, микроциркуляции и метаболизма важно помнить о патогенетической терапии. С этой целью используют нейропротективные препараты (актовегин, цитофлавин), ноотропные прерапараты (пирацетам, аминалон), вазоактивные препараты комбинированного действия(кавитон, интестенон) [22].

1.2. Поражение нервной системы ВИЧ

1.2.1. Патогенез поражение нервной системы ВИЧ

ВИЧ-инфекция на современном этапе развития медицинской и биологической наук оставляет массу вопросов по поводу своего патогенеза в нервной системе. По результатам множества клинических и патоморфологических исследований ряд исследователей сделали некоторые выводы о концепции патогенеза данной инфекции [15].

Есть несколько более изученных механизмов патогенеза ВИЧ-инфекции при поражении нервной системы:

1. Непосредственное цитолитическое действие вируса на мозговую ткань,
2. Повреждение цитокинами, вырабатываемыми инфицированными макрофагами,
3. Вторичное поражение нервной ткани на фоне приобретенного иммунодефицита - оппортунистические нейроинфекции [15, 17].

Вирус может попадать в ЦНС по средством клеток иммунной системы – пораженных макрофагов и лимфоцитов. Существует так называемая теория «троянского коня», по которой пролиферация вирусных частиц в моноците достаточно ограничена, но при проникновении моноцита в мозговую ткань и созревании до макрофага, в котором репликация вируса усиливается. Есть также сведения, что вирус может проникать периневрально. Из-за мембранного лизиса белка gp120 клетки глии поражаются вирусом. В своем исследовании В.А. Цинзерлинг пишет о том, что ВИЧ поражает нейроглию посредством межэндотелиального проникновения в капиллярах головного мозга [17].

После заражения ВИЧ вирус достигает ЦНС и может быть обнаружен как в спинномозговой жидкости, так и в ткани мозга уже через 8 дней после заражения. Помимо того, что это приводит к острым неврологическим симптомам, сходным с вирусным менингоэнцефалитом, нейроинвазия ВИЧ вызывает локальный иммунный ответ, что выражается в виде более сильного плеоцитоза спинномозговой жидкости и увеличения неоптерина - маркера иммунной активации, происходящему из макрофагов), изменений в магнитно-резонансной томографии. В течение нескольких месяцев после нейроинвазии ВИЧ эти воспалительные нарушения усиливаются и могут проложить путь к хроническому повреждению нейронов. Вирусные частицы могут попадать в ЦНС напрямую или через ВИЧ-инфицированные лимфоциты и моноциты. Оказавшись там, они, как было установлено, заражают микроглию, периваскулярные макрофаги и астроциты. Повреждение нейронов является косвенным после производства нейротоксичных продуктов (таких как свободные радикалы и активные формы кислорода) инфицированными клетками. Белки ВИЧ влияют на некоторые функции иммунной системы ЦНС и проницаемость гематоэнцефалического барьера. Транс-активирующий регуляторный белок ВИЧ (ТАТ - белок) был тщательно изучен и был связан с несколькими патогенными путями, которые могут объяснить повреждение нейронов, связанное с ВИЧ. Спустя годы после первичной инфекции репликация в спинномозговой жидкости ВИЧ сохраняется на более низких уровнях. Одновременно несколько маркеров повреждения нейронов увеличиваются при прогрессирующей иммуносупрессии, а HAD (ВИЧ-ассоциированная деменция) - нейрофиламент и тау-белок, увеличиваются с прогрессированием заболевания [27].

Цитолитическое действие ВИЧ распространяется на клетки с CD4+-рецепторами и ко-рецепторами CCR5 и CXCR4. Что касается нервной системы, то это периваскулярные макрофаги, микроглия и астроциты [18].

Причинами проникновения ВИЧ через ГЭБ являются тяжелая иммуносупрессия и высокая вирусная нагрузка, токсическое поражение эндотелия ГЭБ, тяжелая сопутствующая патология. Важно отметить, что клетки с CCR5 и CXCR4 ко-рецепторами чаще выступают в качестве резервуара, т.к. обладают низкой пролиферативной способностью. Также к повреждающим факторам клеток нервной системы относят воспалительные повреждения астроцитов неспецифической природы и связанной с ВИЧ-инфекцией, супрессия и нарушение структуры клеток микроглии, усиление апоптоза. Ряд исследований отводят важную роль к цитопатическим факторам воздействие провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1, INF-γ), хемокины (CCL2, CCL7), NO, арахидоновая и хинолиновая килоты и др., так называемые нейротоксины [15].

 В ЦНС макрофаги являются первичными продуцентами вируса, тогда как астроциты, вероятно, поддерживают только ограниченную репликацию вируса. В среднем только 5–10% астроцитов инфицированы и зрелые вирусные частицы не образуются, поэтому участие этих клеток представляется актуальным, так как они участвуют в сосудисто-нервном разделении и влияют на проницаемость ГЭБ. Измененный ГЭБ наблюдался почти у 100% пациентов с ВИЧ-ассоциированной деменцией и у пациентов с тяжелой иммуносупрессией без нейрокогнитивных расстройств; кроме того, измененный ГЭБ может влиять на репликацию ВИЧ в ЦНС, усиливая вирусный переход из системного кровотока [27].

Клиническим следствием этих процессов является деменция, которая в настоящее время определяется как выраженное приобретенное нарушение когнитивного функционирования, включающее, по крайней мере, две области способностей и создающее дискомофорт в повседневной жизни (работа, семейная жизнь, социальная деятельность) [26, 27].

 Полное понимание проникновения вируса в клетки ЦНС и развития вирусного тропизма на разных стадиях заболевания имеет важное значение для лечения и может влиять на прогрессирование заболевания.

 Исторически вирусы были классифицированы на основе двух наборов критериев: способность инфицировать Т-клетки (T-тропные) или макрофаги (M-тропные) или способность использования ко-рецептора CCR5 или CXCR4 для связывания и слияние с клетками-мишенями. Определение истинного тропизма макрофагов является затруднительным из-за высокого уровня вариаций макрофагов, также важно помнить, что использование вирусного тропизма или ко-рецепторов не всегда взаимоисключающее. В двух зарубежных исследованиях использовалась специально разработанная клеточная линия Affinofile для титрования уровней CD4+ клеток и клеток с ко-рецептоом CCR5 и количественной оценки потребности в этих клетках полученного от пациента Т-тропного (изолированного от крови или лимфатического узла) и М-тропного (изолированные из мозга или спинномозговой жидкости) белка Env. Они обнаружили, что M-тропные белки Env не являются CD4-независимыми и способны инфицировать клетки с очень низкой поверхностной плотностью CD4. Кроме того, конформация полученных из мозга M-тропных белков Env имела повышенное воздействие CD4-связывающего сайта и изменения в физических взаимодействиях с CCR5 по сравнению с T-тропными изолятами, происходящими из лимфатических узлов [28].

 Оказавшись внутри клетки хозяина, многие факторы могут изменять вирусную репликацию. Провоспалительные факторы усиливают репликацию вируса в большинстве типов клеток. Хемокиновый лиганд 8 (CXCL8, интерлейкин-8) продуцируется большинством типов клеток в головном мозге, усиливает репликацию ВИЧ в макрофагах и Т-клетках и повышается в спинномозговой жидкости пациентов с ВИЧ-ассоциированной деменцией по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами без неврологической симптоматикой [28, 44].

 Также недавно привлекла внимание как модулятор репликации ВИЧ микроРНК. Микро РНК является небольшой, приблизительно 22 нуклеотидными РНК, которая ингибирует трансляцию мРНК-мишеней, обычно посредством связывания с 3 'UTR. Микро РНК может регулировать жизненный цикл ВИЧ путем непосредственного связывания и ингибирования трансляции вирусной мРНК или путем ингибирования трансляции белков, участвующих в любой стадии жизненного цикла ВИЧ. Sisk и соавт. в своей работе используя вирус обезьяньего иммунодефицита (SIV) в качестве модели, идентифицировали четыре важные микроРНК (miR-29a, miR-29b, miR-9 и miR-146a), которые непосредственно ингибируют выработку вируса и продуцируются в макрофагах при вирусной инфекции, вероятно, посредством стимуляции интерфероном (IFN-γ) или фактором некроза опухоли (TNF-α). Эти микроРНК также активировались в макрофагах человека в ответ на стимуляции IFN-γ или TNF-α, и две из них (miR-29a и miR-29b) непосредственно нацелены на транскрипты ВИЧ-1 [28]. В своих исследованиях Ma и соавт. недавно показали, что miRNA-1236 репрессирует трансляцию Vpr-связывающего белка (VprBP), тем самым ингибируя ВИЧ инфицирование моноцитов, что в свою очередь показывает, что miRNA-1236 может являться эндогенным ингибитором репликации вируса. Важно отметить, что экспрессия miRNA-1236 в моноцитах высокая, а в макрофагах низкая, что по-видимому, частично объясняет разную проницаемость этих клеток для репликации вируса [51].

 В целом, miRNA-регуляция репликации ВИЧ является быстро развивающейся областью исследований, на которую нужно ответить на многие вопросы на всех этапах репликации вируса, особенно в ЦНС.

В отличие от макрофагов, микроглии и Т-клеток, гораздо меньше известно о проникновении и репликации ВИЧ в астроцитах, которые не экспрессируют CD4 [28]. Грей и соавт. обнаружили внутриклеточные везикулы в астроцитах, содержащие белок CD81, в качестве компартментов, содержащих ВИЧ. После заражения астроциты способны к ограниченной репликации вируса. Поскольку астроциты являются наиболее многочисленным пулом клеток в мозге, важно полностью понять механизмы репликации вируса и латентности в этих клетках [29]. Narasipura и соавт. использовали первичные человеческие астроциты и астроцитарные клеточные линии, чтобы продемонстрировать, что HDAC класса I(ингибиторы деацитилазы гистонов 1 класса) играют важную роль в генетическом молчании провирусной РНК ВИЧ в астроцитах. SAHA, ингибитор HDAC класса I, используемый для этих экспериментов, в настоящее время используется в стратегиях эрадикации ВИЧ инфекции из «спящих» резервуаров. Хотя представление об астроцитах как вирусных резервуарах является спорным, реактивация ВИЧ в этих клетках может иметь еще непредвиденные последствия [28, 30].

