

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П.ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРОВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Чирская Мария Александровна

**«СОЧЕТАННАЯ ИНФЕКЦИЯ ВИЧ И СИФИЛИС: ОСОБЕННОСТИ
ТЕЧЕНИЯ, ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ И ОКАЗАНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ»**

3.1.22 – Инфекционные болезни

3.1.23 – Дерматовенерология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, доцент
Ястребова Елена Борисовна,
доктор медицинских наук, доцент
Красносельских Татьяна Валерьевна

Санкт-Петербург – 2023

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
Степень разработанности темы	5
Цель работы.....	6
Задачи исследования.....	6
Научная новизна исследования	7
Теоретическая и практическая значимость работы	7
Методология исследования	8
Положения, выносимые на защиту	8
Апробация работы	9
Личный вклад автора	10
Соответствие паспорту специальности.....	11
Структура и объем диссертации	11
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Современные особенности эпидемии ВИЧ-инфекции среди MSM	12
1.2 Современные особенности эпидемии сифилиса среди MSM	14
1.3 Патогенез ВИЧ-инфекции и сифилиса	19
1.3.1 Патогенез ВИЧ-инфекции	19
1.3.2 Патогенез сифилиса	21
1.3.3 Патогенетические особенности сифилиса при ВИЧ-инфекции	26
1.4 Современная диагностика сифилиса.....	30
1.5 Современные особенности эпидемии коинфекции ВИЧ и сифилиса	33
1.6 Профилактические мероприятия и факторы риска инфицирования ВИЧ-инфекцией и сифилисом	39
1.6.1 Доконтактная профилактика (PrEP) и постконтактная профилактика ИППП (STI-PEP)	39
1.6.2 Антиретровирусная терапия как профилактика инфицирования ВИЧ-инфекцией и сифилисом	41
1.6.3 Другие бактериальные ИППП у ВИЧ-инфицированных MSM	42
1.6.4 Количество сексуальных партнеров как фактор, влияющий на риск инфицирования ВИЧ-инфекцией и сифилисом	43
1.6.5 Профилактика заражения ВИЧ-инфекцией и сифилисом	44
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47

2.1	Материал исследования	47
2.1.1	Общая характеристика клинического материала	47
2.2	Методы исследования	52
2.2.1	Клинико-анамнестический метод.....	52
2.2.2	Обследование ВИЧ-инфицированных.....	53
2.2.4	Метод оценки результатов и статистической обработки данных	57
ГЛАВА 3 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С СИФИЛИСОМ		58
3.1	Социально-демографические особенности пациентов	58
3.2	Эпидемиологическая характеристика пациентов.....	62
3.3	Резюме	70
ГЛАВА 4 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ- ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С СИФИЛИСОМ		72
4.1	Клиническая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом	72
4.1.1	Клинические стадии ВИЧ-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом	72
4.1.2	Сопутствующая соматическая патология у ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом	73
4.1.3	Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом	76
4.1.4	Хронические вирусные гепатиты у ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом	80
4.2	Антиретровирусная терапия у ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом	81
4.3	Динамика уровня РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов в крови пациентов с ВИЧ- инфекцией и сифилисом	82
4.3.1	Динамика уровня РНК ВИЧ в крови у ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом	82
4.3.2	Динамика уровня CD4-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом	86
4.4	Резюме	91

ГЛАВА 5 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИФИЛИСА В ГРУППЕ МУЖЧИН С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ И СИФИЛИС	95
5.1 Первичный диагноз сифилиса у мужчин из группы коинфекции	95
5.2 Длительность заболевания сифилисом у мужчин с коинфекцией	97
5.3 Пути выявления сифилиса.....	98
5.4 Лабораторная диагностика сифилиса у пациентов с коинфекцией	99
5.5 Методы первичного лечения сифилиса у пациентов из группы коинфекции	104
5.6 Оценка результатов первичного лечения сифилиса у пациентов с коинфекцией через 12 месяцев.....	106
5.7 Особенности сифилиса при повторном заражении у ВИЧ-инфицированных пациентов.....	111
5.8 Резюме	123
5.9 Алгоритм оказания комплексной специализированной медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией и сифилисом	128
ГЛАВА 6 ЗАКЛЮЧЕНИЕ	136
ВЫВОДЫ	144
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	146
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	150

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия ВИЧ-инфекции в Российской Федерации характеризуется мультикоморбидностью [5, 47], когда лица, живущие с ВИЧ, одновременно страдают наркозависимостью, вирусными и другими инфекционными заболеваниями, а также онко- и различной соматической патологией.

Инфекции, передаваемые половым путем, выявляют у 58% ВИЧ-инфицированных [37]. По официальным данным РФ доля ВИЧ-инфицированных среди впервые выявленных больных сифилисом составляла 2,3% в 2011 г., 3,3% – в 2014 г. и 3,7% – в 2015 г.

Сифилис остается одной из распространенных и социально-значимых во всем мире инфекций, передающихся половым путем (ИППП) [24]. Так, в 2008 году было зарегистрировано 59,9 новых случая сифилиса на 100 тыс. населения, в 2009 году — 53,3, в 2012 году — 33,1, а в 2016 году — 20,5, в 2018 году – 16,7, в 2019 году - 15,0 [55]. В свою очередь, в РФ на 01.01.2020 выявлено 1 419 882 чел. с ВИЧ-инфекцией. Половой путь передачи ВИЧ в стране в 2019 г. составил 60,8 %. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в РФ в 2019 г. составила 60 на 100 тыс. населения. Распространенность – 722,5 на 100 тыс. населения [59].

Наличие сифилиса является показателем рискованного полового поведения, склонности к выбору аналогичных партнеров и, следовательно, служит показателем высокого риска заражения ВИЧ половым путем [173]. С другой стороны, сифилис и другие ИППП, сопровождающихся высыпаниями в области гениталий, в 5-10 раз увеличивает вероятность как приобретения, так и передачи ВИЧ при незащищенном половом акте [111]. Кроме того, при сифилисе увеличивается уровень РНК ВИЧ и снижается количество CD4+ лимфоцитов, что повышает риск передачи ВИЧ в 2–9 раз [193].

Степень разработанности темы

На сегодняшний день сложилась весьма неоднозначная и спорная ситуация по вопросу взаимного влияния обеих инфекций — ВИЧ и сифилиса. Одни ученые считают, что сифилис у пациентов с ВИЧ-инфекцией часто сопровождается

необычными клиническими проявлениями и результатами серологических тестов [169, 75, 34, 38], что может влиять на достоверность диагноза и адекватность терапии [19, 61]. У 16,6–24,6% ВИЧ-инфицированных больных сифилисом возникают манифестные специфические поражения нервной системы (для сравнения: среди ВИЧ-негативных – у 4–9%) [119]. Другие исследователи, напротив, не получили никаких данных, подтверждающих влияние ВИЧ-инфекции, даже в стадии СПИД, на течение сифилиса [144, 174] или эффективность его лечения [123, 201, 241].

Нерешенными остаются и проблемы диагностики и лечения сифилиса у больных с ВИЧ-инфекцией. У пациентов могут наблюдаться отрицательные результаты нетрепонемных тестов, в том числе из-за эффекта прозоны [62]. Отсутствуют также единые подходы к ведению пациентов с сифилисом и ВИЧ-инфекцией [54, 132, 240]. В связи с чем представляется актуальным изучение социальных и эпидемиологических аспектов («социального портрета») пациентов с ВИЧ-инфекцией и сифилисом, особенностей клинических форм сифилиса на фоне ВИЧ-инфекции, в т.ч. на фоне АРТ, а также совершенствование оказания медико-социальной помощи больным ВИЧ-инфекцией и сифилисом.

Цель работы

Провести анализ особенностей течения и взаимовлияния сифилиса и ВИЧ-инфекции у пациентов с сочетанной инфекцией для разработки алгоритмов оказания комплексной персонализированной помощи с учетом особенностей пациента, течения болезни и улучшения результатов лечения.

Задачи исследования

1. Определить эпидемиологию сопутствующих заболеваний, поведенческий и социальный статус пациентов с ВИЧ-инфекцией и сифилисом (пол, возраст, сексуальная ориентация, употребление внутривенных наркотических веществ, образование, семейное положение, трудовая занятость).

2. Изучить клинические проявления ВИЧ-инфекции с учетом форм и особенностей течения сифилиса у пациентов с сочетанной инфекцией.
3. Установить возможные взаимосвязи между течением ВИЧ-инфекции (клинические симптомы, иммунный статус, уровень РНК ВИЧ, АРТ) и проявлениями сифилиса, а также серологическими показателями.
4. Изучить клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности сифилиса и реинфекции у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и сифилис.
5. Разработать алгоритм оказания персонализированной помощи пациентам с учетом течения сочетанной инфекции ВИЧ и сифилис.

Научная новизна исследования

Впервые проведен анализ социально-эпидемиологических и демографических показателей мужчин, коинфицированных ВИЧ и сифилис. Впервые изучены клинические проявления ВИЧ-инфекции, оппортунистические и сопутствующие заболевания, показатели CD4-лимфоцитов и уровни РНК ВИЧ в крови пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и сифилис. Проведен комплексный анализ взаимосвязей между течением ВИЧ-инфекции (клинические симптомы, иммунный статус, уровень РНК ВИЧ, АРТ) и особенностями течения сифилиса. Впервые изучены особенности течения сифилиса и реинфекции сифилиса у коинфицированных пациентов. Впервые разработан алгоритм оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией и сифилисом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены особенности «социального портрета» и проанализировано их влияние на течение заболевания у пациентов с коинфекцией ВИЧ и сифилис.

Разработанный и внедренный в клиническую практику алгоритм оказания комплексной специализированной медицинской помощи пациентам, коинфицированным ВИЧ и сифилис, позволяет своевременно диагностировать ВИЧ-инфекцию и сифилис, сократить долю тяжелых форм заболеваний, а также

коморбидных процессов, что имеет важное профилактическое, эпидемиологическое и демографическое значение.

Методология исследования

Методология исследования предусматривала несколько этапов: составление и утверждение плана научного исследования, сбор и накопление материала и научных фактов применительно к проблеме исследования, их систематизация, оформление результатов научного поиска и их оценка.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов, коинфицированных ВИЧ и сифилис, имеются особенности социального статуса, отражающиеся в пути инфицирования, гендерной принадлежности, уровне образования, семейном положении, трудовой занятости, обстоятельствах диагностики ВИЧ-инфекции и сифилиса.

2. У пациентов с коинфекцией ВИЧ и сифилис, значимо чаще по сравнению с пациентами с моноинфекцией ВИЧ отмечается прогрессирующее течение ВИЧ-инфекции, с поражением ЦНС, органов дыхания, опорно-двигательного-аппарата, кожи и почек. Кроме того, в этой группе среди оппортунистических инфекций преобладают кандидоз кожи и слизистых оболочек и аногенитальные бородавки. Одновременное течение ВИЧ-инфекции и сифилиса обуславливают низкие показатели CD4-лимфоцитов, нормализующиеся на фоне АРТ и лечения сифилиса.

3. Основными клиническими формами сифилиса у пациентов с коинфекцией являются: ранний нейросифилис, вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек и скрытый ранний сифилис. Первичный период сифилиса у пациентов с коинфекцией характеризуется преобладанием экстрагенитальных и осложненных первичных сифилом. Реакция микропреципитации сыворотки через 12 месяцев наблюдения после лечения сифилиса негативируется только у 34,7% исследуемых пациентов, что является поводом для специализированного дообследования и проведения дополнительного лечения данной группы.

4. У 26,7% коинфицированных ВИЧ и сифилисом пациентов регистрируется повторное заражение сифилисом, в форме раннего скрытого сифилиса, раннего нейросифилиса и вторичного сифилиса кожи и слизистых оболочек. У 44,7% пациентов реинфекция сифилиса протекает с клинической манифестацией. При реинфекции, по сравнению с первым заражением, достоверно чаще выявляются множественные эрозивные первичные сифиломы слизистых оболочек. 18,3% пациентов отмечает употребление психоактивных веществ, что предполагает множественные половые контакты.

Апробация работы

Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ (протокол №6 от 23.12.2020 года).

Материалы и результаты диссертации доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях и конгрессах с международным участием:

1. V-м Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции с международным участием, г. Санкт-Петербург, 1-2 октября 2020 года, Санкт-Петербург.
2. XV Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» 28-29 октября 2021 г, Санкт-Петербург.
3. VII-м Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции с международным участием, г. Санкт-Петербург, 6-7 октября 2022 года, Санкт-Петербург.
4. XVI Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения», 28-29 октября 2022 года, Санкт-Петербург.
5. XVII международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия», 13-15 октября 2022 год, Санкт-Петербург.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в участии на всех этапах диссертационного исследования. Планирование исследования, определение цели и задач исследования, методологии, общей концепции научной работы, составление дизайна исследования разработаны соискателем совместно с научными руководителями. Анализ современной отечественной и зарубежной литературы осуществлялись диссертантом. Автор самостоятельно вел сбор данных на клиническом приеме, работая врачом дерматовенерологом и инфекционистом «Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе с инфекционными заболеваниями». Исследователь проводил клиническое обследование мужчин, сбор анамнеза, назначал схему антиретровирусной терапии ВИЧ, оценивал в динамике ее эффективность и приемлемость на основании клинико-лабораторных показателей. Соискатель лично собирал материал о течении сифилиса по данным истории болезни СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер» (главный врач к.м.н. Кабушка Яна Станиславовна, заведующая Венерологическим отделением № 4 к.м.н., Пирятинская Анастасия Борисовна). Соискатель самостоятельно вел базу данных клинико-лабораторных и эпидемиологических показателей исследуемых пациентов. Статистическая обработка первичных и, полученных в результате проведенного исследования, данных осуществлялась диссертантом совместно с сотрудником кафедры общественного здоровья и управления здравоохранением ФГБОУ ВО «Северо-Западного медицинского университета им. И. И. Мечникова» к.т.н. Клиценко О.А. Интерпретация и анализ полученных данных, на основании которых были сформулированы положения выносимые на защиту и сделаны обоснованные выводы, написание и оформление рукописи диссертации осуществлялись соискателем. Основные положения диссертации представлены в виде научных публикаций и докладов на российских и международных научно-практических конференциях как лично соискателем, так и в соавторстве. Результаты диссертационного исследования внедрены в работу СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерический диспансер», СПб

ГБУЗ «Городская поликлиника № 109», включены в материалы для обучения студентов и врачей кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии, а также кафедры дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. академика И.П. Павлова» МЗ РФ.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.22 – инфекционные болезни и 3.1.23 – дерматовенерология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности инфекционные болезни, конкретно пункту 2 (клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов) и дерматовенерология, конкретно пункту 5 (Совершенствование методов первичной и вторичной профилактики дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем. Диспансерные методы работы с кожными и венерическими больными) паспорта специальности.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, 3 глав результатов собственного исследования, главы заключения, главы с выводами, практическими рекомендациями, списка литературы.

Диссертация изложена на 177 страницах машинописного текста, иллюстрирована 54 таблицами и 13 рисунками. Библиографический указатель содержит 251 источник литературы, из них 65 отечественных и 186 зарубежных.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные особенности эпидемии ВИЧ-инфекции среди МСМ

ВИЧ-инфекция — медленно прогрессирующее антропонозное заболевание с контактным механизмом передачи, вызываемое вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), характеризующееся специфическим поражением иммунной системы с развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа). Вирус поражает клетки иммунной системы, имеющие на своей поверхности рецепторы CD4: Т-хелперы, моноциты, макрофаги, клетки Лангерганса, дендритные клетки, клетки микроглии.

На 2004 год в городах США отмечался прирост новых случаев ВИЧ-инфекции среди лиц гетеросексуальной и гомосексуальной ориентаций, что дало новый скачок заболеваемости [131]. Мужчины, практикующие секс с мужчинами (МСМ), непропорционально сильно затронуты эпидемией ВИЧ. В период с 2010 по 2019 года число новых случаев инфицирования среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, выросло на 25% [65]. В 2019 году риск инфицирования ВИЧ среди МСМ был в 26 раз выше, а в 2021 году в 28 раз выше по сравнению с остальным взрослым мужским населением. В 2019 году 23% новых случаев инфицирования ВИЧ приходилось на мужчин, практикующих секс с мужчинами. В Западной и Центральной Европе, Северной Америке, Латинской Америке и Азиатско-Тихоокеанском регионе этот показатель превышает 40% [64].

В 2000, 2013 и 2017 годах передача ВИЧ-инфекции среди гетеросексуальных пациентов в Турции составила 50%, 46%, 35,4%, а передача среди МСМ составила 8%, 9,9%, 13,4%, соответственно [228]. Однако передача инфекции среди МСМ у пациентов с ВИЧ-инфекцией увеличилась с 23% в 2012 году до 43% в 2015 году [211].

В настоящее время существует тенденция включения в эпидемию лиц молодого возраста, ведущих активную половую жизнь [32, 41].

В 2021 году на ключевые группы риска (работниц секс-бизнеса и их клиентов, мужчин-гомосексуалов и других мужчин, имеющих половые отношения

с мужчинами, людей, употребляющих инъекционные наркотики, трансгендерных женщин) и их сексуальных партнеров приходилось 70% новых случаев ВИЧ по всему миру [63].

Рост распространенности ВИЧ может быть связан с несколькими факторами: 1) растущая миграция в поисках лучших возможностей трудоустройства и условий жизни из регионов с высокой распространенностью ВИЧ, таких как сельская местность, в крупные города с относительно открытой культурой и удобными местами для секса (например, бары, сауны, парки и секс-клубы.) [96]; 2) постепенные изменения в отношении к сексу и повышение открытости мужской гомосексуальности в мире с изменениями в мировом обществе, хотя гомосексуальность все еще не получила широкого признания среди населения в целом [142]; и 3) частое возникновение браков между МСМ и женщинами, потому что МСМ могут выступать в качестве связующего звена для передачи ВИЧ от других МСМ населению в целом [251]. Кроме того, в некоторой степени увеличение распространенности ВИЧ может быть связано с увеличением показателей тестирования, поскольку тестирование на ВИЧ среди МСМ увеличилось за последнее десятилетие.

Мужчины, практикующие секс с мужчинами, подвергаются повышенному риску стигмы, дискриминации и насилия на почве их сексуальной ориентации, по сравнению с остальной частью населения [14, 80, 177].

Последние национальные отчеты показали, что на передачу ВИЧ среди МСМ приходится от 21,4 до 23,4% вновь выявленных случаев ВИЧ / СПИДа в некоторых районах Китая [99, 130, 248]. Показатели распространенности ВИЧ-инфекции в Китае в зависимости от сексуальной ориентации составили 7,0, 6,1, 7,5 и 7,6% для гомосексуальных, бисексуальных, гетеросексуальных и неопределенных групп соответственно [116]. Для сравнения, распространенность ВИЧ среди МСМ оценивается в 19% в Соединенных Штатах [88], 14,2% в Бразилии, 3,0% (95% ДИ: 2,4–3,6) в регионе Ближнего Востока и Северной Африки, 6,56% (95% ДИ: 5,54–7,57) в Восточной Европе и Центральной Азии, 14,74% (95% ДИ: 14,05–15,42) в южной и Юго-Восточной Азии, и 25,4% в Карибском бассейне [78].

Более высокая распространенность ВИЧ была обнаружена среди МСМ в возрасте 15-19 и 20-24 лет в Соединенных Штатах и среди МСМ в возрасте от 15 до 24 лет в Соединенном Королевстве [114, 142]. Причиной увеличения распространенности ВИЧ среди МСМ более старшего возраста может быть то, что пожилые МСМ имеют более длительный стаж ВИЧ; кроме того, незащищенный анальный секс чаще встречается среди МСМ старшего возраста, чем у их более молодых коллег, которые, возможно, также получили более высокий уровень образования [165]. Молодые МСМ сексуально активны, менее способны, чем пожилые МСМ, договариваться о безопасном сексе со своими партнерами и с большей вероятностью иметь нескольких сексуальных партнеров и вступать в более сложные сексуальные связи.

1.2 Современные особенности эпидемии сифилиса среди МСМ

Сифилис – хроническое инфекционное заболевание, обусловленное бледной трепонемой (*Treponema pallidum*), спиралевидной подвижной бактерией, плохо культивируемой на искусственных питательных средах и практически не окрашиваемой общепринятыми методами. Заболевание может передаваться при любом типе полового сношения, непосредственном бытовом и профессиональном контакте с кожей или слизистыми зараженного, имеющими повреждения, с некоторыми биологическими жидкостями (кровью, лимфой, спермой, секретом бартолиниевых желез, слизистой пробкой шейки матки и др.), с контаминированными предметами или медицинскими инструментами, инфицированным биологическим материалом, а также при переливании зараженной крови, ее компонентов и внутриутробно от беременной женщины плоду. Сифилис чаще поражает кожу, слизистые и нервную систему, но в принципе в патологический процесс могут вовлекаться абсолютно любые органы и ткани.

Эпидемия сифилиса продолжает вызывать значительную заболеваемость во всем мире и усугубляется, несмотря на продолжающиеся усилия по борьбе.

Высокая заболеваемость сифилисом, его тяжелое клиническое течение, более частое в настоящее время развитие висцеральной и неврологической патологии,

увеличение частоты скрытых форм сифилиса, случаев серорезистентности и замедленной негитивации, даже после адекватного лечения – все это определяет высокую социальную значимость данного заболевания [24]. С другой стороны, перераспределение структуры заболеваемости сифилисом в настоящее время с увеличением доли скрытого сифилиса и нейросифилиса диктует необходимость изучения влияния социальных факторов риска, способствующих распространению сифилиса, а, следовательно, и ВИЧ-инфекции [29].

Сифилис остается актуальной и важной проблемой общественного здравоохранения среди групп риска: мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами (МСМ), трансгендерных женщин и женщин-секс-работников [143].

В Соединенных Штатах показатель общего числа случаев сифилиса на 100 000 человек неуклонно рос в течение последних двух десятилетий: с 11,2 в 2000 году до 27,4 в 2016 году [92]. В 2016 году на долю МСМ приходилось 80,6% всех случаев первичного и вторичного сифилиса у мужчин, почти половина (47%) из которых были коинфицированы вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [92]. В том же году у 7,4% всех ВИЧ-инфицированных МСМ был диагностирован первичный или вторичный сифилис по сравнению только с 3,1% ВИЧ-неинфицированных МСМ [92].

В 2000 г. уровень зарегистрированных случаев раннего сифилиса в США составлял 2,1 случая на 100 000 населения, что является самым низким показателем с момента начала регистрации в 1941 г. Однако уровень зарегистрированных случаев сифилиса увеличивался с 2001 г. Этот рост в первую очередь связано с увеличением числа случаев среди мужского населения, особенно, бисексуалов и других мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами (МСМ). В течение последних 5 лет, хотя число случаев среди МСМ продолжало расти, число случаев среди гетеросексуальных мужчин и женщин также значительно увеличилось [220].

Распространенность и заболеваемость сифилисом в США увеличились на 164% и 175% соответственно в период с 2008 по 2018 год. Число случаев сифилитической инфекции (все стадии) среди лиц в возрасте от 14 до 49 лет в 2018

г. составило 146 000, из них 121 000 у мужчин и 25 000 у женщин. Мужчины составили 82,9% всех случаев инфицирования; среди всех мужских инфекций 19,8% приходилось на лиц в возрасте от 14 до 24 лет ($n = 24\ 000$). Среди женщин инфекции в возрасте от 14 до 24 лет составили 32,0% всех случаев инфицирования женщин ($n = 8000$). Всего в 2018 году было зарегистрировано 32 000 случаев сифилитической инфекции среди лиц в возрасте от 14 до 24 лет [158]. В ряде стран мира заболеваемость сифилисом в последнее время растет. Так, например, по данным CDC, в США в 2018–2019 гг. заболеваемость первичным и вторичным сифилисом увеличилась на 13,4% на Западе, на 10,9% на Юге, на 12,6% на Северо-Востоке и на 4,2% на Среднем Западе [89]. При этом в отдельных округах заболеваемость первичным и вторичным сифилисом в 2019 г. достигла 121 случая на 100 000 населения. В популяции мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), показатели заболеваемости первичным и вторичным сифилисом в США были значительно выше и варьировали от 172,7 случая на 100 000 МСМ в Западной Вирджинии до 1071,7 случая на 100 000 МСМ в Миссисипи. В отчетах о заболеваемости стран Евросоюза и Европейской экономической зоны (European Union/European Economic Area — EU/EEA) показано, что в ряде развитых стран Европы заболеваемость сифилисом стала расти с 2000-х годов, причем наиболее быстро среди МСМ [121, 122]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. зарегистрировано 19,9 млн случаев сифилиса среди подростков и взрослых в возрасте от 15 до 49 лет и 6,3 млн новых случаев [204]. Наиболее высокой превалентность инфекции была в регионе Западной части Тихого океана (93,0 случая на 100 000 взрослого населения), следующим был Африканский регион (46,6 случая на 100 000 взрослой популяции) и регион Америки (34,1 случая на 100 000 взрослого населения) [244].

В Западной Европе повторное появление сифилиса вначале двадцать первого века также объяснялось вспышками среди мужчин, имеющих секс с мужчинами с новыми сексуальными сетями и рискованным сексуальным поведением [139].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2014 году серораспространенность сифилиса в основной популяции среди работниц секс-

бизнеса и МСМ составила 2,3% и 5,3% соответственно, и каждый год происходит 5,6 миллиона новых случаев заражения сифилисом [242].

Исследование, проведенное в Центральной Бразилии в 2015 году среди МСМ и трансгендерных женщин, показало, что распространенность сифилиса в течение жизни составляет 26,3% среди МСМ и 50% среди трансгендерных женщин [126]. Другое исследование, проведенное в 2009 году среди МСМ в Пекине, Китай, показало, что серопревалентность составляет 19,8% [206].