Одним из важных вопросов при обсуждении лечения ВИЧ-инфекции является то, обладают ли вирусные штаммы, которые составляют вирусный резервуар, уникальными характеристиками, и если да, то они одинаковы во всех вирусных резервуарах по всему организму. Хотя полноразмерные вирусные геномы еще не получены из резервуаров ЦНС, существуют многочисленные данные, которые подтверждают, что штаммы вируса, обнаруженные в ЦНС, являются уникальными. Комплементация последовательностей была задокументирована между компартментами ЦНС и не-ЦНС на уровне белков Env, Nef и LTR (long terminal repeat) генома ВИЧ. Также было продемонстрировано, что происходящие из ЦНС последовательности LTR содержат мутации, отвечающие за латентность транскрипции и, по-видимому, делают вирус более пассивным и могут обусловить принятие вирусом скрытого фенотипа. Эти мутации отсутствовали в последовательностях LTR, не происходящих из ЦНС, у тех же пациентов. Также было продемонстрировано, что полученные из ЦНС вирусные штаммы имеют пониженную зависимость от CD4 для проникновения в клетку и использования корецептора CCR5 [31].

1.2.1. Клинические проявления ВИЧ-ассоциированных расстройств ЦНС

Наиболее часто употребляемая классификация ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств была предложена в 2007 году и включает 3 категории: бессимптомные HAND (HIV associated neurocognitive disorders ) – ANI (Asymptomatic Neurocognitive Impairment ) незначительно влияют на повседневную жизнь и возникают трудности лишь при выполнении сложной профессиональной деятельности; легкие HAND - Mild Neurocognitive Disorders (MND) – существенно нарушают профессиональную деятельность, частично бытовую и социальную деятельность; тяжелые HAND – HAD ( НIV Associated Dementia ) ВИЧ-ассоциированная деменция – инвалидизирующая форма, человек нуждается в постороннем уходе [18, 32].

Клиническими проявлениями поражение нервной систем, вирусом является ВИЧ-ассоциированные познавательные-двигательные нарушения, которые проявляются забывчивостью, замедлением когнитивных процессов, снижение концентрационной способности. ВИЧ-ассоциированная деменция характеризуется нарушением памяти, внимания, процессов анализа информации, невозможностью ориентации во времени и пространстве, спутанностью сознания вплоть до акинетического мутизма. ВИЧ-ассоциированная миелопатия проявляется образованием полостей в грудных отделах спинного мозга, что приводит к парезам и параличам конечностей, повышению мышечного тонуса по спастическому типу, нарушению функции тазовых органов. Кроме поражения ЦНС, происходит поражение периферическом нервной системы по типу острых или хронических невропатий, в основе которых лежит аксональная дегенерация и демиелинизация. Клиническим вариантом такого поражение будет жжение, парестезии дистальных отделов конечностей. В результате аутоиммунного процесса, выражающегося в выработке антител к клеткам, инфицированным ВИЧ, развивается острый асептический менингит. Пациенты при этом предъявляют жалобы на головную боль распирающего характера, шум в ушах, болезненность при движении глазных яблок, светобоязнь. В дальнейшем может развиться менингоэнцефалит, характерным проявлением которого будут эпилептические припадки и нарушение сознания вплоть до комы. Также к клиническим проявлениям поражения относят оппортунистические и онкологические заболевания ЦНС. Специфической для ВИЧ является первичная лимфома ЦНС, реже лимфома Беркитта. Описаны случаи метастазирования саркомы Капоши в эндотелий церебральных сосудов. Частыми этиологические агентами-оппортунистами выступают цитомегаловирус, герпес вирус, криптококк, токсоплазма, вирус JC, микобактерия туберкулеза, бледная трепонема [18].

В исследовании А.С. Шеломова и соавт. на базе Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболевания в Санкт-Петербурге было обследовано 128 ВИЧ-инфицированных пациента с показателями содержания CD4-лимфоцитов < 350 кл/мкл и были получены следующие результаты по структуре заболеваемости: ВИЧ-энцефалит встречается в 46,0% случаев, токсоплазмоз головного мозга – в 28,6%, грибковое поражение головного мозга (7 случаев – криптококковое поражение; 3 случая- кандидозное) – всего 10 случаев (17,2%), герпес-вирусные поражения (14–22%). У 18 пациентов (28,6%) были обнаружены комбинированные поражения ЦНС (различные вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные комбинации) [19].

1.3. Нейросифилис при сочетании с ВИЧ-инфекцией - особенности клиники, диагностики и лечения

1.3.1. Особенности клинических проявлений нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией

 Поражение нервной системы сифилисом и ВИЧ носит неоднозначный характер. По этому поводу в литературе высказываются два различных мнения: ВИЧ отягощает течение нейросифилиса и ВИЧ не влияет на течение нейросифилиса. Есть работы, в которых авторы не обнаружили различий между пациентами с ко-инфекцией ВИЧ и без ВИЧ-инфекции в отношении спектра неврологических симптомов, но обратили внимание, что ВИЧ-отрицательные пациенты всегда имели неврологические симптомы, в то время как ВИЧ-положительные чаще были бессимптомными [32].Anne M. Rompalo и соавт. отметили неврологические жалобы чаще среди пациентов с вторичным сифилисом (42%) по сравнению с пациентами с первичным сифилисом (24%) и ранним латентным сифилисом (34%), но никаких различий в неврологических жалобах по ВИЧ-статусу не было [27].

 В исследовании Christina M. Marra и соавт. среди 326 исследуемых 87 пациентов (26,7%) соответствовали определению только менингита, 13 (4,0%) соответствовали определению только заболевания глаз, и 25 (7,7%) соответствовали определению для обоих состояний. Важно заметить, что доля субъектов с глазными заболеваниями была значительно выше в группе ВИЧ – отрицательных пациентов (26,4% против 6,0%), а доля пациентов с менингитом была одинаковой в обеих группах [34].

 С другой стороны, были работы, в которых описывались различные клинические проявления нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных людей. Так, например, Центр по контролю и профилактике заболеваний в Америке в 2007 году опубликовал данные исследования среди 49 ВИЧ-положительных мужчин, практикующий секс с мужчинами, которые предъявляли жалобы на нарушения зрения, на головную боль, на сложность походки, на потерю слуха. После медицинской оценки окончательные клинические диагнозы можно сгруппировать в четыре синдрома: дисфункция черепных нервов (34), менингит (6), менинговаскулярный синдром (2) и другие синдромы (7) [35].

Поражение органов зрения и ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных пациентов описаны в отечественной и зарубежной литературе, но в виде единичных наблюдений. V.R.Amador и G.A.Saavedra в своем исследовании предложили классификацию связанных с сифилисом поражений полости рта: макулезные высыпания - плоские или слегка приподнятые, плотные, красные, чаще располагающиеся на твердом небе; папулезные высыпания - красные, приподнятые, твердые, круглые узелки с серым центром, которые могут изъязвляться, обычно расположены на слизистой оболочке щеки; слизистые пятна - слегка приподняты и покрыты серовато-белой псевдомембраной, красные по периферии, поражения появляются в основном на мягком небе, языке; мелкие язвы - овальные эрозии или мелкие язвы диаметром около 1 см, покрытые серым налетом с эритематозной каймой. Также есть ряд наблюдения, в которых описаны случаи специфической ангины, снижение костной проводимости у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ[49, 50, 51].

Наиболее распространенными глазными проявлениями у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией являются увеит, хориоретинит и ретробульбарный неврит, ретинит или нейроретинит, склерит, папиллит, витреит и зрительный периневрит. Наиболее распространенными симптомами являются снижение остроты зрения, светобоязнь и боль в глазах. Также были описаны случаи поражения зрительного и глазодвигательных нервов, которые могут возникать при остром сифилитическом менингите. В одном случае описана гумма с участием зрительного нерва [35, 48, 49, 50].

1.3.2. Особенности диагностики нейросифилиса при сочентании с ВИЧ-инфекцией.

При наличии сопутствующей ВИЧ-инфекции диагностика НС может представлять большие затруднения, поскольку у 40—60% ВИЧ-инфицированных такие изменения изменения СМЖ как плеоцитоз и повышение уровня белка, наблюдаются при отсутствии сифилиса. Важность рассмотрения ВИЧ-коинфекции как важного фактора развития нейросифилиса была показана в исследовании Линн и Лайтман в 2004 году. Они обнаружили, что у 23,5% пациентов с ВИЧ-коинфекцией имелся нейросифилис и у 10% пациентов нейросифилис без ВИЧ-инфекции [39].

 В исследовании Burchacz K. И соавт. было показано, что вирусная нагрузка у ЛЖВ при сифилисной инфекции выше, чем без коинфекции и, более того, уменьшается при лечении сифилиса [38].

Поскольку ВИЧ-инфицированные пациенты могут подвергаться повышенному риску неврологических осложнений, необходимость в люмбальной пункции и ее сроки продолжают обсуждаться. В американских руководствах рекомендуется, чтобы ВИЧ-инфицированным пациентам выполнялась пункция в двух случаях: если имеется неврологическая симптоматика во время постановки диагноза или после лечения, либо пациенты, не реагирующие на терапию. ВИЧ-инфицированные пациенты нуждаются в более тщательном наблюдении после лечения сифилиса, поэтому Центр контроля и профилактики заболеваний рекомендует провести клиническую и серологическую оценку эффективности лечения через 3, 6, 9, 12 и 24 месяца после лечения [37].

В связи с этим [V. Merins](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Merins%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26445822) и [K. Hahn](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hahn%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26445822) предположили, что было бы полезно найти прогностические параметры для нейросифилиса. В последнее время количество CD4+ Т-клеток < 350 кл/мкл и RPR-титр в сыворотке > 1:32 интерпретировали как прогностические. В своей работе они искали корреляцию между пациентами с количеством CD4+ Т-клеток < 350 кл/ мкл и ≥ 350 кл/мкл и риск возникновения нейросифилиса. По результатам их исследования не было выявлено различий в этих двух группах относительно диагностических параметров, но было обнаружено, что у пациентов с плохим иммунным статусом был более высокий уровень развития нейросифилиса с клиническимим проявлениями, в то время как у пациентов с лучшим иммунным статусом был более вероятен бессимптомный нейросифилис. В заключении авторы преположили, что пациенты с коинфекцией ВИЧ, как правило, чаще страдают нейросифилисом и более склонны иметь асимптоматически протекающее заболевание [32].

Также находясь в поиске прогностических критериев и исследуя корреляцию между теми же паратметрами, в исследовании Christina M. Marra и соавт. было выявлено, что нейросифилис значительно чаще встречался у пациентов с ранним сифилисом, титром RPR ≥ 1: 32 в сыворотке и количеством CD4+ Т-лимфоцитов ≤ 350 клеток кл/ мкл в периферической крови или уровнем РНК ВИЧ-1 в плазме >500 копий/мл. При этом из 50 исследуемых ВИЧ-инфицированных с сифилисом, у 16 пациентов был только положительный VDRL-тест в СМЖ, 12 пациентов имели положительный VDRL-тест и количество лейкоцитов в СМЖ > 20 клеток/мл и 22 имели увеличенное количество лейкоцитов в СМЖ (> 20 клеток / мл). Среднее количество лейкоцитов в СМЖ у ВИЧ-инфицированных пациентов с нейросифилисом составляло 29 клеток/мл (диапазон 0 – 349 клеток/мл). Таким образом, у ВИЧ-инфицированных лиц с титром RPR в сыворотке крови ≥ 1:32 и количеством CD4+ Т-клеток периферической крови ≤ 350 клеток/мл вероятность нейросифилиса была в 18,6 раза выше, чем у лиц, не имеющих ни одной из этих особенностей [34].

Другим параметром, который включен в немецкое руководство по «болезням, передаваемым половым путем, для диагностики и терапии сифилиса» для диагностики нейросифилиса, является TPPA- индекс или ITPA- индекс. Он рассчитывается с использованием TPPA-титра в отношении значений IgG в сыворотке и СМЖ. Его чувствительность выше, чем чувствительность VDRL-теста в СМЖ, но не подходит в качестве параметра для активности процесса. Только положительный результат VDRL- или RPR-теста может подтвердить активность, а также специфические IgM в СМЖ или плеоцитоз [41].

VDRL-тест в СМЖ является «золотым стандартом» с точки зрения специфичности нейросифилиса, но имеет существенные ограничения; его переменная чувствительность (30–70%) означает, что нереактивная СМЖ не исключает диагноз нейросифилис. Однако, поскольку VDRL-тест в СМЖ является высокоспецифичным, реактивная СМЖ подтверждает диагноз. RPR-тест в СМЖ легче выполнить, но тест имеет более низкую чувствительность, чем VDRL. Трепонемные тесты в СМЖ, такие как TPPA, можно использовать в сочетании с VDRL-тестом, поскольку они очень чувствительные, но неспецифичные, и поэтому отрицательный трепонемный тест исключает диагноз нейросифилис [42, 43].

Новым потенциально эффективным диагностическим критерием может стать CXCL13, который был впервые описан в 1998 году. Считалось, что этот хемокин в основном отвечает за формирование и поддержание лимфатической ткани. Многие недавние ретроспективные и проспективные исследования показали, что спирохеты могут проникать в СМЖ, вызывая тем самым выработку CXCL13 в человеческих моноцитах ,макрофагах и дендритных клетках. Было подтверждено, что CXCL13 является полезным маркером для диагностики нейроборрелиоза. Исследование RongXin Hu и соавт. показало, что концентрации CXCL13 в СМЖ были повышены у ВИЧ-позитивных пациентов с нейросифилисом и значительно снизились после лечения кристаллическим пенициллином [44].

## 1.3.3. Особенности лечения нейросифилиса при сочентании с ВИЧ-инфекцией.

Успех терапии нейросифилиса может зависеть от нескольких факторов. Например, разные схемы лечения могут иметь разную эффективность. Стадия сифилиса, на которой выявляется нейросифилис, может влиять на скорость или вероятность нормализации аномалий СМЖ, как это справедливо для титров нетрепональных тестов в сыворотке [46].

Центры по контролю и профилактике заболеваний рекомендуют следующие схемы: бензилпенициллина нариевая соль 18-24 млн ЕД внутривенно в день, либо 3-4 млн ЕД каждые 4 часа или непрерывная инфузия или инъекции внутримышечного прокаин-бензилпенициллина, которые вводятся 2,4 млн ЕД внутримышечно ежедневно плюс пробенецид 500 мг перорально 4 раза в день в течение 10-14 дней для лечения симптоматического или бессимптомного нейросифилиса. Эти рекомендации основаны на способности таких схем достигать достаточных концентраций пенициллина в СМЖ для уничтожения Treponema pallidum. Однако строгие клинические испытания двух схем приема пенициллина не проводились. Успех терапии нейросифилиса оценивается по разрешению или стабилизации клинических отклонений и по разрешению отклонений в СМЖ. В частности, в рекомендациях Центра по контролю и профилактике заболеваний говорится, что количество лейкоцитов в СМЖ должно уменьшаться через 6 месяцев после завершения лечения, хотя степень этого снижения не указана, и что все отклонения в СМЖ должны устраняться через 2 года после завершения лечения [45].

Также были описаны альтернативные схемы лечения, которые включали амоксициллин 3 г перорально 2 раза в день в сочетании с пробенецидом по 500 мг перорально 2 раза в день, курс лечения 10—14 дней либо доксициклин 200 мг per os 2 раза в сутки, курс лечения 21—28 дней. Хотя важно отметить, что тетрациклины не были адекватно изучены у ВИЧ-инфицированных пациентов, чтобы поддержать рекомендацию любого из них для лечения нейросифилиса [48].

Единственной альтернативой, которая была изучена, является цефтриаксон в дозировке 2 г внутримышечно в течение 14 дней. Хотя этот препарат обладает отличным проникновением в ЦНС и имеет более длительный период полувыведения, чем пенициллин, но небольшой размер выборки в этом исследовании не позволяет рекомендовать этот агент в качестве стандартной терапии. Этот режим может рассматриваться в особых случаях, когда введение внутривенно пенициллина, внутримышечно прокаин-бензилпенициллина невозможно [48].

Критериями эффективности лечение больных с НС считается негативация неспецифических серологических реакций крови (РМП) или снижение титра антител в 4 и более раз в течение 12 месяцев и нормализация показателей ликвора в течение 6 месяцев, обратное развитие неврологической симптоматики или отсутствие ее прогредиентного течения. Важно отметить, что при паренхиматозном НС санация СМЖ происходит более медленно – в среднем 2 - 4 года [24].

У ВИЧ-инфицированных пациентов плеоцитоз, уровень белка и серологические показатели возвращаются к норме гораздо медленнее. Снижение плеоцитоза в СМЖ считается наиболее чувствительными показателем эффективности лечения НС, титр и позитивность МР снижаются медленнее, а для нормализации уровня белка иногда требуется до 2 лет. Сохранение повышенного, но снижающегося уровня белка при нормальных величинах плеоцитоза и отрицательном результате МР/РПР не служит показанием для проведения дополнительного курса терапии [8, 24, 47].

Независимо от ВИЧ-статуса, дополнительный курс лечения назначают при прогрессировании или рецидиве неврологической̆ симптоматики; при отсутствии снижения плеоцитоза в СМЖ в течение 6 месяцев и при отсутствии полной нормализации на протяжении 2 лет, при отсутствии снижения титра или позитивности МР/РПР в течение 12 месяцев в СМЖ, при отсутствии снижения уровня белка в течение 24 месяцев в СМЖ [24].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Исследование проводилось на базе ГУЗ Санкт-Петербургского Городского кожно-венерологического диспансера (ГУЗ ГорКВД).

За 2018 год в ГорКВД стационарное лечение по поводу сифилиса получили 1 158 человек. Из них 105 пациентов получали повторный курс терапии, 169 - профилактическое лечение по беременности, 65 – в связи с серорезистентностью.

Диагноз сифилиса был установлен впервые у 819 человек. Из них 201 (24,5%) были ВИЧ-инфицированные. Нейросифилис при сочетании с ВИЧ-инфекцией был диагностирован у 49 (24,4%) пациентов.

Таблица 2.1.

Распределение пациентов c сифилисом,

получавших лечение в 2018 году в стационаре ГорКВД

|  |  |
| --- | --- |
| Диагноз сифилиса | Пациенты с сифилисом |
| С ВИЧ-инфекцией | Без ВИЧ инфекции |
| Абс. значение, человек | % | Абс. значение, человек | % |
| Первичный  | 1 | 0,5 | 2 | 0,31 |
| Вторичный кожи и слизистых | 62 | 30,8 | 93 | 15,05 |
| Скрытый ранний  | 30 | 14,9 | 75 | 12,14 |
| Скрытый поздний  | 59 | 29,4 | 374 | 60,52 |
| Ранний нейросифилис | 38 | 18,9 | 60 | 9,71 |
| Поздний нейросифилис | 11 | 5,5 | 14 | 2,27 |
| Всего | 201 | 100 | 618 | 100 |

Проведено ретроспективное обсервационное исследование («случай-контроль»). Проанализировано 67 медицинских карт стационарного больного. Проведен анализ 33 наблюдений пациентов с нейросифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией, которые составили основную группу, а также 34 пациента, получавших лечение по поводу нейросифилиса, не инфицированных ВИЧ, которые составили группу сравнения. Критерием для отбора пациентов послужило распределение по диагнозам сифилиса, полу и возрасту в исследуемой группе.