Однако в последние годы рост среди МСМ замедлился, и в течение 2019-2020 гг. число случаев сифилиса среди МСМ снизилось на 2,2%. Тем не менее, МСМ несоразмерно затронуты, на них приходится большинство (53%) всех случаев сифилиса у мужчин в 2020 году. Хотя показатели сифилиса ниже среди женщин, в последние годы показатели значительно выросли, увеличившись на 21% в 2019–2020 годах и на 147% в 2016–2020 годах, что позволяет предположить, что эпидемия гетеросексуального сифилиса продолжает быстро расти в Соединенных Штатах [35].

Сообщается о росте заболеваемости сифилисом среди мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами (МСМ) и в Китае [141], Аргентине [79].

В связи эпидемиологическими особенностями заболеваемости сифилисом среди МСМ, скрининг, диагностика и лечение ИППП у МСМ должны быть приоритетными для учреждений здравоохранения [227].

В Российской Федерации (РФ) в 2017 году интенсивный показатель заболеваемости сифилисом составил 19,5 на 100000, в 2016 году – 21,2 на 100000, в 2015 году 23,5 на 100000 населения и 25,0 – в 2014 году (по СКФО в 2017 г. – 10,7; 2016 г. – 11,8; 2015г – 12,5; 2014г - 12,3). В 2017 г. в Республике Дагестан было зарегистрировано 136 случаев заболеваний сифилисом (в 2016 г. – 106, в 2015 г. – 112, в 2014-127), интенсивный показатель заболеваемости составил 4,5 на 100000 населения (в 2016- 3,5; 2015г -3,7, 2014г -4,3). Интенсивный показатель по Республике Дагестан более чем в 5 раз ниже, чем в РФ [2].

Заболеваемость сифилисом в Республике Беларусь, по официальным данным, в 2018 г. составила 4,8 на 100 000 населения, демонстрируя ежегодную

тенденцию к снижению (особенно если сравнивать с максимальной заболеваемостью в 209,7 на 100 000 населения в 1996 г.). Нарастает удельный вес скрытых и поздних форм сифилитической инфекции [180].

В Российской Федерации, согласно данным официальной статистики, в течение последних десятилетий наблюдается тенденция к снижению заболеваемости сифилисом [49], а особенность течения характеризуется преимущественно латентностью [10, 135]. Однако в РФ уровень заболеваемости сифилисом не является однородным, и если в одних федеральных округах он низкий (Северокавказский федеральный округ, 9,1 случая на 100 000 населения), то в других — значительно превышает средний уровень по РФ (Дальневосточный федеральный округ: 21,7 случая на 100 000 населения). В отдельных же регионах РФ эти цифры еще выше (Республика Тыва — 25,3; Амурская область — 26,9; Приморский край — 27,2; Иркутская область — 28,8; Республика Саха (Якутия) — 29,0; Архангельская область без автономного округа — 29,2; Тульская область — 29,5; Республика Бурятия — 30,1; Саратовская область — 30,1; Калужская область — 35,9, данные приведены на 100 000 населения).

В Республике Казахстан число людей с симптомами ИППП также увеличивается и тенденции к снижению не наблюдается. Так, в 2010 г. обратились в дерматовенерологические клиники 23 623 человека, в 2011 г. — 25 345, в 2012 г. — 28 504, в 2013 г. — 37 552, в 2014 г. — 30 825 (увеличение на 30,5 % по сравнению с 2010 г.). В структуре популяции с ИППП в 2012, 2013 и 2014 гг. значительный удельный вес занимают работники коммерческого секса (РКС) (34,9; 28,1 и 38,8 %) и потребители инъекционных наркотиков (ПИН) (28,1; 25,0 и 35,5 %), на долю МСМ приходится незначительная часть (3,3; 2,8 и 3,3 % соответственно). Отмечен значительный процент выявления ИППП: у 18 813 (66,0 %) в 2012 г., у 25 910 (69,0 %) в 2013 г., у 12 170 (41,5 %) в 2014 г. [57].

Отмечено, что контроль над распространением сифилиса постепенно усложняется в результате облегчения поиска сексуальных партнеров через Интернет и мобильные приложения для знакомств [222].

Несмотря на борьбу ВОЗ с распространением сифилиса, эпидемические вспышки данного заболевания продолжают регистрировать во всем мире. При этом в странах с высоким и средним доходом населения отмечен рост нейросифилиса, в частности нейроофтальмологических осложнений [133]. В странах с низкими доходами населения, где распространенность сифилиса остается высокой, сифилис является второй ведущей причиной мертворождений после малярии [162]. Представленные данные показывают, что сифилис продолжает оставаться актуальной инфекцией как в России, так и за рубежом.

1.3 Патогенез ВИЧ-инфекции и сифилиса

1.3.1 Патогенез ВИЧ-инфекции

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является РНК - содержащим, облигатным паразитом и способен к репродукции преимущественно в чувствительных к нему клетках [7]. Заражение человека ВИЧ происходит при попадании вирусосодержащего материала непосредственно в кровь или на слизистые оболочки. Главным условием инфицирования клеток вирусом иммунодефицита человека является наличие на ее поверхности клеток рецепторов: CD4 и одного из двух корецепторов — CCR5 и CXCR4 [124]. Проникнув в организм человека, возбудитель способен инфицировать разные типы дифференцированных клеток: прежде всего CD4-лимфоциты (хелперы), а также моноциты/макрофаги, альвеолярные макрофаги легких, клетки Лангерганса, кожи, фолликулярные дендритные клетки лимфатических узлов, клетки олигодендроглии и астроциты мозга, эпителиальные клетки кишки, клетки шейки матки [1, 216]. Основным способом попадания ВИЧ внутрь клетки является его связывание со специфическим рецептором клеточной оболочки-молекулой CD4 с последующей пенетрацией путем эндоцитоза или через плазматическую мембрану. Молекулы CD4 соединены с Т-клеточным антигенраспознающим рецепторным комплексом (T-cell receptor, TCR) на поверхности Т-лимфоцитов и связываются с молекулами HLA класса II на поверхности антигенпредставляющих клеток (АПК).

Связывание gp120 с CD4 не только служит ключевым моментом в проникновении вируса в клетку, но также нарушает внутриклеточную передачу сигнала и стимулирует апоптоз лимфоцитов CD4 [8, 48, 73]. Кроме того, вирус способен проникать в клетку путем рецептор-опосредованного эндоцитоза и динамин-зависимого слияния с внутриклеточными структурами [181]. После проникновения вирусного генома в цитоплазму информация с вирусной РНК с помощью обратной транскриптазы переписывается на ДНК. Затем к образовавшейся однонитевой структуре ДНК с помощью того же фермента достраивается вторая нить ДНК, а линейная промежуточная форма ДНК транспортируется в ядро, где приобретает кольцевую форму, интегрируется в ДНК клетки, превращаясь в ДНК-провирус [6, 151]. Вероятность передачи ВИЧ-инфекции неодинакова в течение развития болезни; считается, что инфекционность коррелирует с концентрацией РНК ВИЧ в плазме и максимальна на самых ранних стадиях инфекции (до появления антител) и на поздних стадиях при наличии симптомов иммунодефицита [7, 9]. Во время острой стадии ВИЧ-инфекции обычно происходит существенное снижение количества лимфоцитов CD4 в крови. Через несколько месяцев количество CD4 - лимфоцитов возвращается, но не достигает нормы. В дальнейшем происходит постепенное снижение количества лимфоцитов CD4 [101].

Инфицированные вирусом клетки ЦНС продуцируют вирусные частицы и медиаторы воспаления, обладающие цитотоксическими свойствами (TNF- α , интерлейкины), что может приводить к разрушению плотных клеточных контактов эндотелиоцитов, появлению дефектов в гематоэнцефалическом барьере и повреждению нервной ткани), приводит к снижению количества нейронов и разрушению миелиновых оболочек [66]. Репликация и действие вируса может нарушать функции астроцитов и олигодендроцитов. Развитие неврологических расстройств может быть также связано с нейротоксическим действием растворимого вирусного белка gp120, который нарушает функционирование ионных каналов, либо влияет на нейротрансмиттерные процессы, что приводит к гибели нейронов [129].

Инфицированные ВИЧ микроглиальные клетки по аналогии с макрофагами могут продуцировать низкомолекулярные пептиды, оказывающие токсическое действие на астроциты. Астроциты укрепляют через свои отростки базальную мембрану эндотелия и поддерживают метаболизм нейронов, являясь их «нянькой». Повреждение астроцитов, которые активно участвуют в обмене возбуждающего нейротрансмиттера глутамата, приводит к его избыточному накоплению в экстрацеллюлярном пространстве и перевозбуждению глутаматных рецепторов нервных клеток. При этом возникает каскад биохимических реакций, который приводит к деструкции мембран и, в конечном итоге, к гибели нервных клеток [129]. Происходит активная супрессия и повреждение клеток под действием цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ и др.), хемокинов (CCL2, CCL7, CXCL5) и других веществ (VCAM-фактор межклеточной адгезии, NO, арахидоновой и хинолиновой кислот и др.) [112], нарушается целостность жидкостных, электролитных и белковых взаимоотношений в тканях мозга [230]. Необходимо учесть, что метаболизм CD4 – клеток в головном мозге менее интенсивен и представлен меньшей клеточной массой в сравнении с общей системой циркуляции, где накапливается основная масса клеток и вирионов. В этих зонах остаются вирусы, близкие по генетическому составу к «дикому» варианту [161].

1.3.2 Патогенез сифилиса

Патогенез сифилиса характеризуется обилием составляющих: 1) взаимодействие возбудителя и иммунной системы больного определяет закономерности развития сифилитической инфекции; 2) тяжесть течения инфекционного процесса зависит от общего состояния заразившегося; 3) особенности локальных тканевых реакций на трепонему определяют клинические характеристики отдельных сифилидов. Совокупность всех перечисленных звеньев патогенеза обуславливает многообразие клинических проявлений и течения заболевания [23].

При классическом течении сифилиса после внедрения возбудителей в организм начинается стадийное развитие инфекционного процесса. В течении

сифилиса выделяют четыре периода — инкубационный, первичный, вторичный и третичный.

При попадании в организм уже в области входных ворот бледные трепонемы встречаются с клетками моноцитарно-макрофагальной системы, однако процессы распознавания чужеродного агента тканевыми макрофагами, а также передачи информации Т-лимфоцитам при сифилисе нарушены. Даже будучи фагоцитированной, трепонема в большинстве случаев не погибает, а, напротив, становится недоступной защитным силам организма, делится внутри макрофага, активно проникает в его ядро. Таким образом, ранние стадии сифилиса характеризуются частичным угнетением клеточного иммунитета, что способствует размножению и распространению трепонем по всему организму. Уже спустя 2 – 4 часа после инфицирования возбудитель начинает продвигаться по лимфатическим путям, внедряется в лимфатические узлы. Кроме лимфогенного, с момента заражения трепонема начинает распространяться также гематогенным и нейrogenным путями, и уже в первые сутки инфекция становится генерализованной. Трепонемы с этого времени обнаруживаются в крови, внутренних органах и нервной системе, однако в тканях заболевшего в этот период еще не возникает морфологического ответа на внедрение возбудителей. Активизация гуморального иммунитета в противоположность клеточному при сифилисе наступает рано: уже в первые дни инкубационного периода начинается синтез антитрепонемных антител. Специфические иммуноглобулины класса М можно обнаружить в сыворотке спустя 7–10 суток после заражения, и их выявление с помощью высокочувствительных тестов позволяет диагностировать сифилис еще до появления клинических симптомов болезни. Синтез иммуноглобулинов класса G начинается позднее: они определяются в крови приблизительно через 4 недели после инфицирования. Однако, несмотря на быстрое нарастание количества антител, гуморальное звено иммунитета не в состоянии обеспечить полное уничтожение и элиминацию бледных трепонем: в течение всего инкубационного периода возбудители активно размножаются в области «входных ворот», в лимфатической системе и внутренних органах. В конце инкубации количество

трепонем в организме значительно увеличено, поэтому больные в этот период заразы. В месте внедрения бледной трепонемы в организм развивается тканевая реакция на возбудителя, заключающаяся в образовании клеточного инфильтрата из лимфоцитов (в основном В-лимфоцитов), плазматических клеток и нейтрофилов. Формирующийся плазмоцитарный инфильтрат можно обнаружить в тканевом биоптате спустя 2–3 недели после инфицирования, клинически он становится заметен через 4 недели — вначале в виде пятна, а затем — папулы. Располагаясь периваскулярно, инфильтрат вызывает сдавление сосудов и нарушает трофику вышележащих слоев кожи (слизистой оболочки). Трофические нарушения усугубляются тем, что трепонема стимулирует пролиферацию эндотелия сосудов, что приводит к сужению их просвета. В результате в области «входных ворот» возникает эрозивный или язвенный дефект кожи (слизистой оболочки) с плотным инфильтратом в основании, который получил название первичного аффекта (первичной сифиломы).

В первую очередь нарастает количество антитрепонемных антител, циркулирующих в кровотоке. Они обездвиживают трепонемы, формируют мембранатакающие иммунные комплексы, что приводит к разрушению возбудителей и выходу в кровь продуктов липополисахаридной и белковой природы. Поэтому в конце первичного – начале вторичного периода сифилиса у некоторых больных наблюдается так называемый продром – комплекс симптомов, в основе которых лежит интоксикация организма веществами, выделяющимися в результате массовой гибели трепонем в кровотоке. Появление синдрома интоксикации является клиническим отображением активного гуморального иммунного ответа на *Tr. pallidum*. Однако, несмотря на усиленную продукцию антител, их защитная роль оказывается недостаточной, и в течение всего первичного периода продолжается размножение и диссеминация трепонем. Кроме увеличения количества антител, циркулирующих в крови, постепенно возрастает и их уровень в тканях. Когда количество антител становится достаточным для обеспечения гибели тканевых трепонем, возникает местная воспалительная реакция, клинически проявляющаяся распространенными высыпаниями на коже и

слизистых оболочках. С этого времени сифилис переходит во вторичную стадию [23].

В последние десятилетия появились убедительные доказательства того, что течение инфекции не всегда сопровождается закономерной сменой указанных периодов, а может быть иным. М. В. Милич [33] пришел к выводу о возможности длительного бессимптомного течения сифилитической инфекции после заражения, когда у больного не наблюдается ранних активных проявлений болезни, а серологические реакции нередко остаются отрицательными. Причину подобного течения заболевания видят в высокой резистентности некоторых инфицированных к бледной трепонеме, способности их иммунной системы сразу трансформировать ее в устойчивые формы выживания. Бессимптомно протекающий сифилис либо никогда не переходит в активный процесс, либо в случае реверсии форм выживания возбудителя в патогенные спириллярные проявляется клинически. Это происходит через различные промежутки времени после инфицирования, но чаще заболевание манифестирует сразу поздней формой сифилиса.

Вирулентность бледной спирохеты определяется такими компонентами, как наличие липопротеинов оболочки – потенциальных экзотоксинов, железометаболизирующего механизма и эндотоксина LPS во внешней оболочке, индуцирующего гипертермию и воспаление, а также наличием внутренних жгутиков, трепонемных протеинов с фибронектин- и фибриноген-связывающими свойствами, адгезинов, способных связывать структурные компоненты экстрацеллюлярного матрикса, продукцией липопротеинов, индуцирующих экспрессию провоспалительных медиаторов и присутствием нескольких гемолизинов [137]. Иммуногенность бледной трепонемы состоит в наличии в ее оболочке более 29 иммуногенных липопротеинов [154, 176].

Провоспалительные липопротеины бледной спирохеты локализованы ниже клеточной поверхности и не взаимодействуют напрямую с иммунной системой человека. Это обуславливает слабый начальный иммунный ответ и способствует репликации бледных спирохет в организме больного человека. Только деструкция и поглощение бледных спирохет освобождает липопротеины и начинает их

взаимодействие с рецепторами на иммунных клетках с последующей активизацией иммунной системы. Спирохетальные липопротеины имеют два противоположных действия на иммунную систему [154]. Одни напрямую содействуют инвазии бледных трепонем и колонизации тканей и в комбинации с угнетением функций врожденного иммунитета увеличивают репликацию бледных трепонем. Другие спирохетальные липопротеины активизируют эпителий, эндотелий, иммунные клетки, что приводит к формированию врожденного и приобретенного иммунного ответа (В- и Т-клеток CD4). Это приводит к воспалению органов-мишеней и образованию антифосфолипидных антител. ЦИК являются составной частью патогенеза сифилиса. Они являются медиаторами нейтрофильного повреждения сосудов, так как в кожных элементах, лимфатических узлах, дермоцитах и стенке сосудов у пациентов с ранними формами сифилиса выявляются антигены бледной трепонемы и иммунореактанты – IgG и белки системы комплемента C1q, C3, а также макрофаги, провоспалительные цитокины и IFN- γ , выделяемые Th1. [76]. IgG-содержащие ЦИК угнетают лимфоцитарный иммунный ответ лимфоцитов на присутствие *Treponema pallidum*, чем содействуют мультпликации бледных трепонем в организме больного человека [187.]. Воспалительный ответ на репликацию *T. pallidum* сложен и изменчив, а опсонистические антитела играют важную роль в содействии уничтожению и разрушению спирохет в фаголизосомах [170]. Однако небольшое количество патогенов эффективно избегает опсонофагоцитоза хозяина, тем самым способствуя переходу в ранний скрытый сифилис или второй сифилис [167]. Следовательно, *T. pallidum* имеет репутацию иммуноуклониста, что обусловлено его антигенной вариацией TrpK, нарушением опсонизации, опосредованной антителами, и скудностью молекулярных паттернов, связанных с патогеном на поверхности [127].

Существуют данные, что бледные трепонемы попадают в нервную систему уже на ранних стадиях сифилиса. Вполне вероятно, что воздействие *T. pallidum* на мозговой кровоток происходит в период генерализации сифилитической инфекции во всех случаях заболевания. [51, 168, 171]. Считается, что уже с момента

инфицирования *T. pallidum* распространяются в организме человека не только лимфогенным, но и гематогенным путем [53, 56].

1.3.3 Патогенетические особенности сифилиса при ВИЧ-инфекции

Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), являются одними из наиболее хорошо известных факторов риска ВИЧ-инфекции. ИППП способствуют передаче ВИЧ, нарушая защитные барьеры слизистой оболочки и привлекая восприимчивые иммунные клетки (например, CD4 Т-хелперные клетки, макрофаги) к месту заражения [233]. Язвенные и неязвенные ИППП также создают для ВИЧ порталы доступа к восприимчивым клеткам. Связь между язвенной ИППП и передачей ВИЧ хорошо установлена, при этом до половины новых ВИЧ-инфицированных людей демонстрируют заражение вирусом простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) [74]. ИППП также могут вызывать кровотечения из половых органов, что еще больше увеличивает риск заражения ВИЧ во время половой жизни [82, 205]. Например, трихомониаз и бактериальный вагиноз могут увеличить риск вагинальных кровотечений более чем в 12 раз [68]. Недавние исследования изучали ИППП у людей, уже инфицированных ВИЧ. Воздействие ВИЧ-инфекции на иммунитет может повысить восприимчивость к другим ИППП, поскольку люди с ослабленным иммунитетом менее способны вырабатывать защитный ответ против патогенов, передающихся половым путем [102, 175].

Чувствительность к заражению ВИЧ во многом определяется состоянием слизистой оболочки, факторами генетической предрасположенности, а также поведением реципиента. Повреждения слизистой в ходе гомо- и гетеросексуального контактов могут приводить к нарушению эпителиального барьера и обеспечивать непосредственный доступ ВИЧ в микроциркуляцию слизистой оболочки. Эрозии и изъязвления, характерные для сопутствующих заболеваний, передающихся половым путем, также способствуют быстрому попаданию ВИЧ в соединительную ткань (*lamina propria*) слизистой оболочки и контакту с ее мононуклеарами.

Показано, что на фоне ИППП количество рецепторов к ВИЧ на единицу площади поверхности клетки-мишени увеличивается. Кроме того, макрофаги, стимулированные трепонемными липопротеинами, продуцируют цитокины, усиливающие репликацию ВИЧ [23].

Сифилис у ВИЧ-инфицированных больных с наличием умеренного или выраженного иммунодефицита имеет следующие особенности: у них преобладают болезненные язвенные шанкры, склонные к осложнениям вплоть до гангренизации и фagedенизма; лимфаденит часто отсутствует; продолжительность первичного периода сифилиса может сокращаться до 3 – 4 недель [202].

Buchacz и соавторы провели обследование 52 ВИЧ-инфицированных мужчин с первичным и вторичным сифилисом в США, 58% из которых получали антиретровирусную терапию, сифилису сопутствовало значительное повышение вирусной нагрузки и значительное снижение числа Т-хелперов. После лечения сифилиса иммунитет восстанавливался до уровней, существовавших до заражения, что свидетельствует о важности профилактики и своевременного лечения этого заболевания у ВИЧ-инфицированных [84]. Нарушение гуморального и клеточного иммунитета зависит от силы ВИЧ-инфекции и защиты хозяина против *T. pallidum*, что приводит к изменению клинических аспектов и естественного течения сифилиса, увеличению числа и инфицированности сифилитических поражений, и сокращению инкубационного периода [214].

Ученые Университета инфекционных заболеваний (США), проанализировав информацию о 2239 лицах с сероконверсией ВИЧ (205 – с подтвержденным и 66 – с вероятным сифилисом), констатировали, что несмотря на временное снижение уровня Т-хелперов и вирусной нагрузки, сифилис существенно не влиял на прогрессирование ВИЧ-инфекции (отношение рисков 0,99) [235]. Авторы утверждают, что истощение CD4+ Т-клеток памяти у ВИЧ-инфицированных повышает их восприимчивость к повторному заражению сифилисом, и что повышение уровня регуляции рецепторов CCR5 трепонемными липопротеинами может повысить восприимчивость моноцитов к ВИЧ-1 инфекции, что еще больше ослабляет врожденный и адаптивный иммунный ответ на *T. pallidum*.

Сопутствующий сифилис также увеличивает вероятность передачи ВИЧ, создавая открытые пути проникновения вируса через разрушение слизистой оболочки хозяина и повышая вероятность заражения вирусом клеток, восприимчивых к ВИЧ (т.е. тех, которые экспрессируют рецепторы CD4 и CCR5) [128]. Считают, что это происходит одновременно, за счёт увеличения инфекционной активности вируса иммунодефицита человека и повышения предрасположенности организма человека к ВИЧ [98, 128].

Подобно другим язвенным инфекциям, местный воспалительный процесс, вызванный *T. pallidum*, рекрутирует CD4-T-клетки в область инвазии, делая эти клетки более доступными для заражения ВИЧ [221]. Кроме того, было обнаружено, что липопроотеины *T. pallidum* повышают экспрессию CCR5 на макрофагах [215]. Нарушение защитного эпителиального барьера этими язвами обеспечивает портал для проникновения возбудителя ВИЧ, что повышает вероятность заражения. Кроме того, очаг поражения богат макрофагами и активированными лимфоцитами, что выступает в качестве иммуно-микроокружения с высоко экспрессированными рецепторами для ВИЧ в области язвы и может облегчить процесс приобретения ВИЧ. На первичной стадии регуляторные T-клетки в основном отвечают за клиренс *T. pallidum* в местных очагах инфекции, и они достигают этого путем активации интерферона- γ , который может способствовать усилению способности макрофагов к интернализации и деградации [199]. Однако было показано, что активированные макрофаги связаны с коинфекцией ВИЧ своей устойчивостью к противовирусному действию хемокинов. Многочисленные CD4-содержащие макрофаги и T-лимфоциты, привлекаемые хемокинами, будут скапливаться в месте репликации *T. pallidum* и, таким образом, обеспечивать большое количество клеток-мишеней для вируса ВИЧ [197, 208]. Существует также менее очевидное взаимодействие между инфекциями. Сифилитические высыпания богаты мигрирующими туда макрофагами и активированными T-лимфоцитами, которые являются клетками-мишенями для ВИЧ и могут способствовать как большей восприимчивости к вирусу, так и его передаче за счет создания фокальной высокой концентрации [160]. Липопротеин бледной трепонемы NTrp47 усиливает репликацию ВИЧ в

моноцитах, хронически инфицированных ВИЧ [224]. Также было установлено, что тот же NTrp47 и, возможно, другие липопропротеиды трепонем усиливали экспрессию рецептора ВИЧ-1 CCR5 на моноцитах CD14, но не на Т-клетках [215]. Было проведено сравнение плазменных уровней РНК ВИЧ и CD4- лимфоцитов у находившихся под длительным наблюдением ВИЧ-инфицированных до заражения сифилисом, во время заражения и после окончания лечения сифилиса. Установлено, что сифилис у ВИЧ-инфицированных сопровождается падением количества CD4-клеток и увеличением вирусной нагрузки пациентов, а его лечение производит обратный эффект. Наиболее заметные подъем вирусной нагрузки и падение уровня CD4 отмечались у пациентов с вторичным сифилисом, которые не получали антиретровирусную терапию (АРТ) [84, 156].

На уровне молекулярной биологии, липопропротеины под внешней мембраной *T. pallidum* демонстрируют сильную иммуногенность и были предложены в качестве основных провоспалительных агонистов сифилиса [215], активирующих макрофаги и дендритные клетки через сигнальный путь toll-like receptor 2.3945, что может объяснить передачу латентного вируса ВИЧ в случаях с инфекцией сифилиса. Более того, липопропротеины могут повышать экспрессию CCR5, β -хемокинового рецептора, в моноцитах человека [215], тем самым повышая восприимчивость к ВИЧ-инфекции. CCR5 является основным корецептором для проникновения ВИЧ, используемым макрофагально-тропными (М-тропными) штаммами, наиболее заразными и распространенными штаммами ВИЧ, и наблюдается его сверхэкспрессия на дендритных клетках и CD4+ клетках [113, 118]. Кроме того, было установлено, что инфекция сифилиса усиливает репликацию ВИЧ путем изменения клеточного цикла, влияя на секрецию цитокинов и повышая экспрессию факторов транскрипции, особенно на второй стадии сифилиса [77]. Концентрация ВИЧ в сперме и влагалищных жидкостях напрямую связана с количеством лейкоцитов, мигрирующих в половые пути. Существует зависимость дозы между концентрацией лейкоцитов, маркером воспалительных процессов, и выделением вируса ВИЧ. Различные ИППП различаются по своему влиянию на распространение ВИЧ, и одна и та же ИППП

может по-разному влиять на концентрацию ВИЧ у мужчин и женщин [150]. В целом, чем сильнее воспалительная реакция, тем сильнее воздействие на ВИЧ-инфекцию. Сифилис связан с распространением ВИЧ в плазме крови, а также в половых путях; концентрация ВИЧ в плазме крови может увеличиться до 0,22 log значений до начала лечения сифилиса [110]. Сифилис также связан с уменьшением количества клеток CD4. Кроме того, лечение сифилиса улучшает показатели вирусной нагрузки плазмы крови и клеток CD4 [84].