Критерии включения в исследование:

1. Подтверждённый клинически и лабораторно диагноз нейросифилиса у пациентов, которые указывают на наличие ВИЧ-инфекции в анамнезе (положительный результат серологических реакций ИФА и иммунного блоттинга на ВИЧ);

2. Подтверждённый клинический и серологический диагноз нейросифилиса у пациентов с впервые выявленной во время госпитализации в венерологическом стационаре ВИЧ-инфекцией (положительный результат серологических реакций ИФА и иммунного блоттинга на ВИЧ).

Критерии исключения из исследования:

1. пациенты, находящиеся на клинико-серологическом контроле;

2. пациенты, получающие профилактическое лечение в связи с беременностью;

3. пациенты с сомнительными серологическими реакциями по сифилису и/или ВИЧ-инфекции;

4. пациенты с диагнозом «серорезистентность».

Структуру заболеваемости сифилисом изучали среди пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией и пациентов без ВИЧ-инфекции, проходивших стационарное лечение в 2018 году СПБ ГБУЗ «ГорКВД».

## 2.2. Методы исследования

Для сравнительного анализа особенностей клинических и серологических характеристик сочетанной инфекции сифилиса и ВИЧ создана база данных, которая включала информацию о заболевании:

* диагноз,
* особенности клинических проявлений (неврологическая симптоматика, поражение органов зрения, ЛОР-органов),
* результаты серологических реакций (РМП, РПГА, ИФА),
* результаты исследования СМЖ (РИФ-ц, ИФА, белок, цитоз, глюкоза).

## 2.2.1. Диагностика нейросифилиса

При поступлении на отделение всем пациентам с предположительным диагнозом сифилис, до начала лечения, производился забор крови на следующие исследования: реакция микропреципитации (РМП); иммуноферментный анализ (ИФА) с определением коэффициента позитивности (кп; IgМ кп; IgG кп, титр; IgM, IgG суммарные); реакция пассивной гемагглютинации (РПГА).

Исследование СМЖ у пациентов, которым была показана и проведена люмбальная пункция в ходе настоящей госпитализации, включало в себя: реакция микропреципитации (РМП); иммуноферментный анализ (ИФА) (IgМ кп; IgG кп, титр); реакция пассивной гемагглютинации (РПГА); реакция иммунофлюоресценции (РИФ-ц); ликворограмма - глюкоза, белок, цитоз. Производился забор СМЖ (не менее 1,0 мл). Исследование проводилось в Клинико-диагностической лаборатории СПб ГБУЗ «Городской КВД».

Диагноз нейросифилиса считался подтвержденным при наличии серологически доказанного сифилиса у больного и положительного результата РМП с СМЖ.

 Диагноз нейросифилиса считался вероятным при:

1. наличие серологически доказанного сифилиса у больного;
2. наличие неврологической, психиатрической, офтальмологической, отологической симптоматики, которая не может быть объяснена другими причинами;
3. отрицательном результате РМП с СМЖ;
4. наличие плеоцитоза (более 5 клеток в 1 мм3 ликвора) и/или повышение уровня белка (более 0,5 г/л), которые не могут быть обусловлены другими причинами.

## 2.2.2 Диагностика ВИЧ –инфекции

 Пациенты основной группы состояли на учете в СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

Стандартным лабораторным исследованием на ВИЧ-инфекцию было обнаружение антител к ВИЧ методом иммуноферментного анализа (ИФА). При положительных результатах ИФА проводилась реакция иммунного блоттинга (определение антител к определенным антигенам ВИЧ) на базе иммунологической лаборатории СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». Положительный результат этого исследования окончательно подтверждал ВИЧ-инфицирование.

Дополнительными методами исследования пациентов с ВИЧ-инфекцией были ПЦР-диагностика РНК ВИЧ в крови, иммунологическое исследование крови (CD4+Т- лимфоциты, (кл\мл). Данные исследования также проводились на базе иммунологической лаборатории СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

## 2.3.Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка полученных результатов методами описательной, параметрической и непараметрической статистики производилась с использованием стандартных функций ПО Microsoft Excel и статистической программы SPSSStatistics. Нормальность распределения количественных данных проверялось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. За критический уровень значимости принимался p=0,05. Так как распределение отличалось от нормального, то для описания количественных данных использовалось значение медианы (Me) и значения верхнего и нижнего квартилей (Q1 и Q3), а также непараметрические методы статистики для оценки значимости различий между 2 независимыми выборками - критерий Манна-Уитни, для оценки значимости различий между 3 и более независимыми выборками – критерий Краскала – Уоллиса. Для описания качественных данных использовался критерий χ2 Пирсона. Статистически значимыми считались различия между показателями при p <0,05.

Оценку диагностической значимости верифицированных клинических и лабораторных показателей, по которым были получены статистически значимые различия, проводили по четырехпольным таблицам сопряженности.

Рассчитывали основные показатели значимости клинико-диагностических и лабораторных критериев: чувствительность (SE) и специфичность (SP) и отношения правдоподобия для положительного результата.

Чувствительность(SE) = a/(a+b), отражает долю позитивных результатов теста в группе больных пациентов.

Чувствительность(SP) = d/(b+d), отражает долю отрицательных результатов теста в группе здоровых пациентов.

Отношение правдоподобия для положительного результата =  SE/(1 - SP), означает, что признак сифилиса встречается у больного ВИЧ-инфекцией в определенное количество раз чаще. Для определения данных показателей использовали четырехпольную таблицу .

# ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕЙРОСИФИЛИСА У ПАЦИЕНТОВ ПРИ СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

3.1. Сравнительная оценка удельного веса нейросифилиса в структуре заболеваемости сифилисом

В структуре заболеваемости сифилисом у пациентов с ВИЧ-инфекцией преобладали вторичный сифилис кожи и слизистых (30,8%) и скрытый поздний сифилис (29,4%), а у пациентов без ВИЧ-инфекции подавляющее большинство приходилось на долю скрытого позднего сифилиса (60,52%). На долю раннего скрытого сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ- инфекции приходилось по 14,9% и 12,14%, соответственно (таблица 3.1, рис. 3.1).

Удельный вес нейросифлиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией составил 24,4%, а у пациентов без ВИЧ-инфекции – 11,98% (χ2 = 9,2, p<0,05). На долю раннего нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов приходится 18,9%, у пациентов без ВИЧ-инфекции - 9,71%, на долю позднего нейросифилиса – 5,5% и 2,27%, соответственно (χ2 = 6,098, p<0,05, χ2 = 3,079, p<0,05, таблица 3.1, рис.3.2).

Таблица 3.1.

Распределение пациентов c сифилисом,

получавших лечение в 2018 году в стационаре ГорКВД

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Диагноз сифилиса | Пациенты с сифилисом | Критерий χ2 | p |
| С ВИЧ-инфекцией | Без ВИЧ инфекции |
| Абс., человек | % | Абс., человек | % |
| Первичный  | 1 | 0,5 | 2 | 0,31 | 0,125 | 0 |

Продолжение таблицы 3.1.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вторичный кожи и слизистых | 62 | 30,8 | 93 | 15,05 | 0,876 | >0,05 |
| Скрытый ранний  | 30 | 14,9 | 75 | 12,14 | 3,245 | >0,05 |
| Скрытый поздний  | 59 | 29,4 | 374 | 60,52 | 2,068 | >0,05 |
| Ранний нейросифилис | 38 | 18,9 | 60 | 9,71 | 6,098 | <0,05 |
| Поздний нейросифилис | 11 | 5,5 | 14 | 2,27 | 3,079 | <0,05 |
| Всего | 201 | 100 | 618 | 100 | 8,978 | 0,005 |

Рисунок 3.1. - Структура заболеваемости сифилисом среди пациентов с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции, получавших стационарное лечение.

Рисунок 3.2. - Структура заболеваемости нейросифилисом среди пациентов с ВИЧ-инфекции и без ВИЧ-инфекции.

Таким образом, нейросифилис как ранний, так и поздний диагностировался у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 2 раза чаще, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции (24,4%, 11,98%, соответственно, χ2 = 9,2, p<0,05, таблица 3.1, рис.3.1, рис. 3.2).

3.2. Особенности клинических проявлений нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией

Ранний нейросифилиса был у 23 (69,7%), поздний нейросифилис - у 10 (30,3%) пациентов основной группы. В группе сравнения у 22 (64,7) поставлен диагноз раннего нейросифилиса, у 12 (35,3%) - поздний (таблица 3.2).

Таблица 3.2.

Распределение пациентов в группах наблюдения по формам нейросифилиса

|  |  |
| --- | --- |
| Нейросифилис | Группы наблюдения |
| Осн.группа | Группа сравнения |
| Абс., человек | % | Абс., человек | % |
| Ранний | 23 | 69,7 | 22 | 64,7 |
| Поздний | 10 | 30,3 | 12 | 35,3 |
| Всего | 33 | 100 | 34 | 100 |

В исследуемой группе асимптомное течение нейросифилиса наблюдалось достоверно чаще и превышали в 1,8 раз в группе сравнения (63,6% и 35,3%, соответственно, χ2 = 17,09, p < 0,05, таблица 3.3, рис.3.3).

Манифестное течение наблюдалось 1,7 раза чаще в группе сравнения и составило 64,7% в группе сравнения и 36,4% в основной группе ( χ2=17,09, p < 0,05, таблица 3.3, рис.3.3).

Таблица 3.3.

Распределение пациентов в группах наблюдения по проявлению поражения нервной системы при нейросифилисе

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Неврологическая симптоматика | Группы | Критерий χ2 | p |
| Основная | Сравнения |
| Число больных, человек | % | Число больных, человек | % |
| Выявлена | 12 | 36,4 | 22 | 64,7 | 17,09 | < 0,05 |
| Не выявлена | 21 | 63,6 | 12 | 35,3 |
| Всего | 33 | 100 | 34 | 100 |

Рисунок 3.3. - Соотношение форм нейросифилиса в группах наблюдения.

В целом симптоматика со стороны ЛОР-органов и органов зрения наблюдалась достоверно чаще в основной группе (χ21= 4,4, р < 0,05, χ22= 9,13, р < 0,05, соответственно) (таблица 3.4).

Таблица 3.4.