1.4 Современная диагностика сифилиса

В серологической диагностике сифилиса на фоне иммуносупрессии возникают некоторые трудности: замедленная позитивация серологических реакций, ложноотрицательные результаты тестов, колебания титров, серологические рецидивы и отсутствие негативации на фоне неэффективности специфической терапии [22, 25].

Выбор метода лабораторной диагностики сифилиса зависит от стадии заболевания и клинической картины [219]. Предпочтительными методами для пациентов с ранними манифестными формами сифилиса (первичный, вторичный), а также с ранним врожденным сифилисом являются прямые методы диагностики (темнопольная микроскопия (ТПМ), прямая иммунофлюоресценция (ПИФ), иммуногистохимия, FISH-гибридизация и полимеразная цепная реакция (ПЦР)), позволяющие обнаружить самого возбудителя, его антигенный или генетический материал [43]. Впервые ТПМ для диагностики сифилиса стали использовать еще с 1909 года [103]. Метод дает возможность быстро поставить диагноз сифилиса во время визита к врачу. Однако для исследования необходим свежий образец (время от забора материала до исследования не более 20 мин), полученный с поверхности сифилитических высыпаний больных первичным, вторичным, врожденным сифилисом. Врач лабораторной диагностики должен обладать высокой квалификацией для правильной идентификации бледной трепонемы в образце, так как оценка во многом субъективна, что допускает получение ложноотрицательного результата более чем в 30% случаев. Темнопольная микроскопия – метод

высокоспецифичный, но используется достаточно редко [95], так как чувствительность не превышает 50%, и отрицательный результат не исключает сифилиса [236]. Одним из существенных ограничений метода является невозможность его применения для исследования оральных или ректальных образцов из-за вероятности обнаружения трепонем-комменсалов, обитающих в этих областях.

При проведении исследования на сифилис методом ПИФ микроорганизмы, окрашенные мечеными флуоресцеином видоспецифическими антителами к *T. pallidum*, легче обнаружить, и их вряд ли можно спутать с трепонемами-комменсалами, что объясняет высокую чувствительность и специфичность теста по сравнению с ТПМ [140, 145]. Но для проведения ПИФ требуется специализированный флюоресцентный микроскоп и конъюгат флуоресцеина, который не выпускают и не продают в РФ и большинстве стран, что резко затрудняет использование этого метода исследования [105, 236]. Для рутинной диагностики так же весьма ограничена окраска биологических образцов трудоемким методом серебрения [147].

Метод иммуногистохимии связан с применением поликлональных антител к *T. pallidum* для идентификации *T. pallidum* в образцах кожи, слизистых оболочек и тканей [85, 185]. M. Buffet и соавторы (2007) обнаруживали спирохет в эпидермисе и дерме больных с документально подтвержденным вторичным сифилисом с использованием авидин-биотин-пероксидазного комплекса после воздействия на биоптаты кожи больных, вырезанные из парафиновых блоков, поликлональными антителами к *T. pallidum*. *T. pallidum* выявляли преимущественно в эпидермисе и в поверхностных и средних слоях дермы. Умеренное и значительное количество спирохет определялось в базальном слое эпидермиса. В дерме *T. pallidum* выявляли в периваскулярном пространстве, просвете сосуда, луковице волоса, мышце, поднимающей волос. В работе A. Cruz и соавторов [108], показано, что иммуногистохимическое окрашивание специфического поражения кожи больного вторичным сифилисом с использованием антител к *T. pallidum* выявляет обильное количество спирохет, встроенных в смешанный клеточный воспалительный

инфильтрат в сосочковом слое дермы. Метод иммуногистохимии в настоящее время включен в Европейское руководство по ведению больных сифилисом [147], но не рекомендован для рутинной диагностики.

Относительно низкая чувствительность метода ПЦР при вторичном и скрытом сифилисе, а также при исследовании крови объясняется тем, что оптимальный целевой ген для обнаружения *T. pallidum* методом ПЦР до сих пор не идентифицирован, а ДНК трепонемы, выделенная из крови или сыворотки, может быть «скомпрометирована» из-за сложности состава компонентов крови, так как к ингибированию ПЦР *T. pallidum* приводят ионы железа [97]. Однако, как показывают некоторые исследования [136, 250], ПЦР может давать высокие показатели чувствительности даже при исследовании крови больных сифилисом и применяться для скрининга, что определяется протоколом исследования.

Исследование *T. pallidum* методом гибридизации в тканях (fluorescence in situ hybridization — FISH) описано в работе А. Petrich и соавторов. [192]. При выполнении исследования авторы использовали конкретные виды FISH-зондов *T. pallidum*. Мишенью являлась 16S rRNA *T. pallidum*. Метод смоделирован *in silico* и апробирован путем применения *T. pallidum*-инфицированных тканей яичка кролика и панели несифилитических спирохет в качестве положительного и отрицательного контролей соответственно. Метод FISH показал наличие *T. pallidum* в ткани паховых лимфатических узлов у ВИЧ-положительного пациента, у больного с фимозом в препуциальной ткани, который не подозревал, что страдает сифилисом, и получил хирургическое лечение по поводу фимоза. В двух случаях метод FISH помог дифференцировать *T. pallidum* от трепонем-комменсалов на слизистой оболочке полости рта и миндалин. Авторы считают, что данный метод доступен для идентификации *T. pallidum* в различных клинических образцах, а также при проведении научных исследований, в том числе на лабораторных животных. Вместе с тем для рутинной диагностики сифилиса этот метод не рекомендован [147]. К числу достоинств можно отнести возможность анализа повреждений кожи, слизистых оболочек или тканей, в том числе плаценты и пуповины, с использованием коммерчески доступных реагентов с применением

трепонемных антител. Образцы могут быть сохранены или отправлены для верификации. Методы могут оказаться полезными при диагностике необычных форм сифилиса, если выполняется биопсия тканей. К недостаткам методов можно отнести субъективизм оценки результата, необходимость в специальном оборудовании, реактивах, сложных способах верификации, проведении трудоемкой экспертизы; к тому же отрицательный результат обоих тестов не исключает сифилиса [203].

1.5 Современные особенности эпидемии коинфекции ВИЧ и сифилиса

Инфекции, передающиеся половым путём, являются индикатором полового пути передачи бактериальных, вирусных и паразитарных патогенов [163]. Масштабы эпидемии ИППП, возможные осложнения и взаимодействие с ВИЧ, сифилисом и вирусными гепатитами В и С вызывают далеко идущие медицинские, социальные и экономические последствия [12, 16].

ВИЧ-инфекция и сифилис представляют собой социальную проблему, их распространенность во многом зависит от демографических и экономических факторов, уровня жизни населения, наличия профилактических мероприятий [21, 159].

Максимальному значению показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации в 2001 г. (61,5 случая на 100 тыс. населения) [5] предшествовало 2 пика заболеваемости венерическими болезнями с 4-летним интервалом: 1993 г. — гонококковая инфекция — ГИ (227,9 случая на 100 тыс. населения) [28] и в 1997 г. — сифилис (277,3 случая на 100 тыс. населения, выявлено 404 746 случаев) [42].

Частота коинфицирования ВИЧ – сифилис может варьировать в зависимости от заболеваемости каждой из инфекций в определенном регионе или группе пациентов, а также наличия факторов риска: особенности возбудителей, источники и пути передачи инфекции [18, 27]. Сосуществование патогенетически взаимосвязанных и взаимозависимых эпидемий разных инфекций, развивающихся

в обстановке, способствующей их распространению, описывается термином «синдемия», что можно наблюдать в отношении ВИЧ-инфекции и сифилиса [13, 194].

Особого внимания заслуживает увеличение числа случаев одновременного инфицирования сифилисом и ВИЧ [3, 26, 27, 46]. Удельный вес ВИЧ-инфекции среди больных сифилисом, по данным зарубежной литературы, составляет в среднем 15,7%. При этом он существенно варьирует — от 3% в общей популяции до 90% среди мужчин, имеющих секс с мужчинами [24, 52]. Раннее выявление и своевременное лечение этих социально-значимых заболеваний играют важную роль в противоэпидемических мероприятиях.

Одновременное наличие у больного ВИЧ инфекции и сифилиса представляет собой не просто комбинацию двух инфекционных заболеваний, а двух наиболее тяжелых инфекций, передающихся преимущественно половым путем, что может существенно изменять клиническую картину и течение обоих заболеваний [11]. Несмотря на значительный прогресс в изучении коинфекции ВИЧ/сифилис до сих пор дискуссионным остается вопрос о влиянии сифилиса на прогрессирование ВИЧ-инфекции.

Ряд исследователей считают, что пораженность ИППП среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), выше по сравнению с ВИЧ-негативными лицами [87]. Распространенность в 2000–2010 гг. ИППП у ЛЖВ в странах Африки, Азии, Австралии, Европе, Северной и Южной Америке составила 12,4% (трихомоноз — 18,8%, сифилис и гонорея — по 9,5%, хламидиоз — 5%) [152]. Обследование 49 пациентов при постановке на учет в связи с выявленной ВИЧ-инфекцией в Республике Татарстан выявило у 63% ИППП (гонорея и трихомоноз в 5% случаев, сифилис в 11%, хламидиоз в 55%) [31].

На примере обследования уязвимых групп населения (потребители инъекционных наркотиков и работники коммерческого секса) установлено, что вероятность наличия ВИЧ-инфекции выше у лиц, ранее перенесших сифилис, в 1,8 раза, трихомоноз — в 1,6 раза, гонореею — в 1,5 раза. При сочетании сифилис + трихомоноз — эффект аддитивный (в 2,8 раза) [39].

Невозможно точно определить распространенность коинфекции ВИЧ и сифилис, поскольку данные о коинфекции отсутствуют в регистрах уведомлений и исследований приобретенного сифилиса у пациентов с ВИЧ. Чтобы получить эту информацию, необходимо проанализировать базы данных, относящихся к каждому из заболеваний, используя номинальные данные, которых нет в открытом доступе [209].

Синдемия, вероятно, частично обусловлена тем фактом, что сифилисная инфекция может способствовать передаче и приобретению ВИЧ-инфекции [84, 128, 149]. По оценкам, риск заражения ВИЧ среди лиц с сифилисом увеличивается в 2-5 раз [91, 190, 225]. Во-первых, характер прогрессирующего истощения CD4 Т-клеток у лиц с ВИЧ-инфекцией снижает способность хозяина защищаться от патогенов [191]. Во-вторых, возможно, ВИЧ-инфекция является просто основой для участия в поведении, способствующем передаче сифилиса. С другой стороны, и сифилис может быть показателем продолжающегося сексуального рискованного поведения [223]. S.C. Kalichman et al. [153, 213] также подчеркивали, что нарушение целостности слизистых оболочек при сифилисе и других ИППП, могут способствовать заражению ВИЧ и вирусами гепатита. M.C. Voily et al. [82, 196] полагали, что язвенные болезни половых органов повышают риск передачи ВИЧ при однократном половом сношении без средств защиты в 50–300 раз. Восприимчивость к ВИЧ увеличивается за счет роста его концентрации в сперме и количества лимфоцитов в язве, являющихся мишенью для ВИЧ [186]. Сифилис у ВИЧ-инфицированных чаще наблюдается как смешанная инфекция – в 68% случаев он ассоциируется с двумя и более возбудителями ИППП [15].

В ходе математического моделирования H.W.Chesson и соавт. (1999) установили, что в США ежегодно происходит заражение ВИЧ-инфекцией 1000 человек (среди гетеросексуалистов) из-за наличия у них сифилиса [98]. Таким образом, наблюдаемое явление «эпидемиологического синергизма» в отношении сифилиса и ВИЧ-инфекции, приводит к формированию группы пациентов, являющейся более опасной с точки зрения распространения ВИЧ в мире [62].

Традиционные методы борьбы с сифилисом (а позже и ВИЧ) были разработаны для борьбы с сетевой передачей во всем мире. Местные учреждения здравоохранения отслеживают партнеров пациентов с сифилисом с 1930-х годов с целью лечения и профилактики [189]. Хотя эти методы полезны для предотвращения сетевой передачи, они имеют ограничения, поскольку все чаще отмечаются случайные или анонимные половые контакты с менее надежной информацией о местонахождении [178]. Также большую роль играет недоверие пациентов к государственным учреждениям, включая сотрудников здравоохранения, запрашивающим контактную информацию [146].

В течение 1980-х годов произошло снижение заболеваемости болезнями, передающимися половым путем инфекций, передающихся половым путем (ИППП), произошло во многих странах благодаря образования и изменения поведения в ответ на появление ВИЧ [210, 249]. Рост числа рискованных сексуальных практик и миграция способствовали росту заболеваемости ИППП с 2000 года [67]. Более того, достижения в области эпидемиологического надзора и методов выявления пациентов привели к увеличению числа зарегистрированных случаев.

В Турции проведено исследование, посвященное распространенности сифилиса среди ВИЧ-1 инфицированных, проведенное в государственной больнице в Стамбуле, в котором воздействие *T. pallidum* было определено у 12,9% пациентов с ВИЧ [70]. По данным широкомасштабного и долгосрочного мониторинга, основанного на всех региональных уровнях коинфекция сифилиса и ВИЧ в Турции, достигла 8%. Распространенность сифилиса среди ВИЧ-инфицированных лиц с установленным диагнозом составила в других странах мира (Мексика, Греция, Тегеран) от 5,2 до 25% [71, 172, 226]. Еще одно исследование ВИЧ-инфицированных МСМ в Турции в 2020 году показало, что общая распространенность составляет 28,7% [157].

В трех метааналитических систематических обзорах, проведенных в Китае Индии, изучающих факторы риска заражения ВИЧ, была обобщена связь между

сифилисом и ВИЧ: два из них были сосредоточены на группе MSM (один в 2011 году [164], а другой в 2015 году [125]), а в одном в Индии была проанализирована ситуация для каждого пола [69]. Результаты статьи показывают трехкратное увеличение риска заражения ВИЧ при исходном заражении сифилисом.

Рост заболеваемости ИППП и ВИЧ-инфекцией в Республике Таджикистан в последние десятилетия в значительной степени обусловлен распространением практики рискованного сексуального поведения, расширением миграционных процессов, наркомании и несовершенством профилактических программ. [58].

Доля больных ВИЧ-инфекцией среди всех вновь выявленных случаев ИППП в Свердловском регионе РФ составила $3,5 \pm 0,4\%$, min в 2011 г. — 2%, max в 2015 г. — 5,1%. За последние 5 лет (2014–2018) этот показатель достиг $4,5 \pm 0,3\%$ и превысил в 1,9 раза значения 2009–2013 гг. В 2014–2018 гг. каждый 22-й случай заболевания, передаваемого половым путем, в Свердловской области зарегистрирован у инфицированного ВИЧ, а доля больных ВИЧ-инфекцией в структуре ИППП региона по нозологическим формам составила в среднем: 5,9% — сифилис, 4,1% — гонококковая инфекция, 2,6% — трихомониаз, 0,4% — хламидийная инфекция, 8% — аногенитальная вирусная инфекция, 9,9% — аногенитальные бородавки [45].

В стационаре СПб ГБУЗ «ГорКВД» в период с 2006 по 2012 гг. получили лечение 7247 больных сифилисом. Удельный вес ВИЧ-инфекции у пациентов, получивших стационарное лечение по поводу сифилиса, за изучаемый период составил в среднем 5,22% (378 человек). При этом ВИЧ-инфекция была выявлена впервые во время госпитализации для лечения сифилиса у половины пациентов (49,4%). При оценке динамики распределения пациентов по возрасту за 6 лет отмечена тенденция к увеличению доли мужчин старше 30 лет, как в основной группе, так и в соответствии с формами отчетности [20]. Однако наблюдается тенденция к увеличению числа мужчин старшего возраста с коинфекцией сифилис и ВИЧ. Данная тенденция прослеживается, по данным литературы, в целом среди ВИЧ-инфицированных в последнее время [30, 44].

Е. Muldoon и F. Mulcahy [184] сообщили о крупной вспышке сифилиса в 2001 г. в Дублине (Ирландия). Средний возраст пациентов составил 35 лет и 22,5% из них были ВИЧ-инфицированными. Число новых случаев заболевания сифилисом снизилось с 2003 г., однако в последующие годы снова увеличилось. За 2007–2009 гг. было зарегистрировано 439 новых случаев заражения сифилисом, из них 412 (93,8%) – среди мужчин. Коинфекция ВИЧ и сифилис была выявлена в 28,7% наблюдений. В 63,2% случаев повторное заражение сифилисом произошло у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Данные эпидемиологического надзора в группе MSM показали увеличение сочетания ВИЧ и сифилиса. Уровень инфицирования, варьировал от 30% до 60% в зависимости от географического положения [93, 147, 243, 245, 249].

В Великобритании резкое увеличение числа зарегистрированных случаев сифилиса также в основном наблюдается среди ВИЧ-положительных мужчин-гомосексуалистов. Среди обратившихся в клинику, обслуживающую армию, всего за февраль 2008 г. выявлено 600 ВИЧ-положительных мужчин, у 33 из них (6%) был сифилис, у 12 (38%) – сифилитический гепатит [90].

Недавнее исследование, проведенное в Лиме, Перу, показало, что среди тех, кто был инфицирован ВИЧ, частота инфицирования бледной трепонемой составила 73,8% среди MSM и 55,6% среди трансгендерных женщин [143]. Цифры заболеваемости сифилисом составляют 27,6% и 54,5% для MSM и трансгендерных женщин, не инфицированных ВИЧ, соответственно. Эти показатели вызывают беспокойство, поскольку они могут свидетельствовать о более высокой распространенности сифилиса в этих ключевых группах населения в последние годы [143].

Кроме того, 1 исследование трансгендерной молодежи в Соединенных Штатах показало, что 55% трансгендерных женщин сообщили о диагнозе сифилиса. [198].

Из-за взаимного синергического взаимодействия между сифилисом и ВИЧ, растущую эпидемию среди MSM по-прежнему трудно контролировать. Причинами роста распространенности сифилиса среди ВИЧ-инфицированных

МСМ являются многочисленными половыми партнерами, неправильное и нерегулярное использование презервативов, поиск ВИЧ-инфицированных сексуальных партнеров в Интернете/приложениях для смартфонов, а также частое употребление психостимуляторов и препаратов, улучшающих сексуальную активность.

Распространенность сифилиса и ВИЧ-инфекции увеличивается с ростом числа сексуальных партнеров. Мужчины склонны иметь более рискованное отношение к половой жизни, чем женщины. Правильное использование латексного презерватива достаточно эффективно для защиты от ВИЧ, сифилиса и других венерических заболеваний [107]. Однако, количество пациентов, указывающих на регулярное использование презервативов, остается низким (в некоторых источниках описывается около 8%), а решение о регулярном использовании презервативов было принято в основном после инфицирования ВИЧ.

1.6 Профилактические мероприятия и факторы риска инфицирования ВИЧ-инфекцией и сифилисом

1.6.1 Доконтактная профилактика (PrEP) и постконтактная профилактика ИППП (STI-PEP)

Одним из подходов к профилактике ВИЧ является предконтактная профилактика (PrEP) с использованием антиретровирусного препарата, такого как тенофовир дизопроксилфумарат, до контакта с вирусом. [115] В исследовании, проведенном среди МСМ в Гуанси, Китай, 91,9% участников ответили, что они с готовностью использовали бы PrEP, если бы это было эффективно, безопасно и бесплатно [234] PrEP следует рассматривать для МСМ высокого риска. PrEP обеспечивает высокий уровень защиты от ВИЧ в сочетании с презервативами и другими профилактическими методами [246]. Хотя это очень дорогая и сложная программа [247].

Уилсон и др. обнаружили, что химиопрофилактика является приемлемым методом профилактики сифилиса для большой группы МСМ в Австралии, причем около 75% указали, что они, вероятно, будут использовать ее, если это уменьшит количество инфекций в гей-сообществе [238]. Молина и его коллеги исследовали постконтактную профилактику ИППП (STI-PEP) как возможную стратегию

борьбы с бактериальными ИППП в когорте из 232 ВИЧ-неинфицированных MSM [182]. Участники, которые были рандомизированы в группу STI-PrEP, были проинструктированы принимать 200 мг доксициклина в течение 72 часов после секса без презервативов и не более 600 мг в неделю, чтобы снизить риск развития устойчивости к доксициклину и побочных эффектов, связанных с приемом лекарств. Хотя это исследование проводилось среди ВИЧ-неинфицированных MSM, возможно, STI-PrEP против бактериальных ИППП следует рассмотреть и у ВИЧ-инфицированных MSM [155]. При использовании антибактериальных препаратов всегда следует учитывать риск устойчивости к противомикробным. Хотя хроническое применение любого антибиотика увеличивает избирательное давление, профилактика доксициклином уже используется и была признана безопасной при таких заболеваниях, как акне и малярия, с аналогичной дозировкой, введенной Молиной и коллегами для их исследования STI-PrEP с доксициклином [182, 217]. Существует некоторая обеспокоенность тем, что STI-PrEP для сифилиса и хламидиоза могут продуцировать устойчивые бактериальные организмы. Однако с момента введения тетрациклинов в начале 1950-х годов на сегодняшний день не было зарегистрировано ни одного случая заболевания людей устойчивым к доксициклину *T. pallidum* или *C. trachomatis*.

Официальное признание CDC об отсутствии риск заражения ВИЧ от человека с неопределяемой вирусной нагрузкой, в сочетании с более широким использованием PrEP являются двумя очень перспективными разработками в области профилактики ВИЧ. С другой стороны, эти сообщения могут способствовать увеличению рискованного сексуального поведения, которые способствуют передаче других ИППП. Сексуальные сети MSM, которые, возможно, ранее были разделены по ВИЧ-статусу, объединяются, так что показатели ИППП среди MSM будут становится однородными. Химиопрофилактика сифилиса, гонореи и хламидиоза у ВИЧ-инфицированных MSM высокого риска будет более приемлемой в качестве формы профилактики ИППП, так же как сегодня PrEP для ВИЧ-неинфицированных MSM.

Доконтактная профилактика (PrEP) реализована на высоком уровне среди MSM в США [100], тем не менее, лица, подверженные риску, не получают доступ к превентивной профилактике (PrEP), потому что в большинстве стран она не входит в государственный план бюджетного лекарственного обеспечения.

1.6.2 Антиретровирусная терапия как профилактика инфицирования ВИЧ-инфекцией и сифилисом

Бессимптомные ИППП вызывают особую озабоченность, поскольку при отсутствии лечения эти инфекции усугубляют риск инфицирования ВИЧ [183, 200, 239].

Распространение ВИЧ в половых путях хорошо документировано у мужчин и женщин с неопределяемой вирусной нагрузкой в плазме крови [109]. Исследования показывают, что число людей, живущих с ВИЧ и инфицированных ИППП, с годами увеличилось, поскольку улучшился доступ к антиретровирусной терапии (АРТ) [212]. Рост заболеваемости сифилисом наблюдался среди MSM, и ВИЧ-инфицированных MSM в частности, является предметом исследования. В статье Rekart с другими авторами [199] выдвинули гипотезу о том, что АРТ может изменять врожденные и приобретенные иммунные реакции таким образом, что это повышает восприимчивость к *Tr. pallidum*, и что эта повышенная восприимчивость может быть значительным фактором, способствующим росту заболеваемости сифилисом среди ВИЧ-положительных. Однако исследования, на которые ссылаются авторы, не учитывали рискованное сексуальное поведение, которое является одним из ключевых факторов риска в этой взаимосвязи [141, 188]. Антиретровирусная терапия уменьшила страх передачи ВИЧ как у ВИЧ-инфицированных, так и у неинфицированных, что привело к большему числу сексуальных партнеров и уменьшению использования презервативов. Эта гипотеза подтверждается ростом числа ИППП в эпоху после АРТ. Однако метаанализ Crepaz и др. не выявил статистически значимых различий в распространенности секса без презерватива среди ВИЧ-инфицированных MSM, получающих АРТ, по сравнению с теми, кто не принимает АРТ [106].

Кроме того, доказательства того, что АРТ снижает инфекционность у лиц, коинфицированных ВИЧ/ИППП, неоднозначны. Некоторые исследования показывают, что АРТ не ослабляет связь между ИППП и распространением ВИЧ [110]. Напротив, Sadiq и соавторы [207] обнаружили, что у мужчин с уретритом, которые не принимали АРТ, концентрация РНК ВИЧ в сперме увеличилась в пять раз по сравнению с мужчинами, получавшими АРТ. С другой стороны, лечение ИППП неоднократно демонстрировало снижение уровня РНК ВИЧ в половых путях. Wang и соавторы [232.] сообщили о снижении концентрации РНК ВИЧ в отделяемом влагалища у женщин в 3,2 раза после лечения вагинальных инфекций. Также было высказано предположение, что некоторые антиретровирусные препараты могут повышать восприимчивость к *T. pallidum* путем изменения врожденных и адаптивных иммунных реакций организма [199]. Однако Tuddenham и его коллеги оспорили эту идею, разъяснив несколько ограничений этой гипотезы, которая была основана только на клинических наблюдениях и теоретизированных биологических механизмах [227].

Модели, демонстрирующие потенциал АРТ для изменения траектории эпидемии ВИЧ, не учитывали влияние сопутствующих инфекций ИППП на инфекционность [83] и поэтому являются чрезмерно оптимистичными в своих прогнозах [81, 134, 237]. Кроме того, оценки воздействия лечения ИППП на передачу ВИЧ различаются при вагинальном и анальном половом акте, что позволяет предположить, что различное воздействие ИППП также повлияет на оценки инфекционности по пути передачи ВИЧ [72].

1.6.3 Другие бактериальные ИППП у ВИЧ-инфицированных MSM

Помимо *T. pallidum*, рост случаев инфицирования у MSM наблюдается и у двух других бактериальных ИППП — *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* — организмов, вызывающих хламидиоз и гонорею соответственно. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), с 2010 по 2015 год заболеваемость гонореей среди MSM более чем удвоилась с 1368,6 до 3434,7 случаев на 100 000 человек [92]. Уровень заболеваемости хламидиозом у мужчин

увеличился на 26,2% в период с 2012 по 2016 год, по сравнению с увеличением только на 2,9% у женщин [92]. Считается, что новые случаи среди MSM являются основными факторами этого роста за последние несколько лет. В 2016 году положительный результат урогенитальной инфекции был выше у ВИЧ-инфицированных MSM: 8,6% для хламидиоза и 14,0% для гонореи; по сравнению с 6,7% и 9,0% соответственно у ВИЧ-неинфицированных MSM [92]. Rieg et. al. сообщили о частоте повторного заражения ИППП в 20,8 случаев на 100 человеко-лет (95% ДИ 14,8-28,4 случая на 100 человеко-лет) среди группы из 212 новых ВИЧ-инфицированных MSM в течение одного года после создание первичной медико-санитарной помощи при ВИЧ [200].

Лица без признаков инфекции служат резервуарами для продолжающегося распространения инфекции, поскольку отсутствие симптомов не исключает возможности передачи. Кроме того, *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* могут быть локализованы в трех анатомических участках у мужчин: уретре, глотке и прямой кишке. По этим причинам бессимптомный скрининг на ИППП во всех анатомических участках, которые могли быть подвержены инфекции, своевременное лечение и лечение партнера являются столпами борьбы с ИППП, особенно у MSM, независимо от статуса ВИЧ-инфекции [94].

Эта статистика свидетельствует о том, что недавно диагностированный ВИЧ не препятствует продолжению рискованного сексуального поведения.

1.6.4 Количество сексуальных партнеров как фактор, влияющий на риск инфицирования ВИЧ-инфекцией и сифилисом

ВИЧ-инфицированные MSM прибегают и к таким формам компенсации риска, таким как «серосортировка» (т.е. сексуальными партнерами являются исключительно ВИЧ-инфицированные мужчины) или стратегическое позиционирование, при котором у серодискордантных партнеров ВИЧ-инфицированный человек берет на себя роль восприимчивого партнера («пассивного») во время анального секса, в отличие от роли активного партнера, который с большей вероятностью передаст ВИЧ. Однако метаанализ рискованного

поведения показал, что вероятность сообщения о сексе без презервативов на самом деле была ниже среди ВИЧ-инфицированных лиц, получавших АРТ, по сравнению с теми, кто не получал лечения (ОШ = 0,73, 95% ДИ 0,64-0,64, $p < 0,001$) [117].

Рост числа случаев ВИЧ-инфекции может быть вызван увеличением числа случаев рискованного поведения и более широким использованием Интернета для поиска партнеров [138, 195].

Кроме того, исследование, проведенное среди MSM в Шэньчжэне, показало, что распространенность ВИЧ и сифилис число случаев заражения среди MSM с одним партнером за последние 6 месяцев меньше, чем среди MSM с несколькими партнерами [86]. Одинокие, разведенные или овдовевшие MSM имеют более высокий риск заражения ВИЧ. Это не согласуется с предыдущими исследованиями, в которых состоящие в браке MSM имеют больше шансов заразиться ВИЧ [166].

Возрастает актуальность частных секс-вечеринок, представляют собой новую среду риска заражения ВИЧ среди мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами [179].

Доля мужчин-бисексуалов, имеющих половые контакты с обоими полами, служит потенциальным связующим звеном в распространении ВИЧ, и сифилис от MSM высокого риска до их партнерш, а оттуда и до населения в целом.

1.6.5 Профилактика заражения ВИЧ-инфекцией и сифилисом

В связи с увеличением масштабов распространения сифилиса и ВИЧ-инфекции следует уделять пристальное внимание скринингу лиц, подвергающихся риску заражения сифилисом и ВИЧ, а также внедрению эффективных профилактических и противоэпидемических мер, активизации санитарного просвещения по вопросам венерических заболеваний и ВИЧ-инфекции, пропаганде безопасного секса [50].

Из-за высоких темпов развития эпидемии коинфекции ранняя диагностика ВИЧ-инфицированных пациентов при ИППП, в частности, при сифилисе может улучшить профилактические и противоэпидемические меры как для уменьшения

заболеваемости сифилиса, так и риска передачи ВИЧ-инфекции, что позволит повысить раннюю диагностику ВИЧ-инфекции.

Спорадические модели сексуального поведения требуют более широкого определения пациентов для скрининга на ИППП. Клинические визиты для мониторинга вирусной нагрузки плазмы крови в ответ на лечение ВИЧ дают возможность для частого рутинного скрининга на ИППП. Хотя рекомендации по лечению регулярно пересматриваются, стандартом лечения является регулярный мониторинг вирусной нагрузки у людей, получающих АРТ, каждые 3-4 месяца, чтобы выявить рецидив вируса до появления лекарственной устойчивости [231]. Поэтому все пациенты, получающие АРТ для профилактики ВИЧ, должны проходить рутинный скрининг на ИППП в те же сроки мониторинга, каждые 3-4 месяца.

Однако, учитывая, что пациенты со стабильным количеством CD4 Т-клеток и неопределяемой вирусной нагрузкой могут посещать врача на ВИЧ только каждые 6 месяцев, полугодового скрининга недостаточно для пациентов, которые должны проходить тестирование так часто, как каждые 3 месяца [229].

Кроме того, пациенты, получающие лечение от ВИЧ в целях профилактики, должны проходить повторные консультации для устранения ошибочных представлений об инфекционности. Убеждения о компенсации риска являются распространенными в ответ на подавление вируса, и с ними необходимо бороться, чтобы избежать увеличения рискованного поведения [120]. Пациентам также следует регулярно предлагать презервативы при получении лечения от ВИЧ для профилактики. Поэтому клинические рекомендации следует усовершенствовать, чтобы рекомендовать частый и регулярный скрининг на ИППП в контексте использования лечения ВИЧ для профилактики [36].

Клиническими рекомендациями «ВИЧ-инфекция у взрослых» предусмотрен комплекс мер для своевременного выявления ИППП у больных ВИЧ-инфекцией. При установлении диагноза ВИЧ-инфекции и во время последующих посещений — полный осмотр врачом-инфекционистом кожного покрова (включая аногенитальную область) и слизистых оболочек, проведение исследования на

сифилис при постановке на учет (с указанием обратиться за уточнением диагноза при получении положительных результатов исследования в соответствующее ЛПУ, оказывающее специализированную медицинскую помощь, и лечением там же в случае его установления) и далее каждые 12 мес [17].

Врачам-инфекционистам во время диспансерных приемов пациентов необходимо уделять особое внимание вопросам третичной профилактики. Своевременная диагностика и лечение заболеваний, передаваемых половым путем, у ВИЧ-позитивных больных — одна из мер по противодействию распространения ВИЧ [40].

Таким образом, на основании выше изложенного обзора литературы проблема ВИЧ-инфекции и сифилиса является актуальной в настоящее время. Эти инфекции взаимно влияют на их течение, определяют эпидемиологические особенности эпидемии ВИЧ-инфекции. Остаются до конца не выясненными социально-эпидемиологические аспекты сочетанной инфекции ВИЧ и сифилис, клинические, иммунологические показатели по ВИЧ-инфекции среди коинфицированных пациентов, клинические и лабораторные особенности течения сифилиса, а также нет четкого алгоритма ведения пациентов с данными патологиями в сочетании.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

Настоящее исследование было выполнено в период с 2016 по 2021 гг. на кафедре социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии и на кафедре дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ с использованием клинических, эпидемиологических и лабораторных баз Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (СПб Центр СПИД, главный врач — к.м.н. Т.Н. Виноградова) и одного из его филиалов - отделения инфекционных заболеваний поликлиник Фрунзенского района Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 109» (СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 109», главный врач — Е. А. Мелихов).

2.1.1 Общая характеристика клинического материала

В период с 2016 по 2021 год был проведен ретроспективно-проспективный анализ 585 карт пациентов мужского пола с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции и состоящих на учете в Санкт-Петербургском Центре СПИД методом случайной выборки. Пациенты были разделены на группы согласно задачам исследования. Из 585 человек была выделена основная группа пациентов, в которую было включено 284 ВИЧ-инфицированных пациентов с коинфекцией сифилиса. Группу сравнения составили 301 человек с диагнозом ВИЧ-инфекция и отсутствием сифилиса.

Таблица 2.1. Количество пациентов в группах.

	Количество
Пациенты с моноинфекцией ВИЧ	301
Пациенты с коинфекцией ВИЧ + сифилис	284

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие ВИЧ-инфекции, доказанное подтверждающим методом иммунного блотинга в иммунологической лаборатории ЦСПИД;
- 2) диагноз сифилиса, подтвержденный клинически и/или лабораторно;
- 3) пациенты мужского пола;
- 4) возраст пациентов от 18 лет и старше;
- 5) диспансерное наблюдение в ЦСПИД с высокой приверженностью.

Критериями исключения из исследования:

- 1) отсутствие данных за ВИЧ-инфекцию;
- 2) неподтвержденное наличие сифилиса для пациентов группы коинфекции;
- 3) детский возраст от 0 до 17 лет включительно;
- 4) пациенты женского пола;
- 5) отсутствие клинико-лабораторных данных о течении ВИЧ-инфекции и/или сифилиса.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту. Средний возраст составил $37,4 \pm 11,4$ (min 19 лет - max 81 лет).

В работе проводилась оценка социально-эпидемиологических, и демографических показателей мужчин.

Интерес представляли показатели:

1. Уровень образования мужчин.
2. Трудовая занятость.
3. Брачно-семейные отношения.

Внимание уделялось также социально-эпидемиологическим факторам пациентов:

1. Наркопотребление.
2. Алкогольная зависимость.
3. Анамнестическое пребывания в учреждениях Федеральной службы наказаний.
4. Причины обследования пациентов на ВИЧ-инфекцию.

5. Обнаружения источника заражения ВИЧ-инфекцией.
6. Путь передачи ВИЧ-инфекции.

У пациентов группы с коинфекцией ВИЧ и сифилис исследованы причины, при которых обнаружен сифилис.

С целью оценки рискованности сексуального поведения включены показатели:

1. Сексуальные предпочтения мужчин.
2. Регулярность использование барьерных методов контрацепции.
3. Наличие множественных половых контактов.
4. Данные по половому партнеру (ВИЧ-положительный или ВИЧ-отрицательный).

Проведен глубокий клинико-лабораторный анализ мужчин в группах:

1. Оценены стадии ВИЧ-инфекции, согласно Российской классификации ВИЧ-инфекции, 2006г.
2. Клинические формы сифилиса.
3. Сопутствующая соматическая патология у пациентов исследуемых групп:
 - сердечно-сосудистая система;
 - мочеполовая система;
 - дыхательная система;
 - пищеварительная система;
 - кроветворная система;
 - эндокринная система;
 - опорно-двигательная система;
 - кожа и придатки, ИППП в анамнезе (кроме сифилиса);
 - астенический синдром;
 - онкологические заболевания;
 - нервная система.
4. Оппортунистические инфекции:
 - рецидивирующие инфекции вируса простого герпеса 1 и 2 типа;
 - опоясывающий герпес;

- хронические вирусные гепатиты В и С;
- туберкулез;
- МАК-инфекция;
- токсоплазмоз головного мозга;
- пневмоцистная пневмония;
- криптококковый менингоэнцефалит;
- прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия;
- ВИЧ-энцефалит;
- цитомегаловирусная инфекция;
- лимфома;
- Саркома Капоши;
- микоз пищевода;
- кандидоз слизистых оболочек полости рта;
- инфекции кожи (микозы, вирусные аногенитальные бородавки).

5. Лабораторные показатели:

- динамика уровня вирусной нагрузки на старте АРТ у пациентов с моноинфекцией ВИЧ, через 3 месяца, через 6 месяцев приема АРТ, через 12 месяцев приема АРТ;
- динамика уровня вирусной нагрузки на момент выявления сифилиса, через 3 месяца, через 6 месяцев, через 12 месяцев после лечения сифилиса;
- динамика показателей иммунограммы (уровня СД 4 лимфоцитов) на старте АРТ у пациентов с моноинфекцией ВИЧ, через 3 месяца, через 6 месяцев, через 12 месяцев приема АРТ;
- динамика показателей иммунограммы (уровня СД 4 лимфоцитов) на момент выявления сифилиса, через 3 месяца, через 6 месяцев, через 12 месяцев после лечения сифилиса.
- в группе коинфекции оценивалась микрореакция преципитации количественно, иммуноферментный анализ на IgG и суммарные показатели IgM+G количественно через 1, 3, 6, 12 месяцев после терапии сифилиса;

6. В исследовании уделялось внимание отсутствию или наличию антиретровирусной терапии:

- на момент сбора данных;
- наличие или отсутствие АРТ на момент выявления сифилиса у пациентов из группы коинфекции;
- клиническое течение обеих инфекций на фоне первоначального лечения сифилиса до старта АРВТ и, наоборот, назначение АРТ с последующим лечением сифилиса;
- анализ схем АРТ у пациентов обеих групп

В исследования были включены пациенты со сроком инфицирования от краткосрочного, менее одного года (диагноз ВИЧ-инфекция впервые установлен в 2021 году), до более длительного, 10 лет и старше (диагноз ВИЧ-инфекции с 1996 года). Проводилась оценка длительности заболевания сифилисом в основной группе до начала лечения:

- менее 6 месяцев
- 6-12 месяцев;
- 12-18 месяцев;
- 18-24 месяцев;
- более 24 месяцев;
- не установлена.

Также были проанализированы карты пациентов с одновременным заражением ВИЧ-инфекцией и сифилисом, производили оценку клинических проявлений и лабораторных показателей. Активно изучались особенности течения сифилиса на фоне острой стадии ВИЧ-инфекции.

Изучались клинико-лабораторные показатели пациентов с ВИЧ-инфекцией в динамике до и после проведенного лечения сифилиса. С целью сравнительного анализа всем пациентам основной группы выполнялись лабораторные анализы ПЦР РНК ВИЧ количественно и уровень CD4 лимфоцитов, а также. Сравнивались данные показатели в зависимости от первичной методики лечения сифилиса.

Терапия сифилиса проводилась согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных сифилисом РОДВК редакции 2015, 2020 годов:

- пролонгированные формы (бициллин, экстенциллин, ретарпен);
- средней длительности (бензилпенициллина новокаиновая соль);
- водорастворимые формы (бензилпенициллина натриевая соль);
- цефтриаксон;
- полусинтетические пенициллины;
- сочетание нескольких препаратов;
- макролиды;
- методика неизвестна (самолечение, частные центры).

На основании полученных результатов делались выводы о влиянии сифилиса на ВИЧ-инфекцию.

2.2. Методы исследования

Для решения поставленных задач использовались следующие методы исследования:

2.2.1 Клинико-anamnestический метод

Анализ анамнестических данных проводился на основании информации из медицинских карт ВИЧ-инфицированных. Собраны данные о:

- социально-демографическом статусе (возраст, образование, трудовая занятость, семейное положение);
- эпидемиологическом статусе (условия обнаружения и постановки диагноза ВИЧ-инфекции и сифилис, сроки установления диагноза ВИЧ и сифилиса, путь инфицирования ВИЧ-инфекции и сифилиса, употребление психоактивных веществ в анамнезе или в настоящее время, анамнез пребывания в учреждениях ФСИН);
- анамнезе заболевания (клинические стадии ВИЧ-инфекции, формы сифилиса, сопутствующая патология и оппортунистические заболевания, хронические вирусные гепатиты В и С, длительность инфицирования ВИЧ,

сифилисом, схема антиретровирусной терапии, методы лечения сифилиса, приверженность к диспансерному наблюдению и приему АРТ).

2.2.2 Обследование ВИЧ-инфицированных

Пациентов с ВИЧ-инфекцией и сифилисом обследовали с помощью клинических и лабораторных методов. Мужчины были осмотрены инфекционистами, а также основная масса исследуемых посетила врачами узких специальностей: дерматовенеролога, терапевта, психолога, психиатр-нарколога, офтальмолога, невролога, эндокринолога.

2.2.2.1 Клиническое обследование ВИЧ-инфицированных

Определение стадий ВИЧ-инфекции было основано на Российской классификации ВИЧ-инфекции, утвержденной Приказом Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 года № 166.

Клинически стадии ВИЧ-инфекции выставлялись, учитывая Российскую классификацию ВИЧ-инфекции В.И. Покровского, 2006 г., при наличии и степени выраженности вторичных заболеваний.

- Стадия инкубации (стадия 1).
- Стадия первичных проявлений (стадия 2). Выделяют несколько форм - стадия первичных проявлений (варианты течения): (А) бессимптомная, (Б) острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний, (В) острая ВИЧ-инфекция со вторичными заболеваниями.

- Субклиническая стадия (стадия 3).

- Стадия вторичных заболеваний (стадия 4):

А – потеря массы тела менее 10%; поверхностные грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; опоясывающий герпес.

Фазы: прогрессирование или ремиссия (спонтанное, после ранее проводимой противовирусной терапии, на фоне противовирусной терапии).

Б – прогрессирующая потеря массы тела более 10%; диарея или лихорадка более 1 месяца; волосистая лейкоплакия; туберкулез легких; повторные или

стойкие вирусные, бактериальные, грибковые инфекции внутренних органов; повторный и диссеминированный опоясывающий лишай; локализованная саркома Капоши.

Фазы: прогрессирование или ремиссия (спонтанное, после ранее проводимой противовирусной терапии, на фоне противовирусной терапии)

В – кахексия; генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные и паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, бронхов, легких, внелегочной туберкулез; атипичные микобактериозы; диссеминированная саркома Капоши; поражения центральной нервной системы различной этиологии.

Фазы: прогрессирование или ремиссия (спонтанное, после ранее проводимой противовирусной терапии, на фоне противовирусной терапии)

- Терминальная стадия (стадия 5).

2.2.2.2 Лабораторное обследование ВИЧ-инфицированных

- Качественное и количественное вирусологическое исследование крови. Для количественной ПЦР использовали систему «Abbot m 2000 rt». Этапы исследования включали отбор плазмы, выделение РНК ВИЧ, обратную транскрипцию ПЦР и детекцию ПЦР-продуктов ферментно-гибридизационным методом и реал-тайм ПЦР. Количественная оценка РНК ВИЧ проводилась с использованием автоматизированного комплекса Abbott m2000 Real Time System методом полимеразной цепной реакцией на обратную транскриптазу (RT-PCR) *in vitro* для определения уровня РНК ВИЧ-1 в диапазоне 20–10 млн копий/мл. Исследование проводилось с использованием тест-систем AbbottRealTime HIV-1. Сбор образцов крови проводили в стерильные пробирки, содержащие калиевую соль ЭДТА (сиреневая крышка, Becton-Dickinson#6454 или подобная). Определение РНК ВИЧ в крови проводили *ex tempore* в течение 6 часов после забора крови при хранении образцов при температуре 15–30 °С.
- Исследование количества CD4-лимфоцитов.

Иммунологическое обследование включало определение количественных показателей клеточного иммунитета: Т-хелперов/индукторов (CD4). В качестве материала исследований использовали сыворотку крови пациентов, полученную стандартным методом. Исследования осуществляли с использованием моноклональных антител фирмы Berhing в лимфоцитотоксическом тесте (NIH USA).

- Клинический анализ крови.

Клинический анализ крови выполнялся всем ВИЧ-инфицированным пациентам и включал определение количества эритроцитов, лейкоцитов с формулой, тромбоцитов, гематокрита. Исследование выполняли на автоматизированных анализаторах Cell DXN 3700 и SYSMEX 400T.

- Серологическое исследование крови на наличие хронических вирусных гепатитов В и С

Проводили определение следующих маркеров вирусных гепатитов В и С: HBsAg, HBcAg, HBcorAB, HBcAB, HBsAB, HCVAB. Исследования выполняли методом иммунохемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе Architect I2000. Диагноз гепатитов В и С подтверждался качественным ПЦР.

2.2.3 Методы диагностики сифилиса

Диагноз сифилиса устанавливался в соответствии с правилами общеклинического и дерматологического осмотра пациентов, которое включало: оценка кожных покровов туловища, конечностей, волосистой части головы и видимых слизистых оболочек (ротоглотки, аногенитальной области), пальпации лимфатических узлов, и результатов лабораторных методов исследования.

Лабораторное исследование сыворотки крови проводилось в лаборатории ЦСПИД, с использованием лабораторных наборов для серологических тестов: нетрепонемных - МРП («Сифилис-АгКЛ-МРП», производства ЗАО «ЭКОлаб», Россия) и трепонемных - ИФА (с наборами «РекомбиБест анти-паллидум — суммарные антитела», производства ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Постановка и

интерпретация результатов серологических тестов проводилась согласно рекомендациям и инструкциям, прилагаемым к лабораторным наборам, а также в соответствии с Приказом Минздрава РФ № 87 от 26.03.2001 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса».

При подтверждении диагноза сифилис дерматологом ЦСПИД, пациент направлялся в специализированные венерологические стационары города Санкт-Петербурга для углубленного дообследования с целью исключения висцерального поражения и получения специфического лечения.

С целью подтверждения или опровержения специфического поражения систем органов пациенты осматривались специалистами: терапевт, кардиолог, офтальмолог, отоларинголог, невролог, выполнялись инструментальные исследования: УЗИ органов брюшной полости и почек, ЭХО-КГ сердца, ЭКГ— в соответствии с приказом Минздрава РФ от 25.07.2003 № 327 «Об утверждении протокола ведения больных с сифилисом».

Исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) с постановкой неспецифических и специфических реакций на сифилис проводили в соответствии с указаниями инструкции фирм-производителей лабораторных наборов. Для интерпретации полученных результатов исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) применялись критерии, указанные в Федеральных клинических рекомендациях по ведению больных сифилисом РОДВК редакции 2015, 2020 гг. Нормальными показателями клинических методов исследования СМЖ считали: количество форменных элементов (цитоз) до 5–8 клеток в мм³, количество белка до 0,46 г/л (Приказ № 291 МЗ РФ «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем» от 30.07.2001). Диагноз НС ставился при положительном результате неспецифических трепонемных тестов с ЦСЖ, а также при отрицательном результате нетрепонемных тестов, положительном результате трепонемных тестов с ЦСЖ, наличие плеоцитоза более 5 клеток в 1 мм³ ликвора и/или повышении уровня белка (более 0,45 г/л).

Исследование СМЖ с помощью иммунологических тестов проводилось с использованием следующих диагностикумов. МРП: «Сифилис-АгКЛ-МРП»,

производства ЗАО «ЭКОлаб», Россия; РПГА: «Люис РПГА тест», производства ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия; ИФА: набор реагентов «РекомбиБест антипаллидум — суммарные антитела», производства ЗАО «Вектор-Бест», Россия; РИФц: «ЛюмиБест антипаллидум», ЗАО «Вектор-Бест», Россия.

Постановка и учет результатов регламентированных иммунологических методов исследования СМЖ: РИФц, ИФА проводились в соответствии с Приказом Минздрава РФ № 87 от 26.03.2001 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса». Диагноз манифестного нейросифилиса устанавливался на основании комбинации положительных результатов серологических тестов в крови и изменений в СМЖ и клинической неврологической симптоматики; диагноз скрытого нейросифилиса (асимптомного менингита) — на основании патологических результатов ликворологического обследования в сочетании с положительными серологическими реакциями.

2.2.4 Метод оценки результатов и статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных результатов, с применением методов описательной и аналитической статистики, производилась с использованием пакета статистических программ SPSS 22.0. За критический уровень значимости принимался $p = 0,05$. Распределение количественных данных определялось с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Так как распределение отличалось от нормального, то для описания центральной тенденции использовалось значение медианы (Me), а в качестве мер рассеяния использовались значения верхнего и нижнего квартилей (25-й квартиль и 75-й квартиль). Для оценки количественных данных использовались непараметрические методы статистики для двух независимых выборок, а именно критерий Манна–Уитни. Для оценки качественных данных использовался критерий χ^2 Пирсона. Работа выполнена с соблюдением требований национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ 52379-2005.

ГЛАВА 3 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНО- ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С СИФИЛИСОМ

Проведен динамический анализ социально-эпидемиологических и демографических показателей 585 ВИЧ-инфицированных мужчин, состоящих на учете в Санкт-Петербургском Центре СПИД в 2016-2021 годах.

3.1 Социально-демографические особенности пациентов

При оценке возрастных показателей, установлено, что средний возраст пациентов в обеих группах составил $37,4 \pm 11,4$ лет, мужчины в группе коинфекции ВИЧ и сифилис достоверно моложе: $35,5 \pm 10,0$ лет (min 19 лет - max 71 лет) по сравнению с моноинфекцией ВИЧ, средний возраст составил $39,2 \pm 10,7$ (min 20 лет - max 81 лет), $p < 0,001$. Анализ представлен в таблице № 3.1.1.