Распределение пациентов групп наблюдения по наличию специфическим поражениям внутренних органов при нейросифилисе

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Специфическое поражение внутренних органов при нейросифилисе | Группы | Критерий  χ2 | p |
| Основная | Сравнения |
| Число больных, человек | % | Число больных, человек | % |
| Нервная система | 12 | 36,4 | 22 | 64,7 | 17,09 | <0,05 |
| ЛОР органы | 7 | 21,2 | 2 | 5,9 | 4,4 | <0,05 |
| Органы зрения | 10 | 30,3 | 1 | 2,9 | 9,13 | <0,05 |

В структуре неврологической симптоматики пошатывание в позе Ромберга, микроочаговая неврологическая симптоматика, а также их сочетание выявлялось в группах сравнения одинаково часто. Сифилитический менингит встречался у 16,6% пациентов основной группы и 22,7% группы сравнения (таблица 3.5, рис.3.4).

Нейросенсорная тугоухость в основной группе диагностирована у 33,3% пациентов, а в группе сравнения – по 9,1%. Нейропатия гортани встречалась достоверно чаще у пациентов с ВИЧ-инфекцией (33,3%, χ2 = 6,932, р < 0,05) (таблица 3.5, рис.3.4).

Передний и задний увеит, острый нейроретиноваскулит, ангиопатия сетчатки были диагностированы только у пациентов основной группы. При этом задний увеит и острый нейроретиноваскулит наблюдались в 8,3% случаев, ангиопатия сетчатки – в 16,6 % случаев. Папиллит в основной группе встречался почти в 2 раза чаще чем в группе сравнения (8,3% и 4,5%, соответственно). Передний увеит достоверно чаще наблюдался в основной группе (41,6%, χ2 = 3,9, р < 0,05 ) (таблица 3.5, рис.3.4).

Сочетанная неврологическая симптоматика и симптоматика со стороны ЛОР-органов и органов зрения в почти в 13 раз чаще наблюдались в основной группе (58,3% и 4,5%, соответственно, χ2 = 12,48, p < 0,05, таблица 3.5, рис.3.4).

Таблица 3.5.

Структура неврологической симптоматики при нейросифилисе в группах наблюдения

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Структура специфического поражения внутренних органов при нейросифилисе | Группы |  |
| Основная | Сравнения |  |
| Число больных, человек | % | Число больных, человек | % | Критерий χ2 | p |
| Нервная система |  |
| Пошатывание в позе Ромберга | 3 | 25 | 6 | 27,7 | 0,021 | > 0,05 |

Продолжение таблицы 3.5.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Микроочаговая неврологическая рассеянная симптоматика | 3 | 25 | 5 | 22,7 | 0,022 | > 0,05 |
| Пошатывание в позе Ромберга + Микроочаговая неврологическая рассеянная симптоматика | 3 | 25 | 6 | 27,7 | 0,021 | > 0,05 |
| Сифилитический менингоэнцефалит | 2 | 16,6 | 5 | 22,7 | 0,174 | > 0,05 |
|  |
|  |
| Спинная сухотка | 1 | 8,3 | 0 | 0 | 1,9 | > 0,05 |
| ЛОР-органы |  |
| Нейросенсорная тугоухость | 4 | 33,3 | 2 | 9,1 | 3,14 | > 0,05 |
| Нейропатия гортани | 3 | 25 | 0 | 0 | 6,032 | < 0,05 |
| Органы зрения |  |
| Папиллит | 1 | 8,3 | 1 | 4,5 | 0,2 | > 0,05 |
| Передний увеит | 5 | 41,6 | 0 | 0 | 10,7 | < 0,05 |
| Задний увеит (нейроувеит) | 1 | 8,3 | 0 | 0 | 1,8 | > 0,05 |
| Острый нейроретиноваскулит | 1 | 8,3 | 0 | 0 | 1,8 | > 0,05 |
| Ангиопатия сетчатки | 2 | 16,6 | 0 | 0 | 3,9 | > 0,05 |
| Сочетанное поражение | 7 | 58,3 | 1 | 4,5 | 12,48 | < 0,05 |

Рисунок 3.4. – Структура неврологической симптоматики.

Таким образом, в структуре неврологической симптоматики нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией ведущими клиническими симптомами являлись передним увеит и нейропатия гортани (41,6%, χ2 = 3,5, p < 0,05, 33,3%, χ2 = 6,932, р < 0,05, соответственно) (таблица 3.5, рис. 3.4).

В ходе анализа диагностической значимости поражение органов зрения в виде переднего увеита для нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией установлено, что чувствительность теста составила SE = 5/12 = 0,41, а его специфичность SP = 21/22 = 0,95. При этом отношение правдоподобия для положительного результата составило ОП = 0,41/(1-0,95) = 8,2, то есть поражение органов зрения в виде переднего увеита в 8,2 раза более вероятно у пациентов с нейросифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией.

В ходе анализа диагностической значимости поражение ЛОР-органов в виде нейропатии гортани для нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией установлено, что чувствительность теста составила SE = 3/12 = 0,25, а его специфичность SP = 21/22 = 0,95. При этом отношение правдоподобия для положительного результата составило ОП = 0,25/(1-0,95) = 5, то есть поражение органов зрения в виде нейропатии гортани в 5 раз более вероятно у пациентов с нейросифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией.

## 3.3. Особенности результатов серологических реакций при нейросифилисе при сочетании с ВИЧ-инфекцией

У пациентов с ранним нейросифилисом по результатам МРП при поступлении в основной группе достоверно чаще преобладал титр 1/32 и более (13 человек, 52%, χ2 = 7,67; p < 0,05). В группе сравнения преобладал титр 1/16 (7 человек, 31,9%) (χ2= 0,86; p > 0,05) (таблица 3.6,3.7). Титры МРП у пациентов с поздним нейросифилисом статистически значимо не различались между группами (таблица 3.6, 3.7, 3.8).

Таблица 3.6.

Показатели МРП в крови пациентов с ранним и поздним нейросифилисом в группах наблюдения

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Диагноз | Исследование(поступление) | Группа пациентов | Me | Q | Критерий Манна-Уитни (z; p) |
| 25%; 75% |
| Нейросифилис ранний | МРП (4+; титр) | ВИЧ + | 0,03125 (1/32) | 0,023; 0,047 | 175,0; <0,05 |
| ВИЧ - | 0,0625(1/16) | 0,015625 (1/16); 0,125(1/8) |
| Нейросифилис поздний | МРП (4+; титр) | ВИЧ + | 0,125 | 0,018; 0,375 | 43,0; >0,05 |
| ВИЧ - | 0,156 | 0,05; 0,313 |

Таблица 3.7.

Распределение пациентов с ранним нейросифилисом групп наблюдения по результатам МРП с сывороткой крови до начала специфического лечения

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Результат МРП | Группы |  χ2; p |
| Основаная | Сравнения |
| Число больных, человек | % | Число больных, человек | % |
| Отр. | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| 2+ps` | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| 3+ps` | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| 4+ps` | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| Титр (1/2) | 2 | 8 | 1 | 4,6 | 0,23; p>0,05 |
| Титр (1/4) | 0 | 0 | 2 | 9,1 | 2,374; p>0,05 |
| Титр (1/8) | 0 | 0 | 3 | 13,6 | 3,642; p>0,05 |
| Титр (1/16) | 5 | 20 | 7 | 31,9 | 0,86; p>0,05 |
| Титр (1/32) | 13 | 52 | 3 | 13,6 | 7,67; p<0,05 |
| Титр (1/64) | 3 | 12 | 3 | 13,6 | 0,048; p>0,05 |
| Титр (1/128) | 1 | 4 | 3 | 13,6 | 1,396; p>0,05 |
| Титр (1/256) | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| Титр (1/512) | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| Титр (1/1024) | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| Титр (1/2048) | 1 | 12 | 0 | 0 | 0,899; p>0,05 |
| - | 25 | 100 | 22 | 100 | - |

Таблица 3.8.

Распределение пациентов с поздним нейросифилисом групп наблюдения по результатам МРП с сывороткой крови до начала специфического лечения

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Результат МРП | Группы |  χ2; p |
| Основаная | Сравнения |
| Число больных, человек | % | Число больных, человек | % |
| Отр. | 0 | 0 | 2 | 18,2 | 0,47; p>0,05 |

Продолжение таблицы 3.8

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 2+ps` | 1 | 11,1 | 0 | 0 | 1,287; p>0,05 |
| 3+ps` | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| 4+ps` | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| Титр (1/2) | 2 | 22,2 | 2 | 18,2 | 0,051;p>0,05 |
| Титр (1/4) | 1 | 11,1 | 3 | 27,3 | 0,808; p>0,05 |
| Титр (1/8) | 2 | 22,2 | 0 | 0 | 2,716; p>0,05 |
| Титр (1/16) | 1 | 11,1 | 3 | 27,3 | 0,808; p>0,05 |
| Титр (1/32) | 1 | 11,1 | 0 | 0 | 1,287; p>0,05 |
| Титр (1/64) | 0 | 0 | 1 | 9 | 0,861; p>0,05 |
| Титр (1/128) | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| Титр (1/256) | 1 | 11,1 | 0 | 0 | 1,287; p>0,05 |
| Титр (1/512) | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| Титр (1/1024) | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| Титр (1/2048) | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| - | 9 | 100 | 11 | 100 |  |

В ходе анализа диагностической значимости титра микрореакции преципитации 1/32 и более для раннего нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией было установлено, что чувствительность теста составила SE = 13/25 = 0,52, а его специфичность SP = 19/22 = 0,86. При этом отношение правдоподобия для положительного результата составило ОП = 0,52/(1-0,86) = 3,7, то есть титр микрореакции преципитации 1/32 и более в 3,7 раза более вероятно у пациентов с нейросифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Наблюдалась тенденция к резко положительному результаты РПГА в обеих группах при раннем нейросифилисе. При позднем нейросифилисе в основной группе и группе сравнения также имелась тенденция к резко положительному (100% и 88,9%, соответственно, таблица 3.9).

Таблица 3.9.