Табл. 3.1.1 – Характеристика пациентов по возрасту

Группа	Общее количество	Среднее значение (M)	Стандартное отклонение (SD)	Min÷Max	Медиана (25й квартиль; 75й квартиль)
Все пациенты	585	37,4	11,4	19÷81	36 (32; 46)
Пациенты с моноинфекцией ВИЧ (n=301)	301	39,2	10,7	20÷81	37 (28; 71)
Пациенты с коинфекцией ВИЧ +	284	35,5	10,0	19÷71	34 (28; 71)

сифилис, (n=284)					
---------------------	--	--	--	--	--

В основной группе 124 (43,8%) мужчины имели высшее образование, что оказалось в два раза чаще, чем в группе сравнения – 71 (23,6%) мужчина. Средне-специальное образование, наоборот, в группе моноинфекции ВИЧ имели большее количество исследуемых – 136 (45,2%), чем в группе коинфекции – 67 (23,6%) пациентов. Только начальным образованием обладали исключительно мужчины группы сравнения – 87 (28,9%). Данные представлены в таблице 3.1.2.

Табл. 3.1.2 – Уровень образования в исследуемых группах

Показатель	Пациенты с моноинфекцией ВИЧ, (n=301), абс. значение (%)	Пациенты с коинфекцией ВИЧ + сифилис, (n=284), абс. значение (%)	p
Высшее образование, абс. значение (%)	71 (23,6)	124 (43,8)	< 0,001
Неоконченное высшее образование, абс. значение (%)	7 (2,3)	21 (7,4)	< 0,005
Средне-специальное образование, абс. значение (%)	136 (45,2)	67 (23,7)	< 0,001

Среднее техническое образование, абс. значение (%)	0 (0,0)	15 (5,3)	< 0,001
Среднее образование, абс. значение (%)	0 (0,0)	50 (17,7)	< 0,001
Неполное среднее образование, абс. значение (%)	0 (0,0)	6 (2,1)	< 0,01
Начальное образование, абс. значение (%)	87 (28,9)	0 (0,0)	< 0,001

Полную трудовую неделю работают основное количество пациентов обеих групп: 191 (68,5%) мужчина с коинфекцией и 181 (60,1%) мужчина группы сравнения, ($p < 0,05$). Неполный рабочий день (менее 30 часов в неделю) имеют в два раза чаще пациенты группы с моноинфекцией: 50 (16,6%) по сравнению с 24 (8,6%) мужчинами из основной группы. Пациенты с коинфекцией ВИЧ + сифилис достоверно чаще имели нерегулярную трудовую занятость – 18 (6,3%), чем пациенты второй группы – 9 (3,0%). По показателю безработицы в группах были незначительные различия: 45 (16,1%) мужчин основной группы и 58 (19,3%) мужчин группы сравнения, ($p < 0,05$). Данные представлены в таблице 3.1.3.

Табл. 3.1.3 – Трудовая занятость в исследуемых группах

Показатель	Пациенты с моноинфекцией ВИЧ (n=301), абс.значение (%)	Пациенты с коинфекцией ВИЧ + сифилис, n=284), абс.значение (%)	p
-------------------	---	---	----------

Полная трудовая занятость, абс. значение (%)	181 (60,1)	191 (68,5)	< 0,05
Неполный рабочий день, менее 30 ч в нед, абс. значение (%)	50 (16,6)	24 (8,6)	< 0,05
Нерегулярная занятость абс. значение (%)	9(3,0)	18 (6,3)	< 0,05
Не работает, абс. значение (%)	58 (19,3)	45 (16,1)	< 0,05
Пенсионер, абс. значение (%)	3 (1,00)	6 (2,2)	0,274

При анализе брачно-семейных отношений выявлено, что мужчины с моноинфекцией ВИЧ достоверно чаще вступали в брак – 113 (37,5%), чем мужчины с коинфекцией – 24 (8,5%). Холостыми в значительном количестве случаев были мужчины из основной группы - 208 (73,1%) человек в отличие от 97 (32,2%) мужчин из группы сравнения. Состоят в браке, но проживают отдельно 34 (11,3%) мужчины группы сравнения и 6 (2,1%) мужчин основной группы. В гражданском браке в 2 раза чаще состояли мужчины с моноинфекцией – 38 (12,6%), в сравнении с коинфицированными – 16 (5,6%). В бракоразводные процессы достоверно чаще вступали мужчины с коинфекцией – 28 (9,9%), чем мужчины, инфицированные только ВИЧ – 16 (5,3%). Вдовцами являлись 3 (1,0%) мужчины группы сравнения и 1 (0,4%) мужчины с коинфекцией, $p=0,345$. Данные наглядно представлены в таблице 3.1.4.

Табл. 3.1.4 – Брачно-семейные отношения в исследуемых группах

Показатель	Пациенты с моноинфекцией ВИЧ, (n=301), абс.значение (%)	Пациенты с коинфекцией ВИЧ + сифилис, n=284), абс.значение (%)	p
Женаты, абс. значение (%)	113 (37,5)	24 (8,5)	< 0,001
Холост, абс. значение (%)	97 (32,2)	208 (73,1)	< 0,001
Гражданский брак, сожителство, абс. значение (%)	38 (12,6)	16 (5,6)	< 0,001
Женат, но проживает отдельно, абс. значение (%)	34 (11,3)	6 (2,1)	< 0,001
Разведен, абс. значение (%)	16 (5,3)	28 (9,9)	< 0,001
Вдовец, абс. значение (%)	3 (1,0)	1 (0,4)	0,345
Нет данных, абс. значение (%)	0 (0,0)	1 (0,4)	0,303

3.2 Эпидемиологическая характеристика пациентов

Наркопотребителями в анамнезе являлся каждый второй представитель группы моноинфекции ВИЧ – 148 (49,2%) и каждый пятый представитель группы коинфекции – 64 (22,5%). Активными наркопотребителями достоверно чаще были

мужчины группы сравнения – 113 (37,9%), чем мужчины основной группы – 52 (18,3%). В основной группе среди мужчин, употребляющих психоактивные вещества (ПАВ), 28 (34,8%) предпочитали неинъекционные формы и 36 (56,3%) употребляли инъекционные формы. В ходе исследования достоверных различий в группах по злоупотреблению алкоголем не получено: 25 (8,8%) мужчин основной группы и 32 (10,6%) мужчины группы сравнения, $p=0,228$. Зато регулярное употребление значимо чаще отмечалось у коинфицированных пациентов – 178 (62,7%) мужчин, по сравнению с моноинфицированными – 114 (37,9%). Редкое употребление алкоголя отметили половина мужчин группы сравнения – 152 (50,2%) и 80 (28,2%) мужчин из основной группы. Лицами, анамнестически находившихся в условиях учреждений Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН России), в основной группе явились 52 (17,3%) мужчины, по сравнению с 22 (7,7%) мужчинами из основной группы, $p<0,001$. Результаты исследований наглядно представлены в таблице 3.2.1.

Табл. 3.2.1 – Социально-эпидемиологические факторы в исследуемых группах

Показатель	Пациенты с моноинфекцией ВИЧ, (n=301), абс.значение (%)	Пациенты с коинфекцией ВИЧ + сифилис, (n=284), абс.значение (%)	p
Наркопотребители в анамнезе, абс. значение (%)	148 (49,2)	64 (22,5)	< 0,001
Активные наркопотребители во время приема АРТ, абс. значение (%)	113 (37,5)	52 (18,3)	< 0,001

Регулярное употребление алкоголя, абс. значение (%)	114 (37,9)	178 (62,7)	< 0,001
Редкое употребление алкоголя, абс. значение (%)	152 (50,5)	80 (28,2)	< 0,001
Злоупотребление алкоголем, абс. значение (%)	32 (10,6)	25 (8,8)	0,228
Анамнестически представители ФСИН России, абс. значение (%)	52 (17,3)	22 (7,7)	< 0,001

Диагноз ВИЧ-инфекции установлен у пациентов группы сравнения при самообращении у 60 (19,9%) человек, что достоверно реже, чем в основной группе – 182 (64,1%), $p < 0,001$. ВИЧ-инфекция при плановом обследовании выявлена у 71 (23,6%) человека из группы моноинфекции и у 46 (16,2%) пациента группы коинфекции. Пациентам из группы сравнения достоверно чаще диагностировали ВИЧ по клиническим показаниям – 109 (36,2%), чем у коинфицированных – 4 (1,4%). Обследовались по контакту с лицами с риском передачи ВИЧ 27 (9,0%) мужчин из группы моноинфекции и 48 (16,9%) мужчин из группы коинфекции. Диагноз ВИЧ-инфекции установлен среди лиц, находившихся в учреждениях ФСИН России, только у представителей из контрольной группы – 13 (4,3%). Аналогичные данные прослеживаются при обнаружении ВИЧ-инфекции у лиц, употребляющих инъекционные наркотики – 15 (5,3%).

Табл. 3.2.2 – Причины обследования пациентов на ВИЧ-инфекцию в исследуемых группах

Показатель	Пациенты с моноинфекцией ВИЧ, (n=301), абс.значение (%)	Пациенты с коинфекцией ВИЧ + сифилис, n=284), абс.значение (%)	p
Диагноз ВИЧ-инфекции установлен при самообращении, абс. значение (%)	60 (19,9)	182 (64,1)	< 0,001
Диагноз ВИЧ-инфекции установлен при плановом обследовании, абс. значение (%)	71 (23,6)	46 (16,2)	< 0,001
Диагноз ВИЧ-инфекции установлен по клиническим показаниям, абс. значение (%)	109 (36,2)	4 (1,4)	< 0,001
Диагноз ВИЧ – инфекции установлен при обследовании по	27 (9,0)	48 (16,9)	< 0,001

контакту с лицом подозрительным/ инфицированным, абс. значение (%)			
Диагноз ВИЧ – инфекции установлен у лиц, ФСИН, абс. значение (%)	13 (4,3)	0 (0,0)	< 0,001
Диагноз ВИЧ – инфекции установлен у лиц, употребляющих ПАВ, абс. значение (%)	15 (5,0)	4 (1,4)	< 0,001
Диагноз ВИЧ – инфекции установлен при госпитализация в инфекционный стационар, абс. значение (%)	6 (2,0)	0 (0,0)	0,017

Половой путь передачи ВИЧ-инфекции преобладал в обеих группах исследования, но среди коинфицированных пациентов установлен достоверно чаще – 259 (91,2%), чем в группе с моноинфекцией – 174 (57,8%), $p < 0,001$. Парентеральный путь передачи ВИЧ-инфекции выявлен у 127 (42,2%) мужчин группы сравнения, и в достоверном проценте случаев преобладал над представителями основной группы – 25 (8,8%) мужчин, $p < 0,001$. Источник ВИЧ-инфекции установлен у небольшого числа пациентов в обеих группах: у 36 (12,0%)

мужчин с моноинфекцией и у 24 (8,5%) мужчин с коинфекцией, $p>0,05$. Данные представлены на рисунке 3.6.

У пациентов основной группы диагноз сифилис установлен при самостоятельном обращении у 97 (34,2%) человек, при плановом обследовании у 154 (54,2%) человек, по контакту с больным сифилисом у 19 (6,7%) человека. Также были пациенты, пролеченные в кожно-венерологическом диспансере СПб с диагнозом сифилис и направлены в СПб ЦС для постановки на диспансерное наблюдение по ВИЧ-инфекции – 14 (4,9%) человек.

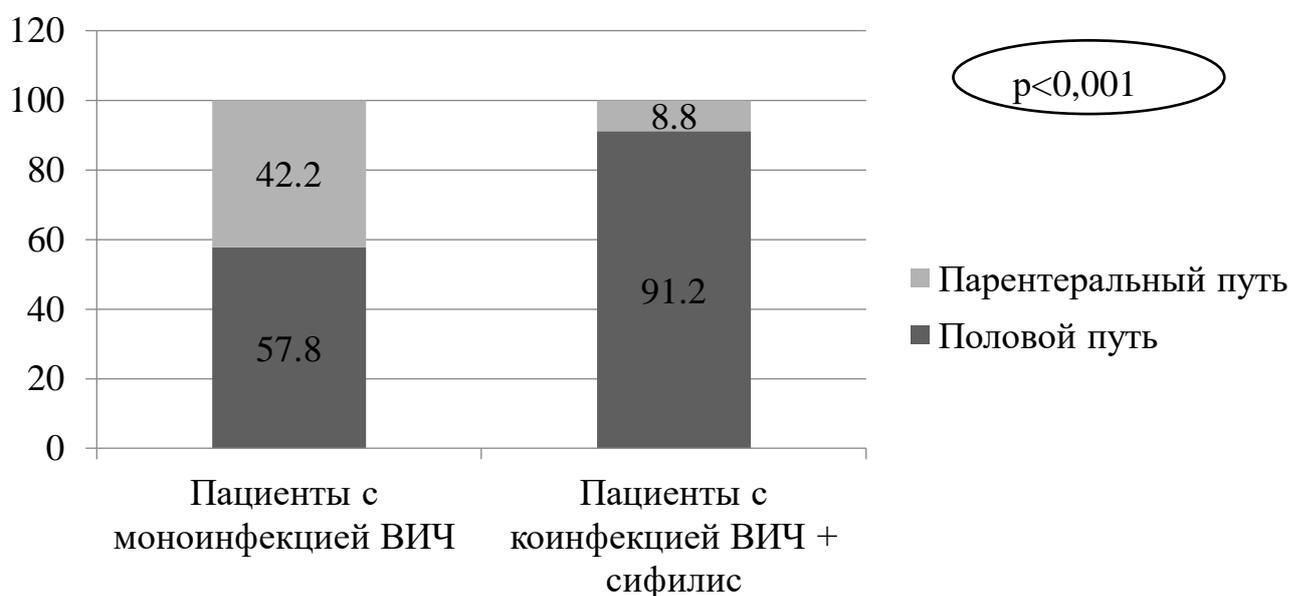
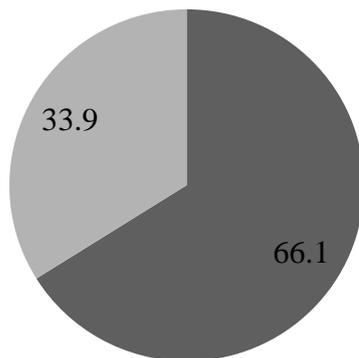


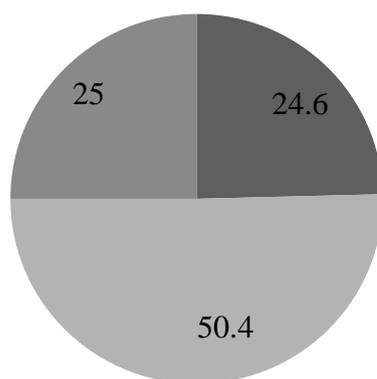
Рисунок 3.2.1 – Пути передачи ВИЧ-инфекции в исследуемых группах

Гетеросексуальные половые контакты в группе моно инфекции ВИЧ признали 199 (66,1%), а в группе коинфекции – 70 (24,6%), $p<0,001$. Гомосексуальные половые контакты достоверно чаще указывали в основной группе – 143 (50,4%), по сравнению с контрольной группой: 102 (33,9%) $p<0,001$. Бисексуалы встречались только в основной группе – 71 (25,0%) человек, $p<0,001$. Данные представлены на рисунках 3.2.2 и 3.2.3.



- Гетеросексуальные сексуальные предпочтения
- Гомосексуальные сексуальные предпочтения

Рисунок 3.2.2 – Сексуальные предпочтения у пациентов с моноинфекцией ВИЧ (n=301)



- Гетеросексуальные сексуальные предпочтения
- Гомосексуальные сексуальные предпочтения
- Бисексуальные сексуальные предпочтения

Рисунок 3.2.3 – Сексуальные предпочтения у пациентов с коинфекцией ВИЧ + сифилис (n=284)

Регулярное использование барьерных методов контрацепции указали 33 (11,7%) человека из основной группы и 41 (13,6%) человека из группы сравнения. Иногда презерватив используют – 119 (39,5%) пациентов контрольной группы и 175 (61,6%) пациентов из основной группы. Методы барьерной контрацепции не используют в группе моноинфекции ВИЧ 141 (46,9%) человек, по сравнению с

коинфицированными – 76 (26,8%). Множественные половые связи в настоящее время чаще имеют пациенты основной группы: 191 (67,2%) по сравнению с моноинфицированными – 154 (51,2%). Рискованное сексуальное поведение отрицает 119 (39,5%) пациентов группы моноинфекции и 67 (23,6%) пациентов из группы коинфекции. ВИЧ-отрицательного полового партнера признают 162 (53,8%) ВИЧ-инфицированных представителя контрольной группы и 76 (26,8%) коинфицированных представителя основной группы. У 128 (45,1%) мужчин из основной группы нет данных по половому партнеру, по сравнению с 78 (25,9%) мужчин группы сравнения. Показатели отражены в таблице 3.2.3.

Табл 3.2.3 – Рискованность сексуального поведения в исследуемых группах

Показатель	Пациенты с моноинфекцией ВИЧ, (n=301), абс.значение (%)	Пациенты с коинфекцией ВИЧ + сифилис, (n=284), абс.значение (%)	p
Множественные половые контакты в настоящий момент, абс. значение (%)	154 (51,2)	191 (67,2)	< 0,001
Множественные половые контакты в прошлом, абс. значение (%)	28 (9,3)	26 (9,2)	0,951
Множественные половые контакты отрицает, абс. значение (%)	119 (39,5)	67 (23,6)	< 0,001

Половой партнер ВИЧ «-»	162 (53,8)	76 (26,7)	< 0,001
Половой партнер ВИЧ «+»	61 (20,3)	80 (28,2)	< 0,001
Нет данных по половому партнеру	78 (25,9)	128 (45,1)	< 0,001
«всегда презерватив»	41 (13,6)	33 (11,6)	0,467
«иногда презерватив»	119 (39,5)	175 (61,6)	< 0,001
«презерватив не использует»	141 (46,9)	76 (26,8)	< 0,001

3.3 Резюме

По результатам проведенного анализа эпидемиологической и социально-демографической характеристики 585 ВИЧ-инфицированных пациентов мужского пола, в том числе 284 с коинфекцией сифилиса, следуют определенные особенности.

В основной группе 124 (43,8%) мужчины имели высшее образование, в свою очередь, в группе сравнения – 71 (23,6%) мужчина. Средне-специальное образование, наоборот, в группе моноинфекции ВИЧ имели большее количество исследуемых 136 (45,2%), чем в группе коинфекции – 67 (23,6%) пациентов. Пациенты с коинфекцией ВИЧ и сифилис достоверно чаще имели нерегулярную трудовую занятость 18 (6,3%), чем пациенты второй группы 9(3,0%). При анализе брачно-семейных отношений выявлено, что мужчины с моноинфекцией ВИЧ достоверно чаще вступали в брак – 113 (37,5%), чем мужчины с коинфекцией – 24 (8,5%). Наркопотребителями в анамнезе являлся каждый второй представитель группы моноинфекции ВИЧ – 148 (49,2%) и каждый пятый представитель группы

коинфекции – 64 (22,5%). Половой путь передачи ВИЧ-инфекции преобладал в обеих группах исследования, но среди коинфицированных пациентов установлен достоверно чаще – 259 (91,2%), чем в группе с моноинфекцией – 174 (57,8%), $p < 0,001$. Гетеросексуальные половые контакты в группе моно инфекции ВИЧ признали 199 (66,1%), а в группе коинфекции – 70 (24,6%), $p < 0,001$. Гомосексуальные половые контакты достоверно чаще указывали в основной группе – 143 (50,4%), по сравнению с контрольной группой: 102 (33,9%) $p < 0,001$. Бисексуалы встречались только в основной группе – 71 (25,0%) человек, $p < 0,001$. Регулярное использование презервативов указали 33 (11,7%) человека из основной группы и 41 (13,6%) человека из группы сравнения. Диагноз ВИЧ-инфекции установлен у пациентов группы сравнения при самообращении у 60 (19,9%) человек, что достоверно реже, чем в основной группе – 182 (64,1%), $p < 0,001$. У пациентов основной группы диагноз сифилис установлен при самостоятельном обращении у 97 (34,2%) человек, при плановом обследовании у 154 (54,2%) человек, по контакту с больным сифилисом у 19 (6,7%) человека.

Таким образом, четко определяется «социальный портрет» ВИЧ-инфицированного пациента и коинфицированного сифилисом. Пациент с коинфекцией, как правило, имеет высшее образование, но несмотря на это, трудовая занятость у него нерегулярная, холост, не наркопотребитель, инфицировался половым путем, через гомосексуальные контакты, без использования презервативов. Диагноз ВИЧ-инфекции установлен, в основном, при самообращении, сифилис – при плановом обследовании.

В свою очередь, «социальный портрет» ВИЧ-инфицированного мужчины следующий. Как правило, имеет средне-специальное образование, с регулярной трудовой занятостью, наркопотребитель, с риском инфицирования ВИЧ примерно в равной степени как половым, так и гемоконтактными путями, в основном, через гетеросексуальные контакты, без использования презервативов. Диагноз ВИЧ-инфекции установлен в большинстве случаев при обследовании по клиническим показаниям.

ГЛАВА 4 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С СИФИЛИСОМ

4.1 Клиническая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом

4.1.1 Клинические стадии ВИЧ-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом

Согласно Российской классификации ВИЧ-инфекции, 2006г., клинические стадии ВИЧ-инфекции на момент выявления диагноза сифилис в основной группе были следующие: острые стадии (2А, 2Б, 2В) выявлены у 4,3% (12), 3 (субклиническая) стадия – у 21,1% (60), 4А стадия была установлена у 52,4% (149), 4Б стадия – у 3,9% (11), 4В стадия – у 18,3% (52) человек. В группе сравнения стадии распределились следующим образом: (2А, 2Б, 2В) диагностированы у 0,3% (1) пациентов, 3 (субклиническая) стадия – у 22,6% (68) человек, 4А стадия – у 53,5% (161), 4Б – у 10,3% (31), 4В – у 13,3% (40).

Таб. 4.1.1 – Клинические стадии ВИЧ-инфекции, согласно Российской классификации ВИЧ-инфекции, 2006г., в исследуемых группах

Показатель	Пациенты с моноинфекцией ВИЧ, (n=301), абс.значение (%)	Пациенты с коинфекцией ВИЧ + сифилис, (n=284), абс.значение (%)	p
2А стадия ВИЧ-инфекции	0 (0,0%)	2 (0,7)	0,145
2Б стадия ВИЧ-инфекции	0 (0,0%)	7 (2,5)	0,007
2В стадия ВИЧ-инфекции	1 (0,3)	3 (1,1)	0,289
3 стадия ВИЧ-инфекции	68 (22,6)	60 (21,1)	0,243

4А стадия ВИЧ-инфекции	161 (53,5)	149 (52,4)	0,159
4Б стадия ВИЧ-инфекции	31 (10,3)	11 (3,9)	0,009
4В стадия ВИЧ-инфекции	40 (13,3)	52 (18,3)	0,04

4.1.2 Сопутствующая соматическая патология у ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом

Проведен анализ сопутствующей соматической патологии у пациентов исследуемых групп. Сердечно-сосудистая патология выявлена у 54 (19,0%) мужчин основной группы и у 71 (23,6%) мужчин группы сравнения, $p=0,178$. Основные заболевания сердечно-сосудистой системы у исследуемых пациентов: артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь с осложнениями в виде хронической сердечной недостаточности, ишемическая болезнь, инфаркты в анамнезе, атеросклероз. Патология почек выявлена у 56 (19,7%) мужчин с коинфекцией и у 38 (12,6%) пациентов с моноинфекцией, $p=0,019$. Частыми нозологиями явились: хронический пиелонефрит, кисты, нарушение минерального обмена, мочекаменная болезнь, гломерулонефрит, хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность. По наличию эндокринной патологии группы оказались идентичны: 19 (6,3%) мужчин группы сравнения и 19 (6,7%) мужчин основной группы, $p=0,853$. Среди заболеваний эндокринной системы выделялся сахарный диабет 1 и 2 типов, аутоиммунный тиреоидит (эу- и гипотиреоз), нарушение толерантности к глюкозе. Онкологические заболевания встречались незначительно чаще в группе коинфекции – 9 (3,2%) мужчин и у 3 (1,0%) мужчин группы моноинфекции ВИЧ, $p=0,064$. Основными онкологическими заболеваниями в группах были рак желудка, базальноклеточный рак кожи, рак ротоглотки, лимфома. У мужчин из основной группы патология органов дыхания встречалась чаще – 45 (15,6%), по сравнению с 23 (7,6%)

мужчинами группы моно ВИЧ, $p=0,002$. Среди патологии органов дыхания наиболее часто выявлены: хронический бронхит, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, рецидивирующие внебольничные пневмонии. Достоверно чаще пациенты с коинфекцией страдали патологией органов опорно-двигательной системы (ревматоидный артрит, остеопения, остеопороз), чем пациенты с моноинфекцией: 30 (10,6%) и 10 (3,3%), соответственно, $p<0,001$. Заболевания пищеварительной системы встречались одинаково часто в обеих группах: у 105 (34,9%) мужчин группы сравнения и у 96 (33,8%) мужчин основной группы, $p=0,016$. Пациенты чаще страдали хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническим панкреатитом, желчекаменной болезнью, синдром раздраженного кишечника. Нейропсихологические заболевания чаще встречались у пациентов основной группы – у 88 (3,10%) мужчин, по сравнению с 66 (21,9%) мужчин группы сравнения, $p=0,013$. Среди нейропсихологических заболеваний выделялись: депрессии, энцефалопатии смешанного генеза, полинейропатии смешанного генеза, дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника. Гематологические заболевания, такие как анемия, тромбоцитопения, панцитопения, одинаково часто встречались в обеих группах – у 55 (18,3%) мужчин с моноинфекцией, у 49 (17,3%) мужчин основной группы, $p=0,748$. Дерматологические заболевания (псориаз, атопический дерматит, экзема) достоверно чаще обнаружены у пациентов основной группы – 81 (28,5%) мужчины по сравнению с мужчинами группы моно ВИЧ - 16 (5,3%), $p<0,001$. Обратная картина складывается с астеническим синдромом: каждый второй мужчин с моноинфекцией ВИЧ достоверно чаще страдал астенией 154 (51,2%), по сравнению с 61 (21,5%) мужчиной с коинфекцией, $p<0,001$. Перенесенные в анамнезе инфекции, передаваемые половым путем, (гонорея, хламидиоз, трихомоноз) в два раза чаще выявлялись у мужчин группы сравнения – 72 (23,9%) в отличие от 36 (12,7%) мужчин основной группы, $p<0,001$. Наглядная визуализация представлена на таблице 4.1.2.

Табл. 4.1.2 – Характеристика сопутствующей патологии в группах

Показатель	Пациенты с моноинфекцией ВИЧ, (n=301), абс.значение (%)	Пациенты с коинфекцией ВИЧ + сифилис, n=284), абс.значение (%)	р
Патология почек	38 (12,6)	56 (19,7)	0,019
Сердечно-сосудистая патология	71 (23,6)	54 (19,0)	0,178
Эндокринная патология	19 (6,3)	19 (6,7)	0,853
Онкологические заболевания	3 (1,0)	9 (3,2)	0,064
Нейропсихологические заболевания	66 (21,9)	88 (31,0)	0,013
Заболевания пищеварительной системы	105 (34,9)	96 (33,8)	0,016
Заболевания дыхательной системы	23 (7,6)	45 (15,6)	0,002
Заболевания опорно-двигательной системы	10 (3,3)	30 (10,6)	<0,001
Гематологические заболевания	55 (18,3)	49 (17,3)	0,748

Дерматологические заболевания	16 (5,3)	81 (28,5)	< 0,001
Астенический синдром	154 (51,2)	61 (21,5)	< 0,001
ИППП в анамнезе (кроме сифилиса)	72(23,9)	36 (12,7)	< 0,001

4.1.3 Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом

Пневмоцистная пневмония в два раза чаще диагностирована у моноинфицированных пациентов 13 (4,3%), чем у пациентов с коинфекцией - 5 (1,8%), $p=0,073$. Показатели по токсоплазмозу головного мозга имели аналогичные тенденции. Поражены 10 (3,3%) мужчин из группы сравнения и 4 (1,4%) мужчины из основной группы, $p=0,131$. Криптококковый менингит встречался в равном проценте случаев у мужчин обеих групп: 2 (0,7%) и 2 (0,7%), $p=0,954$. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия диагностирована только у одного мужчины с моноинфекцией ВИЧ (0,3%), $p=0,331$. ВИЧ-энцефалит анамнестически перенесли 8 (2,7%) мужчин только с ВИЧ-инфекцией и 6 (2,1%) мужчин с коинфекцией, $p=0,667$. Цитомегаловирусная инфекция в два раза чаще поражала моноинфицированных мужчин – 6 (2,0%), по сравнению с 2 (0,7%) мужчинами с коинфекцией, $p=0,180$. Лимфомой также страдали большее количество мужчин только с ВИЧ-инфекцией 9 (3,0%), чем мужчины с коинфекцией 2 (0,7%), $p<0,05$. Саркома Капоши обнаружена у 5 (1,7%) пациентов группы сравнения, и у 2 (0,7%) мужчин основной группы, $p=0,288$. МАК-инфекцией страдали 2 (0,7%) мужчины с моноинфекцией, $p=0,169$. Туберкулез диагностирован в три раза чаще у пациентов группы сравнения 43 (14,3%), по сравнению с 15 (5,3%) пациентами основной группы, $p<0,001$. Поражения слизистой пищевода и желудка дрожжевыми грибами рода *Candida* много чаще встречалось у мужчин с моноинфекцией ВИЧ – 85 (28,2%), по сравнению с 5 (1,8%)

мужчинами из группы коинфекции, $p < 0,001$. Орофарингеальный кандидоз, наоборот, достоверно чаще диагностирован у коинфицированных пациентов – 144 (50,7%) мужчин, чем у 98 (32,6%) мужчин с моноинфекцией ВИЧ, $p < 0,001$. Данные отражены в таблице 4.1.3.

Таб. 4.1.3 – Оппортунистические заболевания в исследуемых группах

Показатель	Пациенты с моноинфекцией ВИЧ, (n=301), абс.значение (%)	Пациенты с коинфекцией ВИЧ + сифилис, n=284), абс.значение (%)	p
Рецидивирующий простой герпес 1 типа	136 (45,2)	78 (27,5)	< 0,001
Рецидивирующий простой герпес 2 типа	19 (6,3)	25 (8,8)	0,254
Опоясывающий герпес	45 (15,0)	38 (13,4)	0,587
Пневмоцистная пневмония	13 (4,3)	5 (1,8)	0,073
Токсоплазмоз головного мозга	10 (3,3)	4 (1,4)	0,131
Криптококковый менингоэнцефалит	2 (0,7)	2 (0,7)	0,954
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия	1 (0,3)	0 (0,0)	0,331

ВИЧ-энцефалит	8 (2,7)	6 (2,1)	0,667
Кандидоз слизистых	98 (32,6)	144 (50,7)	< 0,001
Микоз пищевода	85 (28,2)	5 (1,8)	< 0,001
Цитомегаловирус ная инфекция	6 (2,0)	2 (0,7)	0,180
Лимфома	9 (3,0)	2 (0,7)	< 0,05
Саркома Капоши	5 (1,7)	2 (0,7)	0,288
МАК-инфекция	2 (0,7)	0 (0,0)	0,169
Туберкулез	43 (14,3)	15 (5,3)	< 0,001
Дерматомикозы	46 (15,3)	46 (16,2)	0,762
Разноцветный лишай	43 (14,3)	12 (4,2)	< 0,001
Себорейный дерматит	110 (36,5)	87 (30,6)	0,131
Аногенитальные бородавки	23 (7,6)	47 (16,6)	<0,001

Рецидивирующая инфекция вирусом простого герпеса 1 типа значительно чаще обнаруживалась у пациентов с моноинфекцией ВИЧ – 136 (45,2%) мужчин, чем у мужчин с коинфекцией – 78 (27,5%), $p < 0,001$. Наличие рецидивирующей генитальной герпетической вирусной инфекции (вирус простого герпес 2 типа) незначительно превалировал у мужчин из основной группы 25 (8,8%), по сравнению с 19 (6,3%), $p = 0,254$. По наличию перенесенного опоясывающего герпеса в анамнезе группы практически не отличались: 45 (15,0%) мужчин с моноинфекцией и у 38 (13,4%) мужчин с коинфекцией, $p = 0,587$. Данные представлены на рисунке 4.1.3.1.

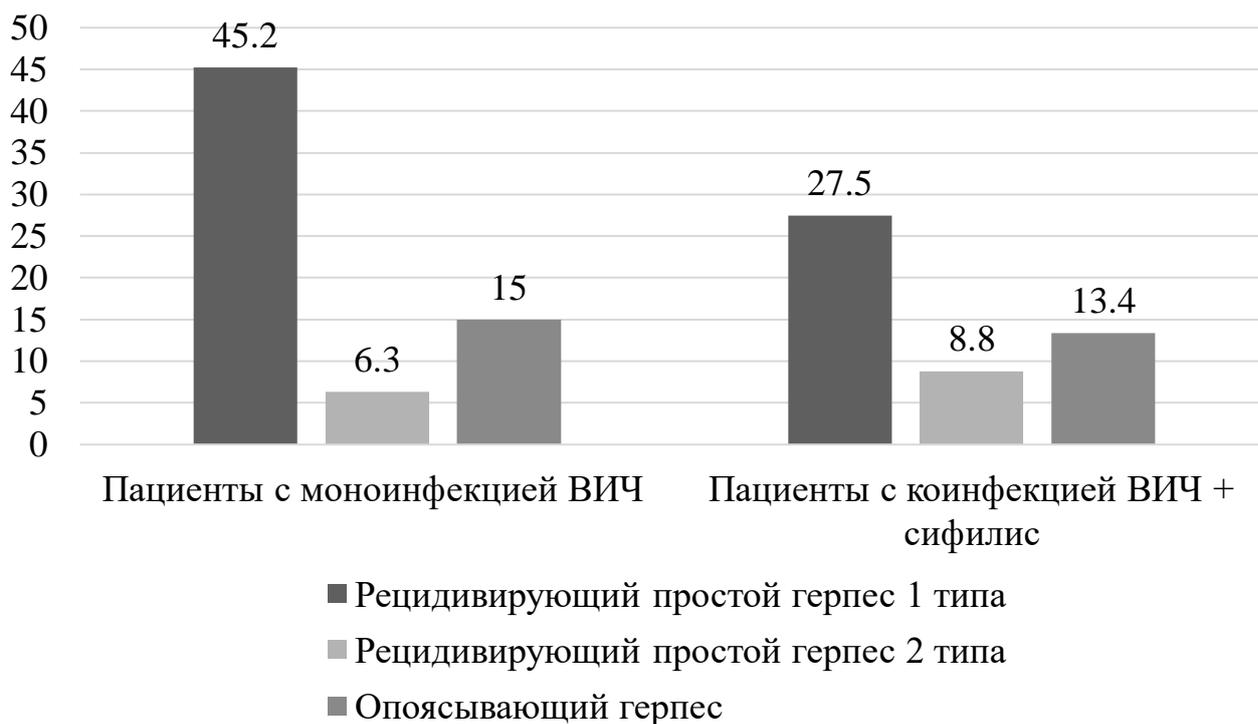


Рисунок 4.1.3.1 Герпесвирусные инфекции в исследуемых группах

Проведен анализ микотических и вирусных инфекций кожи в группах. Дерматомикозы одинаково часто встречались как у пациентов группы сравнения – 46 (15,3%), так и у представителей основной группы – 46 (16,2%), $p=0,762$. Разноцветный (отрубевидный лишай) достоверно и значимо чаще выявлен у мужчин с моноинфекцией ВИЧ – 43 (14,3%), чем у мужчин с коинфекцией ВИЧ и сифилис – 12 (4,2%), $p<0,001$. Себорейный дерматит встречался у трети пациентов: 110 (36,5%) мужчин только с ВИЧ-инфекцией и у 87 (30,6%) мужчин с коинфекцией, $p=0,131$. Аногенитальные венерические бородавки поражали чаще мужчин с коинфекцией ВИЧ и сифилис: 47 (16,6%), по сравнению с 23 (7,6%) пациентами группы сравнения, $p<0,001$. Данные отражены на рисунке 4.1.3.2.

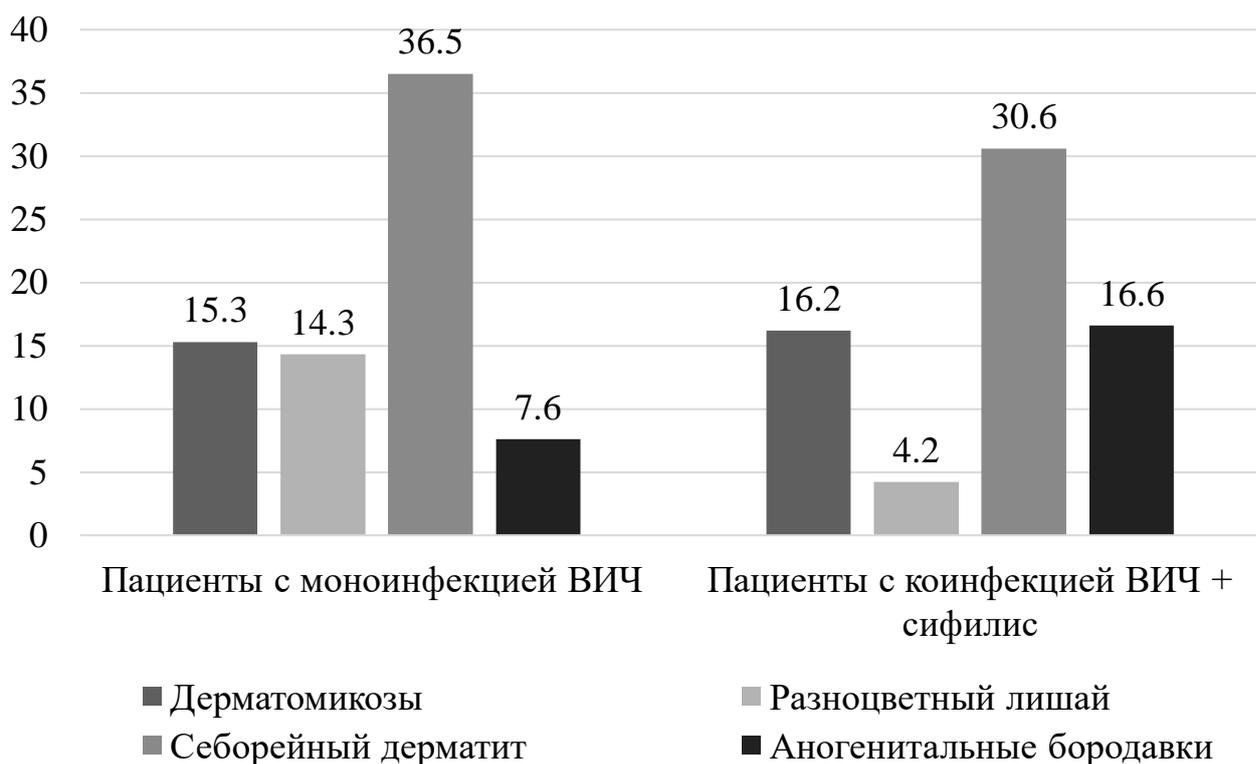


Рисунок 4.1.3.2 Кожные проявления инфекций в исследуемых группах

4.1.4 Хронические вирусные гепатиты у ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом

Получены достоверные различия групп по наличию хронического вирусного гепатита С. Практически у половины пациентов с моноинфекцией ВИЧ – 150 (49,8%) и у каждого пятого пациента с коинфекцией ВИЧ и сифилис – 61 (21,5%), $p < 0,001$. Хронический вирусный гепатит В, наоборот чаще выявлялся у пациентов основной группы – 34 (12,0%) и у 23 (7,6%) пациентов группы сравнения, $p = 0,075$. Коинфекция вирусными гепатитами В и С диагностирована в обеих группах: у 14 (4,7%) мужчины группы сравнения и у 14 (4,9%) мужчин основной группы, $p = 0,875$. Результаты отражены на рисунке 4.1.4.

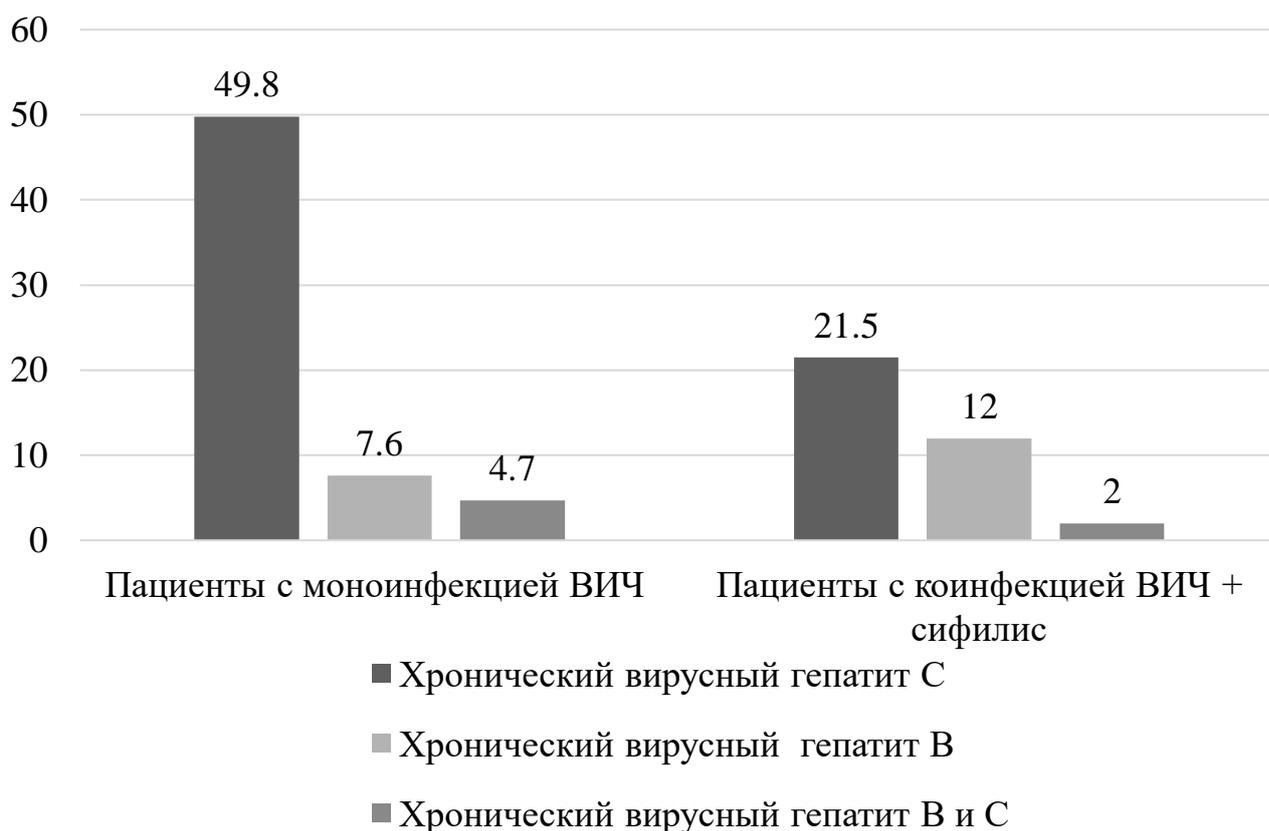


Рисунок 4.1.4 Хронические вирусные гепатиты в сравниваемых группах

4.2 Антиретровирусная терапия у ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом

Антиретровирусную терапию (АРТ) на момент исследования получали все пациенты группы сравнения 301 (100%) и 234 (83,0%) пациентов основной группы. На момент первичного установления диагноза сифилис регулярно получало 146 (51,4%) мужчин группы коинфекции и 1 мужчина (0,4%) принимал АРТ нерегулярно. Половина всех исследуемых пациентов принимали схему АРТ, содержащую нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) + ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ): 154 (51,2%) мужчина с моноинфекцией и 74 (50,3%) мужчины с коинфекцией, $p=0,005$. Схему, содержащую ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)+ ингибиторы протеазы (ИП) 75 (24,9%) мужчина группы сравнения и 55 (37,4%) мужчин основной группы, $p=0,005$. Антиретровирусная терапия с НИОТ+ ингибиторы интегразы (ИИ) была у 56 (18,6%) мужчин с моноинфекцией ВИЧ и у

12 (8,2%) мужчин с коинфекцией ВИЧ и сифилис, $p=0,005$. ННИОТ+ИИ получали 16 (5,3%) моноинфицированных и 6 (4,1%) коинфицированных, $p=0,005$. Данные отражены в таблице 4.2.

Табл. 4.2 – Схемы АРТ на момент сбора данных в группе ВИЧ и на момент первичного диагноза сифилис в группе коинфекции

Показатель	Пациенты с моноинфекцией ВИЧ, (n=301), абс.значение (%)	Пациенты с коинфекцией ВИЧ + сифилис, (n=147), абс.значение (%)	p
НИОТ+ННИОТ	154 (51,2)	74 (50,3)	0,005
ННИОТ+ИП	75 (24,9)	55 (37,4)	0,005
НИОТ+ИИ	56 (18,6)	12 (8,2)	0,005
ННИОТ+ИИ	16 (5,3)	6 (4,1)	0,005

4.3 Динамика уровня РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов в крови пациентов с ВИЧ-инфекцией и сифилисом

4.3.1 Динамика уровня РНК ВИЧ в крови у ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом

При оценке динамики уровня РНК ВИЧ в крови группа с коинфекцией ВИЧ и сифилис разделена на три подгруппы: пациенты, которые не получали АРТ на момент выявления сифилиса, старт АРТ произведен после начала курса специфического лечения сифилиса – $n=119$ (41,9%) человек – подгруппа 1, пациенты, которые не получали АРТ на момент выявления сифилиса и оставались без АРТ на период всего наблюдения – $n=29$ (10,2%) человек – подгруппа 2 и пациенты, которые получали АРТ на момент выявления сифилиса – $n=136$ (47,9%) человек – подгруппа 3. Группа с моноинфекцией ВИЧ не разделялась и анализирована в полном составе $n=301$ (100,0%) человек – подгруппа 4.

Сравнивались мужчины из группы моноинфекции ВИЧ и мужчины с коинфекцией из подгруппы 1 группы. Выявлено, что на момент старта АРТ средние значения РНК ВИЧ в группе моноинфекции практически не отличались по сравнению с представителями коинфекции: $272558,8 \pm 53441,5$ коп/мл и $290063 \pm 38817,1$ коп/мл соответственно, $p > 0,05$. Через 6 месяцев после старта АРТ средний уровень РНК ВИЧ у мужчин с моноинфекцией оказался более низким - $55,1 \pm 5,9$ коп/мл, чем в подгруппе с коинфекцией - $181,5 \pm 23,3$ коп/мл, $p < 0,05$. Показатели уровня РНК ВИЧ через 12 месяцев после старта АРТ были идентичными: $19,9 \pm 0,1$ коп/мл в группе моноинфекции ВИЧ и $19,7 \pm 1,3$ коп/мл в подгруппе 1, $p > 0,05$. Наглядное отражение данных представлено в таблице 4.3.1.1.

Табл. 4.3.1.1 – Динамика уровня РНК ВИЧ в крови в группе моноинфекции ВИЧ, $n=301$ и подгруппе 1 группы коинфекции ВИЧ и сифилис у пациентов, не получавших АРТ на момент выявления сифилиса, старт АРТ произведен после начала курса специфического лечения сифилиса, $n=119$

Период проведения исследования	Группа моноинфекция ВИЧ, $n=301$, $M \pm m$ (95% Доверительный интервал), Медиана (25-й процентиль - 75-й процентиль)	Подгруппа 1, $n=119$, $M \pm m$ (95% Доверительный интервал), Медиана (25-й процентиль - 75-й процентиль)	p
РНК ВИЧ на старте АРТ	$272558,8 \pm 53441,5$ (95% ДИ 104743,4; 167815,4-	$290063 \pm 38817,1$ (95% ДИ 76080,1; 114982-367143), 56180 (17804-56180)	$> 0,05$

	377302,2), 68590 (13889-68590)		
РНК ВИЧ через 6 месяцев после старта АРТ	55,1±5,9 (95% ДИ 11,6; 43,5-66,7), 20 (0-40) *	181,5±23,3 (95% ДИ 45,6; 135,9-227,1), 75 (20-75) *	< 0,05
РНК ВИЧ через 12 месяцев после старта АРТ	19,9±0,1 (95% ДИ 1,7; 18,2-21,6), 20 (0-20)**	19,7±1,3 (95% ДИ 2,5; 17,1-22,3), 20 (0-20)**	>0,05

- *– достоверность различий между показателями на старте АРТ и через 6 месяцев АРТ, $p < 0,05$; ** – достоверность различий между показателями через 6 и 12 месяцев АРТ, $p < 0,05$.

Уровень РНК ВИЧ у мужчин 3 подгруппы сохранялся подавленным с тенденцией к неопределяемым показателям на 12 месяце исследования. Данные представлены в таблице 4.3.1.2

Табл. 4.3.1.2 – Динамика уровня РНК ВИЧ в подгруппе коинфекции ВИЧ и сифилис у пациентов, которые получали АРТ на момент выявления сифилиса – $n=136$

Период проведения исследования	Подгруппа 3, $n=136$, $M \pm m$ (95% Доверительный интервал), Медиана (25-й процентиль - 75-й процентиль)
---------------------------------------	--

РНК ВИЧ на фоне АРТ на старте исследования	45,1±23,7 (95% ДИ 21,4; 23,7-66,5), 19 (0-19)
РНК ВИЧ через 6 месяцев после старта исследования	33,3±8,8 (95% ДИ 17,2; 16,1-50,5), 19 (0-19)
РНК ВИЧ через 12 месяцев после старта исследования	7,8±1,0 (95% ДИ 2,0; 5,8-9,7), 0 (0-0)

$p > 0,05$

Вирусная нагрузка ВИЧ у пациентов подгруппы 2, которые не получали АРТ на время исследования возрастала, через год наблюдения средние показатели в группе увеличились в 2,5 раза по сравнению с показателями на старт исследования, что отражает классическое течение ВИЧ-инфекции. Данные отражены в таблице 4.3.1.3.

Табл. 4.3.1.3 – Динамика уровня РНК ВИЧ в подгруппе коинфекции ВИЧ и сифилис у пациентов, которые не получали АРТ на момент выявления сифилиса и оставались без АРТ на период всего наблюдения, $n=29$

Период проведения исследования	Подгруппа 2, $n=29$, $M \pm m$ (95% Доверительный интервал), Медиана (25-й процентиль - 75-й процентиль)
РНК ВИЧ на старте исследования	47789,4±8852,1 (95% ДИ 17349,7; 30439,7-65139,1), 32924 (12587-68461)

РНК ВИЧ через 6 месяцев после старта исследования	60795,3±9751,4 (95% ДИ 19112,5; 41682,9-79907,8), 44748 (31644-69073,5)
РНК ВИЧ через 12 месяцев после старта исследования	116794±21802,4 (95% ДИ 42731,9; 74061,8-159526), 86282 (44643-134433) *

- * – достоверность различий между показателями через 6 и 12 месяцев после старта исследования, $p < 0,05$.

4.3.2 Динамика уровня CD4-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом

При оценке уровня CD4-лимфоцитов группа с коинфекцией ВИЧ и сифилис разделена на три подгруппы, аналогично как при исследовании РНК ВИЧ: пациенты, которые не получали АРТ на момент выявления сифилиса, старт АРТ произведен после начала курса специфического лечения сифилиса – $n=119$ (41,9%) человек (подгруппа 1), пациенты, которые не получали АРТ на момент выявления сифилиса и оставались без АРТ на период всего наблюдения – $n=29$ (10,2%) человек (подгруппа 2) и пациенты, которые получали АРТ на момент выявления сифилиса – $n=136$ (47,9%) человек (подгруппа 3). Группа с моноинфекцией ВИЧ не разделялась, также, как и при оценке показателей вирусной нагрузки, и анализирована в полном составе $n=301$ (100,0%) человек.