Распределение пациентов с ранним и поздним нейросифилисом групп наблюдения по результатам РПГА до начала специфического лечения

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Нейросифилис | РезультатРПГА | Группы |  χ2; p |
| Основная | Сравнения |
| Число больных, человек | % | Число больных, человек | % |
| Ранний | Отр. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,0; >0,05 |
| 3+ | 0 | 0 | 0 | 3,6 |
| 4+ | 23 | 100 | 22 | 96,4 |
| Всего | - | 23 | 100 | 22 | 100 |
| Поздний | Отр. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,286; >0,05 |
| 3+ | 0 | 0 | 1 | 11,1 |
| 4+ | 6 | 100 | 8 | 88,9 |
| Всего | - | 6 | 100 | 9 | 100 |

Примечание: 6 пациентам с поздним нейросифилисом не проводилась реакция.

При раннем нейросифилисе титр IgM был повышен в исследуемой группе – Me = 8,65, и снижен в группе сравнения – Me = 1,9. По результатам ИФА в обеих группах с ранним нейросифилисом преобладали высокие титры антител IgG (Ме = 11,1 – в исследуемой группе и Ме = 14,35 – в группе сравнения, таблица 3.10, рис.3.5).

Таблица 3.10.

Показатели ИФА сыворотки крови у пациентов с ранним нейросифилисом в группах наблюдения

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Диагноз | ИФА при поступлении | Группа пациентов | Me | Q | Критерий Манна-Уитни (U; p) |
| 25%; 75% |
| Ранний нейросифилис | IgM,кп | Основная  | 8,65 | 6,5; 11,5 | 74; >0,05 |
| Сравнения | 1,9 | Отр.; 5,8 |
| IgG, кп | Основная | 11,1 | 8,6; 14,6 | 293,0; >0,05 |
| Сравнения | 14,35 | 12,2; 18,0 |

Рисунок 3.5. - Результаты ИФА сыворотки крови при раннем нейросифилисе в группах наблюдения.

При позднем нейросифилисе в исследуемой группе титры IgM ИФА были отрицательные у всех пациентов - 9 (100%). В группе сравнения титр IgM был отрицательным у 10 (90,1%) пациентов и лишь у одного пациента IgM составил 1,8. По результатам ИФА в обеих группах с поздним нейросифилисом, также как и с ранним нейросифилисом, наблюдалась тенденция к повышению титра антител IgG (Ме = 11,75 – в исследуемой группе и Ме = 10,5 – в группе сравнения) (таблица 3.11).

Таблица 3.11.

Показатели ИФА сыворотки крови у пациентов с поздним нейросифилисом в группах наблюдения

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Диагноз | ИФА при поступлении | Группа пациентов | Me | Q | Критерий Манна-Уитни (U; p) |
| 25%; 75% |
| Поздий нейросифилис | IgM,кп | Основная  | Отр | Отр | 50,0; >0,05 |
| Сравнения | 1,8 | Отр.; 1,8 |
| IgG, кп | Основная | 11,75 | 6,68; 14,08 | 3,0; >0,05 |
| Сравнения | 10,5 | 5,4; 14,5 |

По результатам ИФА в ликворе при раннем нейросифилисе в обеих группах был снижен титр антител IgM (Ме = 1,35, Ме - отрицательный, соответственно) и преобладал высокий титр антител IgG (Ме1 = 14,2, Ме2 = 7,6, соответственно) (таблица 3.12).

Таблица 3.12.

Показатели ИФА ликвора у пациентов с ранним нейросифилисом в группах наблюдения

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Диагноз | ИФА при поступлении | Группа пациентов | Me | Q | Критерий Манна-Уитни (U; p) |
| 25%; 75% |
| Ранний нейросифилис | IgM,кп | Основная  | 1,35 | 1,075; 2,85 | 33; >0,05 |
| Сравнения | Отр. | Отр. |
| IgG, кп | Основная | 14,2 | 10,6; 19,05 | 40,5;>0,05  |
| Сравнения | 7,6 | 4,85; 14,4 |

По результатам ИФА ликвора при позднем нейросифилисе, также как и при раннем, наблюдалась тенденция к отрицательному титру IgM и высокому титру IgG в обеих группах наблюдения (таблица 3.13).

Таблица 3.13.

Показатели ИФА ликвора у пациентов с ранним нейросифилисом в группах наблюдения

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Диагноз | ИФА при поступлении | Группа пациентов | Me | Q | Критерий Манна-Уитни (U; p) |
| 25%; 75% |
| Поздний нейросифилис | IgM,кп | Основная  | Отр. | Отр. | 24;>0,05 |
| Сравнения | Отр. | Отр.; 0,9 |
| IgG, кп | Основная | 13,0 | 5,4; 19,0 | 33; >0,05 |
| Сравнения | 10,2 | 6,2; 19,8 |

Различались между группами клинико-лабораторные показатели ликвора (белок, глюкоза, цитоз). Уровень белка основной группы был достоверно повышен как при раннем, так и при позднем нейросифилисе в сравнении с уровнем белка в группе сравнения (Me1 = 0,77; Me2 = 0,36;  U = 5,5, p < 0,05; Me1 = 0,62; Me2 = 0,39;  U = 2,5, p < 0,05, соответственно, таблица 3.15, 3.16, рис. 3.8, 3.9). Уровень глюкозы был снижен у пациентов основной группы при раннем и позднем нейросифилисе (таблица 3.14, 3.5, рис.3.8, 3.9). Кроме этого, у пациентов исследуемой группы как при раннем, так и при позднем нейросифилисе уровень цитоза в ликворе, в сопоставлении с показателями ликвора у пациентов группы сравнения, был достоверно повышен (Me1 = 7,0; Me2 = 3,0;  U = 28,5, p < 0,05; Me1 = 7,0; Me2 = 2,0;  U = 0, p < 0,05, соответственно, таблица 3.14, 3.15, рис. 3.6, 3.7).

В ходе анализа диагностической значимости высокого уровня белка и цитоза в СМЖ для нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией установлено, что чувствительность теста составила SE = 28/33 = 0,87, а его специфичность SP = 30/34 = 0,88. При этом отношение правдоподобия для положительного результата составило ОП = 0,87/(1-0,88) = 7,25, то есть поражение ЛОР органов в 7,25 раза более вероятно у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ.

Таблица 3.14.

Клинико-лабораторные показатели СМЖ у пациентов с ранним нейросифилисом в группах наблюдения

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Диагноз | Исследование СМЖ | Группа пациентов | Me | Q | Критерий Манна-Уитни (U; p) |
| 25%; 75% |
| Ранний нейросифилис | Белок | Основная  | 0,77 | 0,595; 0,88 | 5,5; <0,05 |
| Сравнения | 0,36 | 0,3; 0,42 |
| Глюкоза | Основная | 2,4 | 1,85; 2,5 | 39,0; >0,05 |
| Сравнения | 3,2 | 3,07; 3,55 |
| Цитоз | Основная | 7,0 | 5,9; 14,1 | 28,5; <0,05 |
| Сравнения | 3,0 | 1,23; 4,0 |

Таблица 3.15.

Клинико-лабораторные показатели СМЖ у пациентов с поздним нейросифилисом в группах наблюдения

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Диагноз | Исследование СМЖ | Группа пациентов | Me | Q | Критерий Манна-Уитни (U; p) |
| 25%; 75% |
| Поздний нейросифилис | Белок | Основная  | 0,62 | 0,46; 0,77 | 2,5; <0,05 |
| Сравнения | 0,39 | 0,3; 0,41 |
| Глюкоза | Основная | 2,3 | 1,9; 3,26 | 24,0 ; >0,05 |
| Сравнения | 3,2 | 2,57; 3,4 |
| Цитоз | Основная | 7,0 | 6,2; 14,0 | 0,000; <0,05 |
| Сравнения | 2,0 | 0,8; 3,4 |

Рисунок 3.6. - Показатели ликворограммы при раннем нейросифилисе в группах наблюдения.

Рисунок 3.7. - Показателей ликворограммы при позднем нейросифилисе в группах наблюдения.

Результаты РИФ(ц) при раннем нейросифилисе были резко положительными у 14 (60,9%) пациентов основной группе и у 18 (81,8%) пациентов в группе сравнения. При позднем нейросилифисе также наблюдались резко положительные результаты у 9 (90%) пациентов основной группы и 11 (91,6%) пациентов группы сравнения (таблица 3.16).

Таблица 3.16.

Распределение пациентов с ранним и поздним нейросифилисом групп наблюдения по результатам РИФ(ц) в ликворе

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Нейросифилис | РезультатРИФ(ц) | Группы |  χ2; p |
| Основная | Сравнения |
| Число больных, человек | % | Число больных, человек | % |
| Ранний | 2+ | 4 | 0 | 2 | 0 | 2,4; >0,05 |
| 3+ | 5 | 0 | 2 | 3,6 |
| 4+ | 14 | 100 | 18 | 96,4 |
| Всего | - | 23 | 100 | 22 | 100 |

Продолжение таблицы 3.16.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Поздний | 2+ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,018; >0,05 |
| 3+ | 1 | 0 | 1 | 11,1 |
| 4+ | 9 | 100 | 11 | 88,9 |
| Всего | - | 10 | 100 | 12 | 100 |

3.4. Особенности клинических проявлениях нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки

Из 33 пациентов 28 (84,8%) наблюдались в СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». АРВТ терапию получали 25 (89,3%) пациентов. У этих пациентов проводили сравнительную оценку уровня CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки (таблица 3.18, 3.21).

У более половины пациентов (60,6%) была неопределяемая вирусная нагрузка, у 7 (21,2%) пациентов уровень ВИЧ-РНК был в пределах от 50 до 100000 копий/мл и 1 (3,05%) пациента это значение было выше 100000 копий/мл (таблица 3.19, рис.3.11). Стоит обратить внимание, что у этого пациента с нагрузкой более 100000 копий/мл наблюдалось сочетанное поражение органов зрения в виде папиллита и ЛОР-органов в виде нейропатии гортани. У 5 (15,15%) пациентов исследование не проводилось (таблица 3.17., рис. 3.8).