Проанализирована динамика показателей CD4-лимфоцитов между мужчинами из группы моноинфекции ВИЧ и мужчинами из подгруппы 1 группы с коинфекцией. Выявлено, что на момент старта АРТ средние значения CD4-лимфоцитов в группе моноинфекции по сравнению с представителями коинфекции отличались: $334,6 \pm 14,7$ кл/мкл и $367,6 \pm 16,7$ кл/мкл соответственно, $p < 0,05$. Через 6 месяцев после старта АРТ средние показатели прироста CD4-лимфоцитов у мужчин с моноинфекцией выше – $441,8 \pm 13,2$ кл/мкл, чем в подгруппе с

коинфекцией - $413,0 \pm 18,2$ кл/мкл, $p < 0,05$. Средние показатели CD4-лимфоцитов в группе моноинфекции ВИЧ через 12 месяцев после старта АРТ оказались выше - $562,5 \pm 14,9$ кл/мкл по сравнению с показателями CD4-лимфоцитов у пациентов подгруппы 1 - $492,4 \pm 17,4$ кл/мкл, $p < 0,05$. Наглядное отражение данных представлено в таблице 4.3.2.1 и рисунке 4.3.2.1.

Табл. 4.3.2.1 – Динамика уровня CD4-лимфоцитов в крови в группе моноинфекции ВИЧ, $n=301$ и подгруппе 1 коинфекции ВИЧ и сифилис у пациентов, не получавших АРТ на момент выявления сифилиса, старт АРТ произведен после начала курса специфического лечения сифилиса, $n=119$

Период проведения исследования	Группа моноинфекция ВИЧ, $n=301$, $M \pm m$ (95% Доверительный интервал), Медиана (25-й процентиль - 75-й процентиль)	Подгруппа 1, $n=119$, $M \pm m$ (95% Доверительный интервал), Медиана (25-й процентиль - 75-й процентиль)	p
CD4-лимфоцитов на старте АРТ	$334,6 \pm 14,7$ (95% ДИ 28,7; 314,9-372,4), 302 (166-487,5)	$367,6 \pm 16,7$ (95% ДИ 32,8; 334,8-400,4), 357 (245-441)	$< 0,05$
CD4-лимфоцитов через 6 месяцев после старта АРТ	$441,8 \pm 13,2$ (95% ДИ 25,8; 415,9-467,6), 421 (279,5-587) *	$413,0 \pm 18,2$ (95% ДИ 35,8; 387,2-458,8), 409,5 (293,3-511-3) *	$< 0,05$

CD4-лимфоцитов через 12 месяцев после старта АРТ	562,5±14,9 (95% ДИ 29,2; 533,3- 591,7), 570 (388,5- 728)**	492,4±17,4 (95% ДИ 34,0; 458,3- 526,4), 477,5 (379- 585,8)**	<0,05
--	---	---	-------

- *– достоверность различий между показателями на старте АРТ и через 6 месяцев АРТ, $p < 0,05$; ** - достоверность различий между показателями через 6 и 12 месяцев АРТ, $p < 0,05$.

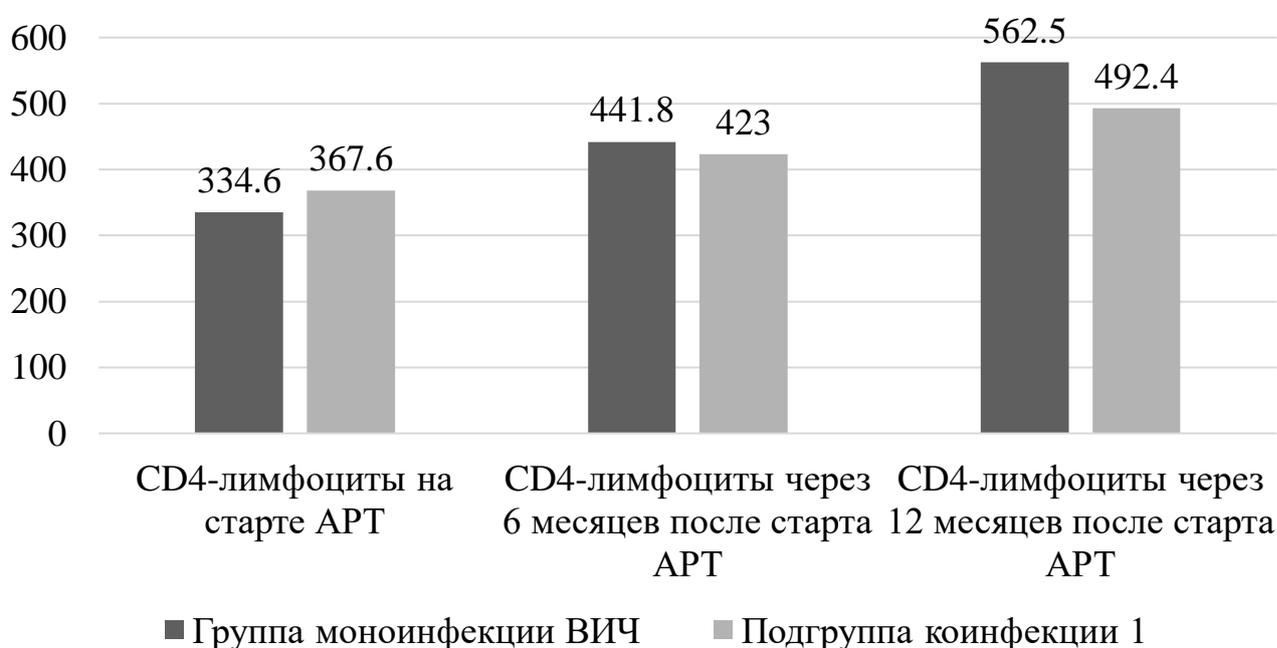


Рисунок 4.3.2.1 – Динамика уровня CD4-лимфоцитов в крови в подгруппе коинфекции ВИЧ и сифилис у пациентов, не получавших АРТ на момент выявления сифилиса, старт АРТ произведен после начала курса специфического лечения сифилиса, $n=119$

Для изучения динамики уровня CD4-лимфоцитов в крови в подгруппе 3 коинфекции ВИЧ и сифилис добавлены показатели CD4-лимфоцитов исследуемых пациентов за 3 месяца до выявления сифилиса. Отмечена тенденция к снижению показателей CD4-лимфоцитов на момент инфицирования сифилисом. После

лечения сифилиса показатели иммунограммы восстанавливаются с последующим их ростом. Наглядно отражено в таблице 4.3.2.2 и рисунке 4.3.2.2.

Табл. 4.3.2.2 – Динамика уровня CD4-лимфоцитов в крови в подгруппе коинфекции ВИЧ и сифилис у пациентов, которые получали АРТ на момент выявления сифилиса – n=136

Период проведения исследования	Подгруппа 3, n=136, M±m (95% Доверительный интервал), Медиана (25-й процентиль - 75-й процентиль)
CD4-лимфоциты за 3 месяца до инфицирования сифилисом	614,4±23,7 (95% ДИ 46,4; 567,9-660,8), 589 (412-800,5)
CD4-лимфоциты на фоне АРТ на старте исследования	535,6±18,1 (95% ДИ 35,5; 500,0-571,1), 533,5 (375,8-687,8)
CD4-лимфоциты через 6 месяцев после старта исследования	644,8±23,6 (95% ДИ 46,2; 598,6-690,9), 629 (471,3-788)
CD4-лимфоциты через 12 месяцев после старта исследования	714,7±21,2 (95% ДИ 41,5; 673,2-756,3), 701,5 (518,8-879,8)

p>0,05

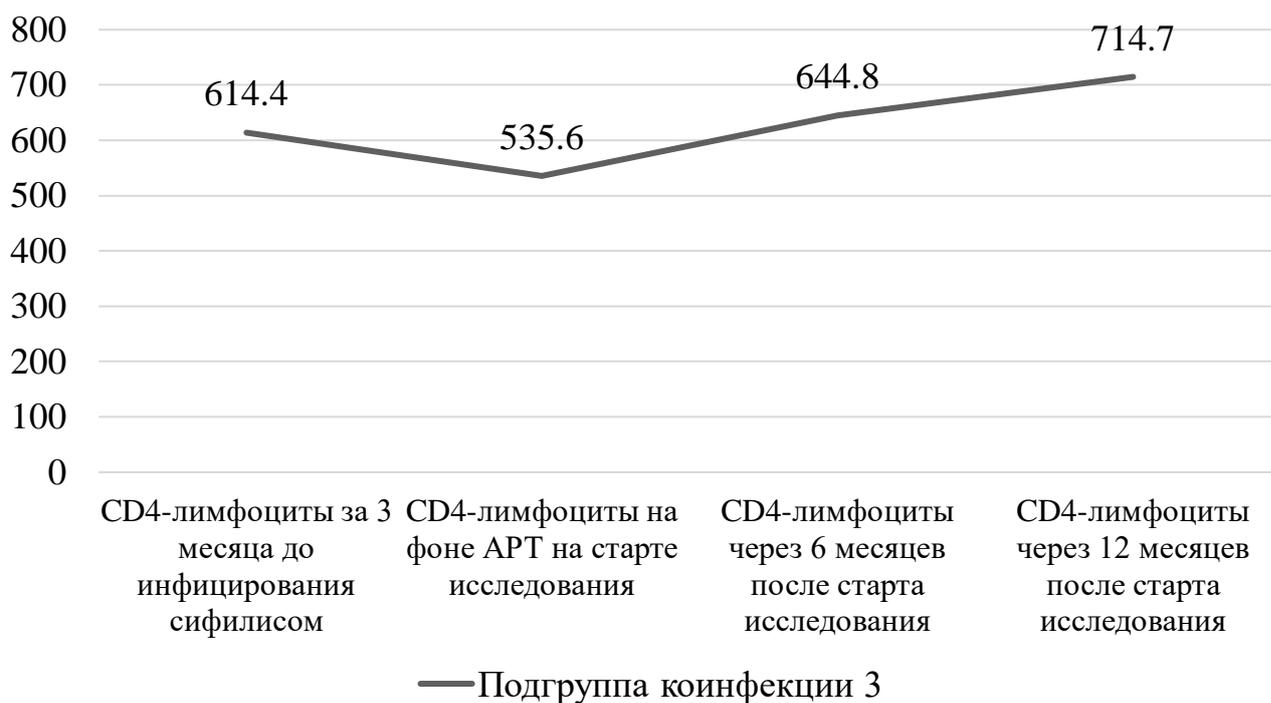


Рисунок 4.3.2.2 – Динамика уровня CD4-лимфоцитов в крови в подгруппе коинфекции ВИЧ и сифилис у пациентов, которые получали АРТ на момент выявления сифилиса – n=136

У пациентов подгруппы 2 с коинфекцией сифилиса и ВИЧ, которые не принимали АРТ на протяжении всего исследования, показатели CD4-лимфоцитов снижались, что является классическим проявлением течения ВИЧ-инфекции. Данные представлены в таблице 4.3.2.3 и рисунке 4.3.2.3.

Табл. 4.3.2.3 – Динамика уровня CD4-лимфоцитов в подгруппе коинфекции ВИЧ и сифилис у пациентов, которые не получали АРТ на момент выявления сифилиса и оставались без АРТ на период всего наблюдения, n=29

Период проведения исследования	Подгруппа 2, n=29, M±m (95% Доверительный интервал), Медиана (25-й процентиль - 75-й процентиль)
CD4-лимфоциты на старте исследования	551,1±32,0 (95% ДИ 62,7; 488,4-613,8), 560 (454-635,5)

CD4-лимфоциты через 6 месяцев после старта исследования	426,2±24,7 (95% ДИ 48,4; 377,8-474,7), 410 (345,5-503)
CD4-лимфоциты через 12 месяцев после старта исследования	315,9±19,0 (95% ДИ 37,3; 278,6-353,2), 318 (276-481) *

- * – достоверность различий между показателями через 6 и 12 месяцев после старта исследования, $p < 0,05$.

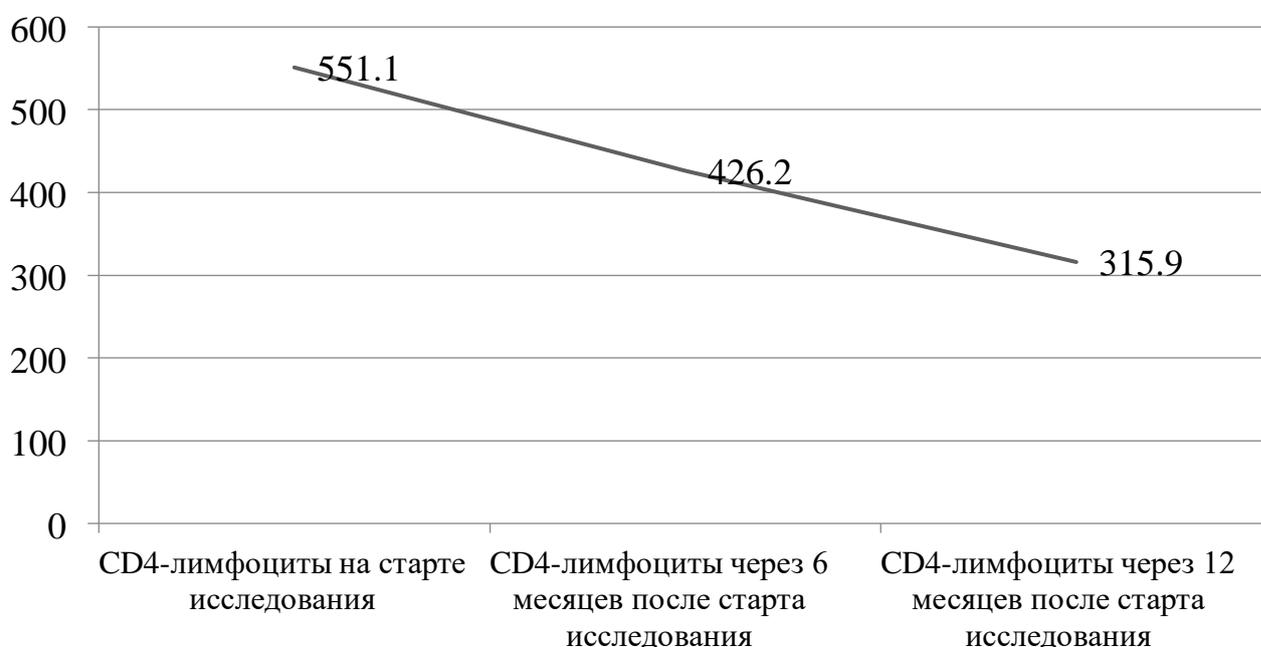


Рисунок. 4.3.2.3 – Динамика уровня CD4-лимфоцитов в подгруппе коинфекции ВИЧ и сифилис у пациентов, которые не получали АРТ на момент выявления сифилиса и оставались без АРТ на период всего наблюдения, n=29

4.4 Резюме

На основании проведенного анализа клинических и лабораторных показателей пациентов с ВИЧ-инфекцией и сифилисом отмечаются следующие тенденции. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, коинфицированных сифилисом, в

отличие от группы с моно ВИЧ-инфекцией достоверно чаще определялись 2Б и 4В стадии ВИЧ-инфекции согласно Российской классификации, 2006 г., $p < 0,05$. При изучении сопутствующей патологии оказалось, что патология почек выявлялась у 56 (19,7%) мужчин с коинфекцией, что было чаще, чем у пациентов с моноинфекцией, $p = 0,019$. У мужчин из основной группы патология органов дыхания выявлялась чаще – 45 (15,6%), $p = 0,002$. Достоверно чаще пациенты с коинфекцией страдали патологией органов опорно-двигательной системы, чем пациенты с моноинфекцией, $p < 0,001$. Нейропсихологические заболевания отмечались у пациентов основной группы – у 88 (31,0%) мужчин, по сравнению с мужчинами группы сравнения, $p = 0,013$. Дерматологические заболевания достоверно чаще обнаружены у пациентов основной группы, $p < 0,001$. Обратная картина складывается с астеническим синдромом: каждый второй мужчина с моноинфекцией ВИЧ достоверно чаще страдал астенией по сравнению с мужчинами с коинфекцией, $p < 0,001$. Перенесенные в анамнезе инфекции, передаваемые половым путем, (кроме сифилиса) в два раза чаще выявлялись у мужчин группы сравнения, $p < 0,001$. При оценке оппортунистических заболеваний выявлены были следующие взаимосвязи. Туберкулез диагностирован в три раза чаще у пациентов группы сравнения, $p < 0,001$. Поражения слизистой пищевода и желудка дрожжевыми грибами рода *Candida* много чаще встречалось у мужчин с моноинфекцией ВИЧ по сравнению с мужчинами из группы коинфекции, $p < 0,001$. Орофарингеальный кандидоз, наоборот, достоверно чаще диагностирован у коинфицированных пациентов мужчин, чем у мужчин с моноинфекцией ВИЧ, $p < 0,001$. Рецидивирующая инфекция вирусом простого герпеса 1 типа чаще обнаруживалась у пациентов с моноинфекцией ВИЧ, чем у мужчин с коинфекцией, $p < 0,001$. Проведен анализ микотических и вирусных инфекций кожи в группах. Разноцветный (отрубевидный лишай) достоверно и значимо чаще выявлен у мужчин с моноинфекцией ВИЧ, чем у мужчин с коинфекцией ВИЧ и сифилис, $p < 0,001$. Аногенитальные венерические бородавки поражали чаще мужчин с коинфекцией ВИЧ и сифилисом по сравнению с пациентами группы сравнения, $p < 0,001$. Получены достоверные различия групп по наличию хронического

вирусного гепатита С – практически у половины пациентов с моноинфекцией ВИЧ и у каждого пятого пациента с коинфекцией ВИЧ и сифилис, $p < 0,001$.

АРТ на момент исследования получали все пациенты группы сравнения 301 (100%) и 234 (83,0%) пациентов основной группы. Основными схемами лечения ВИЧ-инфекции были следующие. Половина всех исследуемых пациентов принимали схему АРТ, содержащую нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) + ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ): 154 (51,2%) мужчины с моноинфекцией и 74 (50,3%) мужчины с коинфекцией, $p = 0,005$.

При анализе динамики показателей РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов в крови исследуемых пациентов с ВИЧ-инфекцией и с коинфекцией ВИЧ и сифилис оказалось, что пациенты с моноинфекцией ВИЧ ($n=301$) на всем протяжении проводимого исследования получали АРТ. В свою очередь, коинфицированные пациенты в связи с тем, что имели разные клинические сценарии, были разделены на 3 подгруппы, а именно: пациенты, которые не получали АРТ на момент выявления сифилиса, старт АРТ произведен после начала курса специфического лечения сифилиса – $n=119$ (41,9%) человек – подгруппа 1, пациенты, которые не получали АРТ на момент выявления сифилиса и оставались без АРТ на период всего наблюдения – $n=29$ (10,2%) человек – подгруппа 2 и пациенты, которые получали АРТ на момент выявления сифилиса – $n=136$ (47,9%) человек – подгруппа 3. При сравнении мужчин из группы моноинфекции ВИЧ и мужчин с коинфекцией из подгруппы 1 группы выявлено, что на момент старта АРТ средние значения РНК ВИЧ в группе моноинфекции достоверно не отличались по сравнению с представителями коинфекции: $272558,8 \pm 53441,5$ коп/мл и $290063 \pm 38817,1$ коп/мл соответственно, $p > 0,05$, что, вероятно, свидетельствует о том, что сифилис не оказал влияние на данный показатель. Через 6 месяцев после старта АРТ средний уровень РНК ВИЧ у мужчин с моноинфекцией оказался более низким – $55,1 \pm 5,9$ коп/мл, чем в подгруппе с коинфекцией – $181,5 \pm 23,3$ коп/мл, $p < 0,05$, что может быть связано с параллельным течением сифилиса. Показатели уровня РНК ВИЧ через 12 месяцев после старта АРТ оказались идентичными: $19,9 \pm 0,1$ коп/мл в

группе моноинфекции ВИЧ и $19,7 \pm 1,3$ коп/мл в подгруппе 1, $p > 0,05$, и говорят об эффективности АРТ. Вирусная нагрузка ВИЧ у пациентов подгруппы 2, которые не получали АРТ в течение всего периода наблюдения, возростала, через год наблюдения средние показатели в группе увеличились в 2,5 раза по сравнению с показателями на старте исследования, что отражает естественное течение ВИЧ-инфекции. Уровень РНК ВИЧ у мужчин 3 подгруппы сохранялся с тенденцией к неопределяемым показателям в течение 12 месяцев исследования, что свидетельствует об эффективности АРТ и высокой приверженности к лечению пациентов.

При анализе динамики показателей CD4-лимфоцитов между мужчинами из группы моноинфекции ВИЧ и мужчинами из подгруппы 1 группы с коинфекцией выявлено, что на момент старта АРТ средние значения CD4-лимфоцитов в группе моноинфекции по сравнению с представителями коинфекции отличались: $334,6 \pm 14,7$ кл/мкл и $367,6 \pm 16,7$ кл/мкл соответственно, $p < 0,05$. Через 6 месяцев после старта АРТ средние показатели прироста CD4-лимфоцитов у мужчин с моноинфекцией оказались выше, чем в подгруппе с коинфекцией, $p < 0,05$. Средние показатели CD4-лимфоцитов в группе моноинфекции ВИЧ через 12 месяцев после старта АРТ оказались также выше по сравнению с показателями CD4-лимфоцитов у пациентов подгруппы, $p < 0,05$. В подгруппе 3 коинфекции ВИЧ и сифилис отмечена тенденция к снижению показателей CD4-лимфоцитов на момент инфицирования сифилисом. После лечения сифилиса показатели восстанавливаются с последующим их ростом. У пациентов подгруппы 2 с коинфекцией сифилиса и ВИЧ, которые не принимали АРТ на протяжении всего исследования, показатели CD4-лимфоцитов снижались, что является проявлением естественного течения ВИЧ-инфекции.

ГЛАВА 5 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИФИЛИСА В ГРУППЕ МУЖЧИН С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ И СИФИЛИС

5.1 Первичный диагноз сифилиса у мужчин из группы коинфекции

Согласно анализу данных амбулаторных карт, в качестве первичного диагноза у 84,5% пациентов были установлены ранние формы сифилиса (табл. 5.1).

Табл. 5.1.1 – Клинические формы сифилиса у пациентов из группы коинфекции ВИЧ и сифилис

Диагноз	Количество пациентов, n=284 абс. значение (%)
Первичный сифилис половых органов	5 (1,8)
Вторичный сифилис кожи и слизистых	89 (31,3)
Скрытый ранний сифилис	48 (16,9)
Поздний скрытый сифилис	29 (10,2)
Ранний висцеральный сифилис	2 (0,7)
Ранний нейросифилис	96 (33,8)
Поздний нейросифилис	13 (4,6)
Поздний висцеральный сифилис	2 (0,7)

Клинические проявления сифилиса на коже и слизистых оболочках обнаружены у 136 (47,9%) пациентов.

Среди клинических проявлений первичного сифилиса отмечены: язвенная первичная сифилома половых органов – у одного мужчины, множественные эрозивные первичные сифиломы – также у одного пациента, экстрагенитальная эрозивные первичные аффекты – у двух мужчин, регионарный лимфаденит – у всех 5 больных первичным сифилисом, осложнение в виде развития фимоза – у 3 (60%) пациентов.

При вторичном сифилисе поражение только кожных покровов отмечено у 55 (61,8%) исследуемых, изолированное поражение слизистых оболочек – у 7 (6,7%),

сочетание проявлений на коже и слизистых оболочках – у 27 (30,3%) мужчин. Увеличение регионарных лимфатических узлов выявлено у 25 (28,1%) пациентов. У 4 (4,5%) исследуемых отмечено сохранение осложнений первичного аффекта в виде развития фимоза.

Табл. 5.1.2 – Сифилиды кожи и слизистых оболочек у больных с вторичным сифилисом кожи и слизистых у больных с коинфекцией ВИЧ и сифилис

Клинические проявления	Количество пациентов, n=89, абс. значение (%)
Единичные эрозивные папулы слизистых оболочек	6 (6,7%)
Множественные эрозивные папулы слизистых оболочек	4 (4,5%)
Эрозивные папулы в области ануса	2 (2,2%)
Язвенные поражения слизистых	4 (4,5%)
Эритематозная сифилитическая ангина	10 (11,2%)
Папулезная сифилитическая ангина	8 (9,0%)
Сочетание эритематозной и папулезной ангины	2 (2,2%)
Папулы на слизистых	4 (23,5%)
Папулы на коже (мошонка, тело полового члена, туловище)	7 (41,2%)
Папулы ладоней и подошв	27 (30,3%)
Папулы одновременно на коже и слизистых оболочках	6 (35,3%)
Розеолезная сыпь на туловище	66 (74,2%)

При раннем нейросифилисе клинические проявления на коже и слизистых обнаружены у 40 (41,7%) мужчин. Изолированное поражение кожных покровов отмечено у 24 (25,0%) пациентов, на слизистых оболочках – у 3 (3,1%) мужчин,

Высыпания одновременно на коже и слизистых оболочках выявлены у 13 (13,5%) пациентов. Увеличение регионарных лимфатических узлов встречалось у 10 (10,4%) исследуемых (табл. 5.1.3).

Табл. 5.1.3 – Сифилиды кожи и слизистых оболочек у больных с ранним нейросифилисом у больных с коинфекцией ВИЧ и сифилис

Клинические проявления	Количество пациентов, n=96, абс. значение (%)
Экстрагенитальная эрозия слизистой полости рта	2 (2,1%)
Язвенный первичный аффект наружных половых органов	1 (1,0%)
Эритематозная ангина	5 (5,2%)
Папулезная ангина	3 (3,1%)
Папулезная ангина	3 (3,1%)
Папулы на коже перианальной области	3 (3,1%)
Папулы ладоней и подошв	14 (14,6%)
Розеола туловища	18 (18,8%)
Распространенные рупиоидные высыпания на лице, туловище и конечностей	1 (1,0%)
Сифилитическая алопеция	6 (6,3%)

5.2 Длительность заболевания сифилисом у мужчин с коинфекцией

Информация о продолжительности заболевания сифилисом до момента постановки диагноза представлена в таблице 5.2.