Таблица 3.17.

Распределение пациентов основной группы по значениям вирусной нагрузки

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | [ВИЧ-РНК]˂50 | 50˂[ВИЧ-РНК]˂100000 | [ВИЧ-РНК]>100000 | Не проводилось исследование | Всего |
| Пациенты  | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| 20 | 60,6 | 7 | 21,2 | 1 | 3,05 | 5 | 15,15 | 33 | 100 |

Рисунок 3.8. - Распределение пациентов основной группы по значениям вирусной нагрузки.

В структуре уровня вирусной нагрузки при манифестном и асимптомном НС не было значимых различий (Me1 = 20, Me2 = 20) (таблица 3.18).

Таблица 3.18.

Показатели уровня вирусной нагрузки сыворотки крови у пациентов с манифестным и асимптомным течением нейросифилиса

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Клинические проявления | Количествопациентов | Me | Q | Критерий Манна-Уитни (U; p) |
| Абс. | % | 25%; 75% |
| Манифестный нейросифилис | 10 | 35,7 | 20 | 0; 47,5 | 40,5; >0,05 |
| Асимптомныйнейросифилис | 18 | 64,3 | 20 | 0; 1223 |

Примечание: у 5 пациентов не был сделан анализ.

Из 28 человек у 10 (35,7%) больных было специфическое поражение нервной системы, у 7 (25%) - поражение ЛОР-органов, у 7 (25%) – поражение органов зрения., а сочетанное поражение наблюдалось у 7 (25%) пациентов. У этих пациентов была неопределяемая вирусная нагрузка (Me1 = 25; Me2 = 20; Me3 = 20; Me4 = 20) (таблица 3.19).

Таблица 3.19.

Показатели уровня вирусной нагрузки сыворотки крови у пациентов с манифестным течением нейросифилиса

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Клинические проявления | Количествопациентов | Me | Q | Критерий Краскала-Уоллиса (χ2; p) |
| Абс. | % | 25%; 75% |
| Нервная система | 10 | 35,7 | 25 | 14,5; 129 | 0,23;>0,05 |
| ЛОР-органы | 7 | 25 | 20 | 16; 349 |
| Органы зрения | 7 | 25 | 20 | 16; 50 |
| Сочетанное поражение | 7 | 25 | 20 | 12; 35 |

Доля пациентов, у которых уровень CD4+лимфоцитов находился ниже 350 кл/мкл, составила 14,3%, доля пациентов, у которых уровень CD4+лимфоцитов был в пределах от 350 до 500 кл/мкл, составила - 42,85%, доля пациентов, у которых уровень CD4+лимфоцитов был в пределах нормы, составила 42,85% (таблица 3.20, рис.3.9).

Таблица 3.20.

Распределение пациентов основной группы по значениям

 уровня CD4+ лимфоцитов

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Кол-во CD4+ ˂350 | 350 <Кол-во CD4+ <500 | Кол-во CD4+ >500 | Всего человек |
| Количество человек | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| 4 | 14,3 | 12 | 42,85 | 12 | 42,85 | 28 | 100 |

Примечание: у 5 пациентов не был сделан анализ.

Рисунок 3.9. - Распределение пациентов основной группы по значениям уровня CD4+ лимфоцитов.

При манифестном нейросифилисе имелась уровень CD4+лимфоцитов в сыворотке крови был снижен (Ме = 477,5 кл/мкл), но еще не достигал порогового значения для абсолютного показания начала АРВТ терапии. При асимптомном нейросифилисе у пациентов основной группы уровень CD4+лимфоцитов оставался в пределах нормы (Ме = 723 кл/мкл). Таким образом, статистически значимых различий уровня CD4+ лимфоцитов при манифестном и асимптомном НС не наблюдалось (U = 55,0 , p > 0,05, таблица 3.21).

Таблица 3.21.

Показатели уровня CD4+ лимфоцитов сыворотки крови у пациентов с нейросифилисом и ВИЧ-инфекцией

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Диагноз | Количествопациентов | Среднее значение | Me | Q | Критерий Манна-Уитни (U; p) |
| Абс. | % | 25%; 75% |
| Манифестный нейросифилис | 10 | 78,6 | 548,95 | 477,5 | 370; 701,75 | 55,0; >0,05 |
| Асимптомныйнейрофилис | 18 | 21,4 | 794,5 | 723 | 477; 1162 |

Примечание: у 5 пациентов не был сделан анализ.

У всех пациентов со специфическим поражение нервной системы, ЛОР-органов и органов зрения уровень CD4+лимфоцитов находился в пределах нормы, но при этом прослеживалась тенденция к снижению уровня CD4+лимфоцитов у пациентов с поражением ЛОР-органов (таблица 3.22).

 Таблица 3.22.

Показатели уровня CD4+ лимфоцитов сыворотки крови у пациентов с поражением органов зрения и ЛОР-органов и ВИЧ-инфекцией

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Клинические проявления | Количество пациентов | Среднее значение | Me | Q | Критерий Краскала-Уоллиса (χ2; p) |
| Абс. | % | 25%; 75% |
| Нервная система | 10 | 35,7 | 625,75 | 538 | 399; 772,25 | 3,5; >0,05 |
| Поражение ЛОР-органов | 7 | 25 | 356,4 | 391 | 372; 614,5 |

Продолжение таблицы 3.22.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Поражение органов зрения | 7 | 25 | 424,625 | 570 | 456;857,6 |  |
| Сочетанное поражение | 7 | 25 | 429,125 | 458 | 396;698 |

Таким образом, достоверных различий в уровне вирусной нагрузки и CD4+лимфоцитов при различных клинических проявлениях нейросифилиса не было выявлено.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические и лабораторные особенности течения нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией являются предметом бурного изучения в настоящее время, так как при сочетании с ВИЧ-инфекцией нейросифилис протекает либо асимптомно, либо проявляется атипичностью, полиморфизмом клинических проявлений [8, 20]. Многие исследователи обращают особое внимание на диагностическую значимость поражения ЛОР-органов и органов зрения при сочетании сифилиса и ВИЧ. Офтальмологическое поражение при нейросифилисе рассматривается как маркер ВИЧ-инфекции.

В Санкт-Петербурге в ГБУЗ «Городской КВД» за 2018 год получили лечение 1158 больных сифилисом. Удельный вес нейросифилиса среди ВИЧ-инфицированных пациентов составляет около 24%. По данным зарубежной литературы это показатель может варьироваться от 3% до 90% [26].

В ходе данного исследования проанализированны 67 клинических случаев нейросифилиса (33 пациента с нейросифилисом и ВИЧ-инфекцией, 34 пациента с нейросифилиса без ВИЧ-инфекции).

Асимптомное течение нейросифилиса было выявлено в 63,6% у пацеинтов с ВИЧ-инфекцией. По мнению Г.Л.Катунина и др., на сегодняшний день особенностью клинического течения нейросифилиса является асимптомность и атипичность [12].

В структуре неврологической симптоматики доминировали проявления переднего увеита (41,6%) и невропатии гортани (33,3%). Частое поражение органов зрения у пациентов с ВИЧ-инфекцией описываются сегодня гораздо чаще[11]. Так, например, в работе Э.А.Латыповой и др. [50] были описаны 20 пациентов, среди которых наблюдались хорионретинит (45%), передний увеит (30%), ретробульбарный неврит (15%) и атрофия зрительных нервов (10%).

Поражение ЛОР-органов было диагностировано в виде нейросенсорной тугоухости, нейропатии гортани у пациентов с нейросифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией. На данный момент частота поражения ЛОР-органов у лиц с нейросифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией практически не освещена. Имеются данные о том, что поражение ЛОР-органов чаще протекает в виде специфическом ангины [49, 51].

По результатам микрореакции преципитации у пациентов с ВИЧ-инфекцией и подтверждённым нейросифилисом характерным являлся титр 1/32 и более, подтверждает данные литературы о более высоком риске развития нейросифилиса у пациентов с МРП ≥ 1/32 [43].

Достоверно отличались показатели ликвора у пациентов с нейросифилисом и ВИЧ-инфекцией. Более высокий уровень белка и цитоза может указывать на более выраженную воспалительную реакцию со стороны нервной системы, что соотносится с данными различных авторов об агрессивности протекания специфического поражения нервной системы у пациентов с сифилисом и ВИЧ-инфекцией [32, 34, 47].

ВЫВОДЫ

1. Нейросифилис диагностируется у 24,4% пациентов с ВИЧ-инфекцией и 11,98% пациентов без ВИЧ-инфекции (χ2 = 9,2, p<0,05). На долю раннего нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов приходится 18,9%, у пациентов без ВИЧ-инфекции - 9,71%, на долю позднего нейросифилиса – 5,5% и 2,27%, соответственно (χ21= 6,098, p < 0,05, χ22= 3,079, p<0,05).
2. Нейросифилис при сочетании с ВИЧ-инфекцией протекает бессимптомно у 63,6% пациентов (χ2 = 17,09, p < 0,05). При манифестном течении характеризуется частым специфическим поражением органов зрения и ЛОР-органов (χ21= 4,4, р < 0,05, χ22= 9,13, р < 0,05). Ведущими клиническими симптомами нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией являются передний увеит (41,6%, χ2 = 3,5, p < 0,05 SE = 0,41, SP = 0,95, ОП = 8,2,) и нейропатия гортани (33,3%, χ2 = 6,932, р < 0,05, SE = 0,25, SP = 0,95, ОП = 5).
3. Характерным иммунологическим признаком раннего нейросифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией является титр микрореакции преципитации с сывороткой крови 1/32 и более (χ2 = 7,67; p < 0,05, SE = 0,52, SP = 0,86, ОП = 3,7). Специфичный признаком нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов является высокий уровень белка и цитоза в СМЖ ( Me1 = 0,77, Me2 = 0,36;  U = 5,5, p < 0,05, Me1 = 0,62, Me2 = 0,39;  U = 2,5, p < 0,05, Me1 = 7,0; Me2 = 3,0;  U = 28,5, p < 0,05; Me1 = 7,0; Me2 = 2,0;  U = 0, p < 0,05, SE = 0,87, SP = 0,88, ОП = 7,25).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период 2006–2016 гг. [Текст]/ Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е// Вестник дерматологии и венерологии. - 2015. - №5. – С.18-23.
2. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период 2010–2014 гг. [Текст]/ Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е., Богданова Е.В.// Вестник дерматологии и венерологии. - 2017. - №5. – С.18-21.
3. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период 2004–2013 гг. [Текст]/ Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е., Богданова Е.В.// Вестник дерматологии и венерологии. - 2014. - №5. – С.15-30.
4. ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге [Текст]/Виноградова Т.Н., Рахманова А.Г.,Леонова О.Н., Рассохин В.В.//Казанский медицинский журнал. – 2011. - №.2 – С.269-271.
5. Нейросифилис: от диагноза к лечению. Часть I. Эпидемиология, патогенез, клиника [Текст]/ Родиков М.В., Прохоренков В.И.// Вестник дерматологии и венерологии. - 2010. - №1. – С.28-34.
6. Патоморфоз клинических проявлений нейросифилиса(обзор) [Текст]/ Колоколова А.М., Колоколов О.В., Абрамова Т.П.// Саратовкий научно-медицинский журнал. - 2012. – Т.8. - №2. – С.463-469.
7. Иммунологические аспекты нейросифилиса [Текст]/ Чухловина М.Л., Бичун Е.А.// Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т.5. - №2. – С.132-134.
8. Нейросифилис на фоне ВИЧ-инфекции [Текст]/ Красносельских Т.В., Соколовский Е.В.//Вестник дерматологии и венерологии. - 2015. - №2. – С.50-56.
9. Нейросифилис [Текст]/Мавлютова Г.И., Кочергина О.С., Рахматуллина Э.Ф.// Практическая медицина.- 2014. - С. 32-35.
10. Нейросифилис: от диагноза к лечению. Часть II. Диагностика, терапия, прогноз [Текст]/ Родиков М.В., Прохоренков В.И.// Вестник дерматологии и венерологии. - 2010. - №1. – С.20-25.
11. Нейросифилис с офтальмологическими проявлениями [Текст]/ Латыпова Э.А., Ремидовская М.Н., Зиннатуллина Д.Р.//Медицинский вестник Башкортостана – 2018.- Т.13. - №1. – С.84-89.
12. Орлова, И.А. Сифилис у пациентов с ВИЧ-инфекцией - значение медико-социальных факторов в развитии сочетанной инфекции / И.А. Орлова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2014. - №4 (6). - С. 57-63.
13. Орлова, И.А. Есть ли клинические особенности проявлений сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией? / И.А. Орлова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2015. - №3 (7). - С. 97-105.
14. Нейросифилис: эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика [Текст]/ Катунин Г.Л., Мелехина Л.Е., Фриго Н.В.// Вестник дерматологии и венерологии. - 2013. - №5. – С.40-45.
15. Современный подход к диагностике и лечению нейросифилиса [Текст]/ Кожанова Е.Г., Куташов В.А.//Центральный научный вестник. – 2016. – Т.1. - №4. – С. 110-114.
16. Нейросифилис. Особенности клиники и диагностики [Текст]/ Елисеев Ю.В., Котов А.С., Мухина Е.В.// LAP Lambert Academic Publishing – 2017.- С.23-55.
17. Диагностика и механизмы поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции [Текст]/ Белякова Н.А., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В.// Медицинский академический журнал. – 2012. – Т.12. – №2. – С.56-67.
18. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом [Текст]/Российское общество дерматовенерологов и ксметологов.// Москва – 2015. – С.1-31.
19. Поражение центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции [Текст]/Цинзерлинг В.А.// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т.6. - №1.-С.40-45.
20. ВИЧ-ассоциированные поражения нервной системы в патогенезе нейроспида [Текст]/ Щиголева Е.В.//Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2017. – Т.2. - №4. – С.80-83.
21. Оппортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией [Текст]/ Шеломов А.С., Степанова Е.В., Леонова О.Н., Смирнова Н.Л.// Журнал инфектологии. – 2016.- Т.8. - №3. – С.107-115.
22. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении: руководство для врачей [Текст]/ Самцов А.В., И.Н.Теличко, А.М.Иванов [и др.]// СПб.: СпецЛит. – 2006. – С. 12-25, 35-66.
23. Нейросифилис: проблемы и решения [Текст]/ Дмитриев Г.А.// Москва: БИНОМ, 2016. – 376 с.
24. Клиничко-лабораторное и параклиническое обследование пациентов с нейросифилисом [Текст]/ Дмитриев Г.А.// Дерматология. – 2014. – С.17-21.
25. Диагностика сифилиса: от Вассермана до наших дней [Текст]/ Потекаев Н.Н., Фриго Н.В., Ротанова С.В.// Владимир: Транзит-ИКС, 2018. – 256с.
26. Нейросифилис [Текст]/ Красносельских Т.В.// СПб: Сотис, 2001. – 272 с.
27. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология [Текст]// Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с.
28. The clinical and laboratory features of neurosyphilis in HIV-infected patients [Text]/ Wang Z., Liu L., [et al].//Medicine. – 2018. – V.97(9) – e00787.
29. Treating HIV Infection in the Central Nervous System [Text]/ Calcagno A., Di Perri G., Bonora S.// Drugs. – 2017. - №2. – P.145-157.
30. HIV life cycle, innate immunity and autophagy in the central nervous system [Text]/Kelly A.Meulendyke, Joshua D. Croteau, and M. Christine Zink.// AIDS. – 2014. – V.9(6) – P.565-571.
31. HIV-1 entry and trans-infection of astrocytes involves CD81 vesicles [Text]/ Gray LR, Turville SG, Hitchen TL,[ et al].//PLoS One. – 2014. – V.9(2). –e90620.
32. Epigenetic regulation of HIV-1 latency in astrocytes [Text]/Narasipura SD, Kim S, Al-Harthi L.//J Virol. – 2014. – V.88(5). – P.3031 – 3038.
33. Strategies to target HIV-1 in the central nervous system [Text]/ Gray L.R. , Brew B.J., Churchill M.J.// Wolters Kluwer Health.- 2016. –№4. - P.372-375.
34. Syphilis and neurosyphilis: HIV-coinfection and value of diagnostic parameters in cerebrospinal fluid [Text]/ Merins V., Hahn K.// Eur J Med Res. - 2015. – P.81.
35. Clinical Manifestations of Early Syphilis by HIV Status and Gender [Text]/ Rompalo A.M. [et al]//Sexually Transmitted Diseases. – V.28. - №3. – P.158-165.
36. Cerebrospinal Fluid Abnormalities in Patients with Syphilis: Association with Clinical and Laboratory Features [Text]/ Christina M. Marra [et al].// JID. - 2004. – P.369-376.
37. Symptomatic Early Neurosyphilis Among HIV-Positive Men Who Have Sex With Men [Text]/ JAMA.- 2007. – V.298. – P.732-734.
38. Syphilis and HIV [Text]/ Christopher S. [ et al]// HIV InSite. – 2006. – P.130-143.
39. Syphilis and HIV co-infection. Epidemiology, treatment and molecular typing of Treponema pallidum [Text]/ Salado-Rasmussen K.// Dan Med J. – 2015. – V.62 – P.12.
40. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4  cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections [Text]/ Buchacz K. [et al]// AIDS.- 2004. – V.18(15).- P.2075-2079.
41. Syphilis and HIV: a dangerous combination [Text]/ Lynn WA, Lightman S.// Lancet Infect Dis.- 2004. – V.4(7). – P.456–66.
42. Update on syphilis: resurgence of an old problem [Text]/ Golden MR, Marra CM, Holmes KK.// JAMA. – 2003. – V.290(11) – P.1510–1514.
43. Syphilis./Schofer H, et al. [Text] //Guideline of the German Sexually Transmitted Diseases Society for diagnosis and therapy of syphilis.
44. Evaluation of the Treponema pallidum particle agglutination technique (TP. PA) in the diagnosis of neurosyphilis [Text]/ Castro R, Prieto ES, Aguas MJ[et al]// J CHin Lab Anal. – 2006. – V.20(6). – P.233-238.
45. Neurosyphilis in patients with HIV [Text]/ Hobbs E. [et al]// Practical Neurology. -  2018. – V.18 – P.211-218.
46. Value of CXCL13 in diagnosing asymptomatic neurosyphilis in HIV-infected patients [Text]/ Hu R. [et al]// Int J STD AIDS. – 2016. – V.27(2). – P.141-146.
47. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention./ MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2002. – V.51. – P.1-78.
48. Serologic response to treatment of infectious syphilis [Text]/ Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ.// Ann Intern Med. – 1991. – V.114. – P.1005–1009.
49. Normalization of Cerebrospinal Fluid Abnormalities after Neurosyphilis Therapy: Does HIV Status Matter? [Text]/Christina M. Marra [et al*].//*Clinical Infectious Diseases. – 2004. – V.38. – P.1001–1006.
50. A Pilot Study Evaluating Ceftriaxone and Penicillin G as Treatment Agents for Neurosyphilis in Human Immunodeficiency Virus–Infected Individuals [Text]/ C. M. Marra [et al].// Clin Infect Dis. – 2000.-V.30(3) – P.540-544.
51. Clinical Spectrum of Oral Secondary Syphilis in HIV-Infected Patients [Text]/Ramires – Amador V. [et all].//Sex Transm Diseases. – 2012. - 892427.
52. Ocular syphilis among HIV-infected patients: a systematic analysis of the literature [Text]/ Tucker J.[et all]//Sex Transm Infect . – 2011. – V.87(2). – P.4-8.
53. Syphilis is back: presentation of three cases at the ENT department [Text]/ Gugatschka M., Hamer G.P. [et all].// B-ENT. – 2012. – P.65-68.
54. MiRNA-1236 inhibits HIV-1 infection of monocytes by repressing translation of cellular factor VprBP [Text]/ Ma L., Shen C. [et all]// PlosOne. – 2014. – P.25-27.