Табл. 5.2 – Продолжительность заболевания сифилиса у пациентов из группы коинфекции ВИЧ и сифилис

Продолжительность заболевания сифилиса	Количество пациентов, абс.значение (%)
Менее 6 месяцев	100 (35,1)
6-12 месяцев	77 (27,1)
12-18 месяцев	32 (11,3)
18-24 месяцев	28 (9,9)
Более 24 месяцев	44 (15,5)
Не установлена	3 (1,1)

Источник заражения сифилисом выявлен только у 10 (3,5%) пациентов.

5.3 Пути выявления сифилиса

Сифилис у пациентов с ВИЧ-инфекцией чаще всего диагностировали при плановом скрининге в ЦСПИД (54,2%) или самостоятельном обращении к врачу в связи с жалобами (34,2%). Данные отражены в таблице 5.3.

Табл. 5.3 – Причина обнаружения сифилиса у пациентов с коинфекцией

Причина выявления сифилиса	Количество пациентов, абс.значение (%)
Самостоятельно обратился с жалобами, связанными с сифилисом	97 (34,2)
Плановый скрининг (ЦСПИД)	154 (54,2)
Обследование по контакту с больным сифилисом	19 (6,7)
Выявлен в другом учреждении, направлен в ЦСПИД	14 (4,9)

У 70 (24,6%) пациентов были отмечены повторные заражения сифилисом. У 4 (1,4%) реинфекция не была доказана в связи с тем, что в анамнезе у этих пациентов имелись указания на заболевание сифилисом и его лечение в прошлом, однако они не могли предоставить документы, которые позволили бы подтвердить

адекватность проведенной терапии, а также отсутствовало клинико-серологическое наблюдением после окончания лечения.

5.4 Лабораторная диагностика сифилиса у пациентов с коинфекцией

При оценке лабораторных данных исследуемых пациентов выявлено, что у 264 (93%) мужчин отмечались положительные показатели нетрепонемных тестов (реакция микропреципитации) на момент выявления сифилиса. У 18 (6,3%) пациентов получен ложноотрицательный результат реакции микропреципитации. Величины титров антител при резкоположительном результате РМПс представлены в таблице 5.4.1.

Табл. 5.4.1 – Степень позитивности реакции микропреципитации у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ на момент первичного выявления сифилиса

Степень позитивности микрореакции преципитации	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=253 абс.значение (%)
Низкие значения титров антител (1:2 – 1:4)	61 (24,2)
Средние значения титров антител (1:8 – 1:32)	123 (48,5)
Высокие значения титров антител (1:64 и выше)	69 (27,3)

До начала лечения у 216 (76,1%) обследованных методом ИФА пациентов были обнаружены специфические IgM. Ложноотрицательный результат ИФА IgM получен у 83 (38,4%) мужчин, положительный – у 133 (61,6%). Коэффициент позитивности составил $6,9 \pm 0,4$, медиана 5,3 (25-й перцентиль – 2,9; 75-й перцентиль – 9,6). У всех пациентов с отрицательным результатом ИФА IgM диагноз сифилиса был подтвержден минимум двумя положительными результатами специфических серологических тестов.

ИФА IgG в сыворотке удалось исследовать у 281 (98,9%) пациентов. Положительные результаты выявлены у подавляющего большинства пациентов на момент выявления сифилиса: 276 (98,2%), ложноотрицательный результат получен у 5 (1,8%) мужчин. Коэффициент позитивности составил $12,6 \pm 0,3$, медиана 12,8 (25-й перцентиль – 9,7; 75-й перцентиль – 15,6).

Табл. 5.4.2 – Степень позитивности ИФА IgG у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ на момент первичного выявления сифилиса

Степень позитивности	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=276 абс.значение (%)
Низкие значения титров антител (1:10–1:80)	7 (2,5)
Средние значения титров антител (1:160–1:320)	49 (17,8)
Высокие значения титров антител (1:640 и выше)	210 (76,1)

ИФА суммарные специфические (IgM + IgG) на момент выявления сифилиса исследованы у 229 (80,6%) мужчин. Положительный результат выявлен у 228 (99,6%) испытуемых, ложноотрицательный получен у 1 (0,4%) пациента. Коэффициент позитивности составил $27,0 \pm 0,7$, медиана 25,7 (25-й перцентиль – 20,7; 75-й перцентиль – 34,8).

У исследуемой группы до лечения сифилиса реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) проведена у 222 (78,2%) пациентов (табл. 5.4.3).

Табл. 5.4.3 – Степень позитивности реакция пассивной гемагглютинации у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ на момент первичного выявления сифилиса

Степень позитивности	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=222 абс. значение (%)
Резко положительные результаты (4+)	206 (92,8)
Положительные результаты в титре (3+)	12 (5,4)
Положительные результаты в титре (2+)	2 (0,9)
Сомнительный результат	1 (0,5)
Отрицательный результат	1 (0,5)

Исследование цереброспинальной жидкости при первичном лечении сифилиса проведено у 181 (63,7%) мужчин.

Уровень цитоза определен у 178 (98,3%) пациентов исследуемой группы (табл.5.4.4). Количество клеток в ЦСЖ колебалось от 0,3 до 435 в 1 мкл ($21,1 \pm 4,0$ (медиана – 4 клетки, 25-й процентиль – 1,7 клетки, 75-й процентиль – 13,6 клеток).

Табл. 5.4.4 – Уровень цитоза в ликворе у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ на момент первичного выявления сифилиса

Уровень цитоза	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=178 абс. значение (%)
Менее 5 кл/мкл	93 (52,2)
Более 5 кл/мкл	33 (18,8)
Более 10 кл/мкл	16 (9,0)
Более 20 кл/мкл	36 (20,2)

Уровень белка в ЦСЖ определен у 179 (99,0%) больных. Он варьировал от 0,24 до 3,17 г/л ($0,5 \pm 0,02$ (медиана – 0,45 г/л, 25-й процентиль – 0,38 г/л, 75-й процентиль – 0,56 г/л). Уровень белка более 0,45 г/л обнаружен у 93 (52,0%) пациентов.

Положительные результаты РМП в ликворе обнаружены у 10 (5,7%) из 175 исследованных пациентов (табл. 5.4.5 и табл. 5.4.6). Титров РМП 1:16 и выше у пациентов с коинфекцией не выявлено. У 8 (80%) из 10 пациентов с положительным результатом РМПл был выявлен плеоцитоз (медиана – 42,7 кл/мкл, 25-й перцентиль – 5,3 кл/мкл, 75-й перцентиль – 144,6 кл/мкл). У 8 (80%) из больных с положительной РМПл был повышен уровень белка в ЦСЖ (медиана – 0,72 г/л, 25-й перцентиль – 0,4 г/л, 75-й перцентиль – 0,9 г/л). У 7 (70%) больных положительная РМП в ликворе сочеталась с плеоцитозом и гиперпротеинрахией.

Табл. 5.4.5 – Степень позитивности реакции микропреципитации в ЦСЖ у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ на момент первичного выявления сифилиса

Степень позитивности	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=175 абс.значение (%)
Резко положительные результаты (4+)	5 (2,9)
Положительные результаты в титре (3+)	2 (1,1)
Положительные результаты в титре (2+)	3 (1,7)
Отрицательный результат	165 (94,3)

Табл. 5.4.6 – Степень позитивности микропреципитации в ЦСЖ у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ на момент первичного выявления сифилиса

Степень позитивности	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=10 абс.значение (%)
Низкие значения титров антител (1:2 – 1:4)	3 (60)
Средние значения титров антител (1:8)	2 (40)

Специфические IgM в ЦСЖ методом ИФА исследованы у 127 (70,2%) мужчин. Положительный результат обнаружен у 35 (27,6%) больных, коэффициент позитивности варьировал от 0,9 до 19,0 ($5,4 \pm 0,9$ (95% 1,9; доверительный интервал: 3,6–7,3; медиана – 3, 25-й перцентиль – 1,6, 75-й перцентиль – 6,2). В 2 случаях (1,6%) результат реакции был сомнительным.

Специфические IgG в ЦСЖ методом ИФА были исследованы у 169 (93,3%) больных. У 141 (77,9%) пациентов получен положительный результат, КП варьировал от 0,8 до 20,8 ($10,0 \pm 0,6$; медиана – 9,6, 25-й перцентиль – 3,7, 75-й перцентиль – 16,7). Титр антител в IgG-ИФА исследован у 127 (75,1%), минимальное значение показателя составило 1:2 – у 21 (16,5%), максимальное 1:256 – у 9 (7,1%), (медиана – 1:16, 25-й перцентиль – 1:4, 75-й перцентиль – 1:64).

РПГА в ликворе исследованы у 160 (88,4%) больных (табл. 5.4.7).

Табл. 5.4.7 – Степень позитивности реакция пассивной гемагглютинации в ЦСЖ у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ на момент первичного выявления сифилиса

Степень позитивности	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=160 абс.значение (%)
Резко положительные результаты (4+)	84 (52,5)
Положительные результаты в титре (3+)	26 (16,3)
Положительные результаты в титре (2+)	28 (17,5)
Сомнительный результат	8 (5,0)
Отрицательный результат	14 (8,7)

РИФ в ликворе исследована у 152 (84,0%) пациентов (табл. 5.4.7). Положительные результаты РИФл были обнаружены у 138 (90,8%) обследованных. Низкие значения титров антител в ликворе (1:2–1:8) зарегистрированы у 60 (42,6%), средние (1:16–1:32) – у 31 (22,0%) и высокие (1:64–1:256) – у 36 (25,5%) больных.

Табл. 5.4.8 – Степень позитивности РИФ в ЦСЖ у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ на момент первичного выявления сифилиса

Степень позитивности	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=152 абс.значение (%)
Резко положительные результаты (4+)	62 (40,8)
Положительные результаты в титре (3+)	34 (22,4)
Положительные результаты в титре (2+)	33 (21,7)
Сомнительный результат	9 (5,9)
Отрицательный результат	14 (9,2)

5.5 Методы первичного лечения сифилиса у пациентов из группы коинфекции

В таблице 5.5.1 показаны препараты, использованные при первичном лечении исследуемых пациентов.

Табл. 5.5.1 – Методы лечения сифилиса у пациентов с коинфекцией ВИЧ и сифилис

Методы лечения сифилиса	Количество пациентов, n=284 абс.значение (%)
Пролонгированные пенициллины (бициллин, экстенциллин, ретарпен);	4 (1,4)
Пенициллины средней дюрантности (бензилпенициллина новокаиновая соль)	52 (18,3)
Пенициллин водорастворимый (бензилпенициллина натриевая соль)	105 (37)

Цефалоспорины II поколения (цефтриаксон)	99 (34,8)
Тетрациклины (доксциклин)	1 (0,4)
Сочетание нескольких препаратов	2 (0,7)
Методика неизвестна	2 (0,7)
Полусинтетические пенициллины (ампициллин сульбактам)	18 (6,3)
Макролиды (азитромицин)	1 (0,4)

В процессе лечения у 26 (9,6%) пациентов возникла токсикодермия на применявшийся препарат, в связи с чем была произведена замена антибиотика на один из резервных препаратов. Также замена лекарственных препаратов на антибиотики резерва производилась по причине низкой приверженности к лечению у 5 (1,8%) пациентов. Данные отражены в табл. 5.5.2.

Табл. 5.5.2 – Антибиотики, которые были использованы в качестве замены, у пациентов с непереносимостью

Препараты, использованные для замены	Количество пациентов, абс.значение (%)	n=21
Бензилпенициллина новокаиновая соль	2 (9,5)	
Бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая	3 (14,3)	
Цефтриаксон/роцефин/азаран	10 (47,6)	
Доксциклин	5 (23,8)	
Препарат отменили, курс не продолжали, считали завершенным	1 (4,8)	

5.6 Оценка результатов первичного лечения сифилиса у пациентов с коинфекцией через 12 месяцев

В связи со сниженной приверженностью к диспансерному клинико-серологическому наблюдению 13 (4,6%) мужчин динамику микрореакции преципитации в сыворотке через 12 месяцев после лечения оценить не удалось. РМП стала отрицательной только у 94 (34,7%) исследуемых пациентов. Сроки негитивации клинико-серологических реакций (КСР) после первичного лечения сифилиса: $7,3 \pm 0,4$, медиана – 7; 25-й перцентиль – 3, 75-й перцентиль – 12) месяцев. Снижение позитивности РМПс отмечено у 15 (5,5%) мужчин. Снижение титра в 4 и более раза произошло у 92 (33,9%) пациентов. Нарастание титра (на фоне реинфекции) случилась у 17 (6,3%) исследуемых.

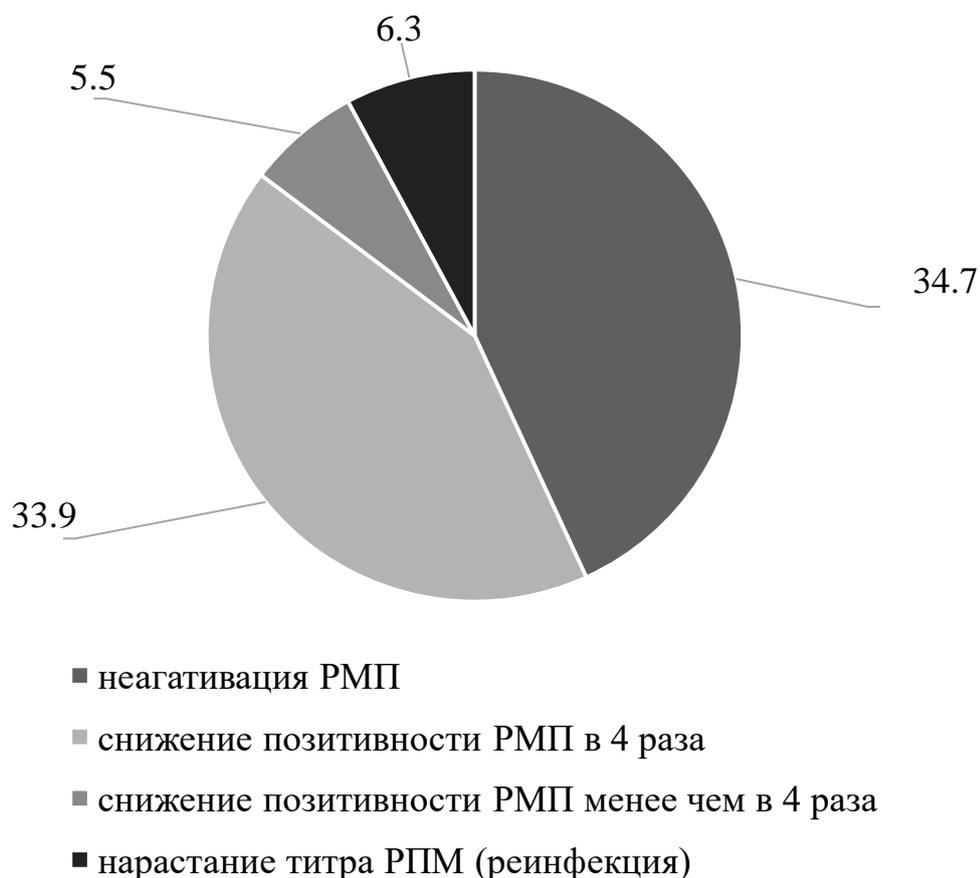


Рисунок 5.6.1 – Динамика микрореакции преципитации в сыворотке пациентов через 12 месяцев после лечения, %

У 119 (43,9%) мужчин через год наблюдения после лечения сифилиса сохранялся высокий титр (4+) РМП (табл. 5.6.1).

Табл. 5.6.1 – Степень позитивности микрореакции преципитации у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ через год наблюдения после лечения сифилиса

Степень позитивности микрореакции преципитации	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=119 абс.значение (%)
Низкие значения титров антител (1:2 – 1:4)	74 (62,2)
Средние значения титров антител (1:8 – 1:32)	44 (37,0)
Высокие значения титров антител (1:64 и выше)	1 (0,8)

Отсутствие приверженности к наблюдению отмечено у 32 (11,3%) исследуемых, в связи с этим показатели специфических ИФА IgG в сыворотке у них определить не удалось. Через год наблюдения после лечения сифилиса положительные серологические показатели специфических ИФА IgG выявлены у 234 (82,4%) мужчин (табл. 5.6.2).

Табл. 5.6.2 – Степень позитивности ИФА IgG у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ через год наблюдения после лечения сифилиса

Степень позитивности	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=234 абс.значение (%)
Низкие значения титров антител (1:10–1:80)	65 (27,8)
Средние значения титров антител (1:160–1:320)	106 (45,3)
Высокие значения титров антител (1:640 и выше)	63 (26,9)

У 233 (82,0%) участников исследования была проведена оценка КП ИФА суммарные (IgM + IgG) в сыворотке спустя 12 месяцев после окончания первичного лечения. У 228 (80,2%) мужчин сохранялись положительные результаты. Через год наблюдения коэффициент позитивности составил $21,1 \pm 0,6$, варьировал от 0,9 до 52,5, медиана 20,5 (25-й перцентиль – 16,6; 75-й перцентиль – 24,8).

В связи с серологической резистентностью и замедленной негативацией серологических реакций 95 (33,5%) пациентов получили дополнительное лечение. Лечение проводили натриевой солью бензилпенициллина у 15 (15,7%) больных, новокаиновой солью бензилпенициллина – у 13 (13,7%), цефтриаксоном – у 55 (57,9%), доксициклином – у 5 (5,3%) и ампициллином – у 7 (7,4%). Дополнительное лечение проводили в сроки от 4 до 76 месяцев после окончания первичного лечения ($23,2 \pm 2,1$ месяцев, медиана – 18 месяцев, 25-й перцентиль – 12 месяцев, 75-й перцентиль – 29 месяцев).

Реакцию микропреципитации после дополнительного лечения удалось оценить у 57 (60,0%) пациентов. Полная негативация РМП в сыворотке отмечена только в 9 (15,8%) случаях, у 45 (78,9%) сохранялись положительные результаты реакции (42 мужчины имели титр 4+) (табл. 5.6.3).

Табл. 5.6.3 – Степень позитивности реакции микропреципитации после дополнительного лечения у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ на момент первичного выявления сифилиса

Степень позитивности реакции микропреципитации	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=42 абс.значение (%)
Низкие значения титров антител (1:2 – 1:4)	31 (73,8)
Средние значения титров антител (1:8 – 1:32)	11 (26,2)

Исследование цереброспинальной жидкости после лечения сифилиса проведено 41 (43,2%) мужчине, 80 (43,5%) пациентам исследование было рекомендовано, но не было проведено с вязи с их отказом.

Уровень цитоза определили у 40 (97,5%) пациентов исследуемой группы (табл. 5.6.4). Количество клеток в ЦСЖ колебалось от 0,3 до 46,6 в 1 мкл (медиана – 2 клетки, 25-й перцентиль – 1 клетка, 75-й перцентиль – 4 клетки).

Табл. 5.6.4 – Уровень цитоза в ликворе у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ через год после лечения сифилиса

Уровень цитоза	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=40 абс. значение (%)
Менее 5 кл/мкл	29 (72,5)
Более 5 кл/мкл	8 (20,0)
Более 20 кл/мкл	3 (7,5)

Уровень белка в ЦСЖ был определен у 40 (97,5%) больных. Он варьировал от 0,15 до 1,04 г/л (медиана – 0,42 г/л, 25-й перцентиль – 0,35 г/л, 75-й перцентиль – 0,49 г/л). Уровень белка более 0,45 г/л обнаружен у 15 (37,5%) пациентов.

Реакция микропреципитации в ликворе отрицательная у 40 (97,6%) пациентов. У одного пациента выявлен сомнительный результат РМП. Специфические IgM в ЦСЖ методом ИФА исследованы у 31 (75,6%) мужчин. Положительный результат обнаружен у 2 (6,5%) больных, в 1 случае (3,2%) результат реакции был сомнительным, остальные 28 (90,3%) мужчин имели отрицательные значения.

Специфические ИФА IgG исследованы у всех пациентов, положительный результат выявлен у 26 (63,4%), отрицательный – у 15 (36,6%) мужчин. КП варьировал от 1,1 до 23,4 (медиана – 6,4, 25-й перцентиль – 2,6, 75-й перцентиль – 15,3). Минимальное значение титра антител в IgG-ИФАл составило 1:2 – у 7 (26,9%), максимальное 1:256 – у 2 (7,7%), (медиана – 1:4, 25-й перцентиль – 1:2, 75-й перцентиль – 1:32).

РПГА в ликворе исследована у 35 (85,4%) больных (табл. 5.6.5).

Табл. 5.6.5 – Степень позитивности РПГА в ЦСЖ у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ через год после лечения сифилиса

Степень позитивности	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=35 абс.значение (%)
Резко положительные результаты (4+)	17 (48,6)
Положительные результаты в титре (3+)	4 (11,4)
Положительные результаты в титре (2+)	6 (17,1)
Сомнительный результат	1 (2,9)
Отрицательный результат	7 (20,0)

РИФ в ликворе исследована у 34 (82,9%) пациентов. Положительные результаты РИФл были обнаружены у 26 (76,5%) обследованных (табл. 5.6.6).

Табл. 5.6.6 – Степень позитивности РИФ в ЦСЖ у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ через год после лечения сифилиса

Степень позитивности	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=34 абс.значение (%)
Резко положительные результаты (4+)	8 (23,5)
Положительные результаты в титре (3+)	5 (14,7)
Положительные результаты в титре (2+)	10 (29,4)
Сомнительный результат	3 (8,8)
Отрицательный результат	8 (23,5)

5.7 Особенности сифилиса при повторном заражении у ВИЧ-инфицированных пациентов

Реинфекция сифилиса в период клинико-серологического наблюдения была диагностирована у 76 (26,7%) пациентов. Повторные заражения имели место в сроки $29,7 \pm 2,5$ месяцев (медиана – 21 месяц, 25-й перцентиль – 13 месяцев, 75-й перцентиль – 45 месяцев) после первичного лечения. Количество случаев инфицирования сифилисом в жизни варьировало от 1 до 5, медиана – 1 раз, 25-й перцентиль – 1 раз, 75-й перцентиль – 2 раза. Количество пациентов, которые заражались сифилисом более двух раз – 19 (25,0%).

Повторные заражения сифилисом обнаруживали при плановом скрининге в ЦСПИД в 52,6% случаев, при самостоятельном обращении к врачу с жалобами – 26,3% случаев, а также при обследовании по контакту с партнером, у которого был диагностирован сифилис – в 21,1% случаев (табл. 5.7.1).

Табл. 5.7.1 – Обстоятельства выявления повторных заражений сифилисом у ВИЧ-инфицированных пациентов

Причина выявления сифилиса	Количество пациентов, n=76 абс.значение (%)
Самостоятельно обратился с жалобами, связанными с сифилисом	20 (26,3)
Плановый скрининг (ЦСПИД)	40 (52,6)
Обследование по контакту с больным сифилисом	16 (21,1)

Проведен анализ стадий ВИЧ-инфекции у пациентов, подвергшихся повторному заражению сифилисом (рис. 5.7.1). Стадию вторичных заболеваний 4А имели подавляющее большинство исследуемых 48 (63,2%), 3 стадия была диагностирована у 21 (27,6%) мужчин. При повторном заражении сифилисом 75 (98,7%) пациентов получали АРТ.

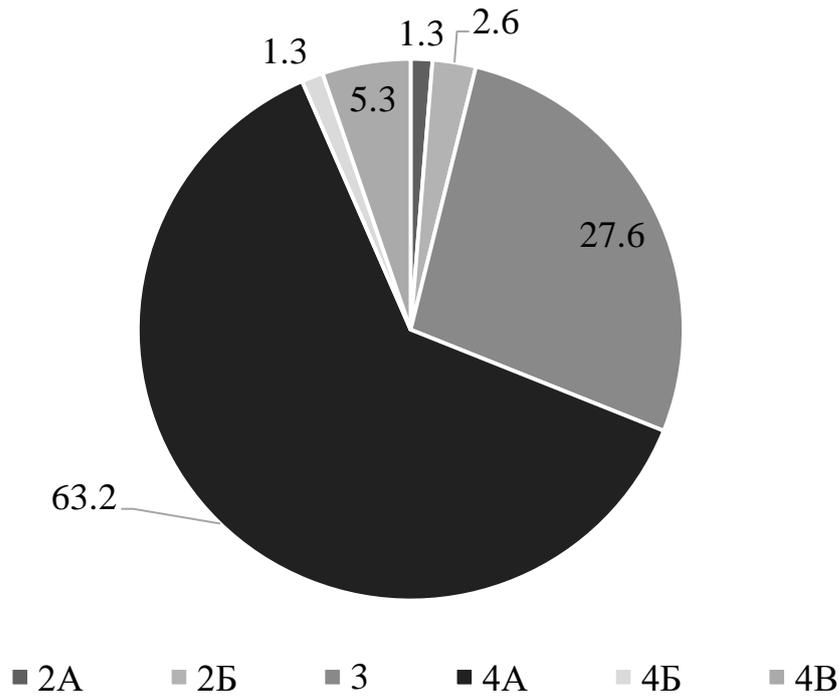


Рисунок 5.7.1 – Стадии ВИЧ-инфекции у пациентов с повторным заражением сифилисом (Российская классификация ВИЧ-инфекции В.И. Покровского, 2006 г.)

Активными наркопотребителями себя признали 16 (21,1%) пациентов. Регулярное употребление алкоголя отметили 54 (71,1%) мужчин.

При оценке сексуальных предпочтений представителей данной группы, выявлено, что 18 (25,0%) мужчин имели бисексуальные половые контакты, а 12 (17,1%) пациентов являлись гетеросексуалами (рис. 5.7.2).

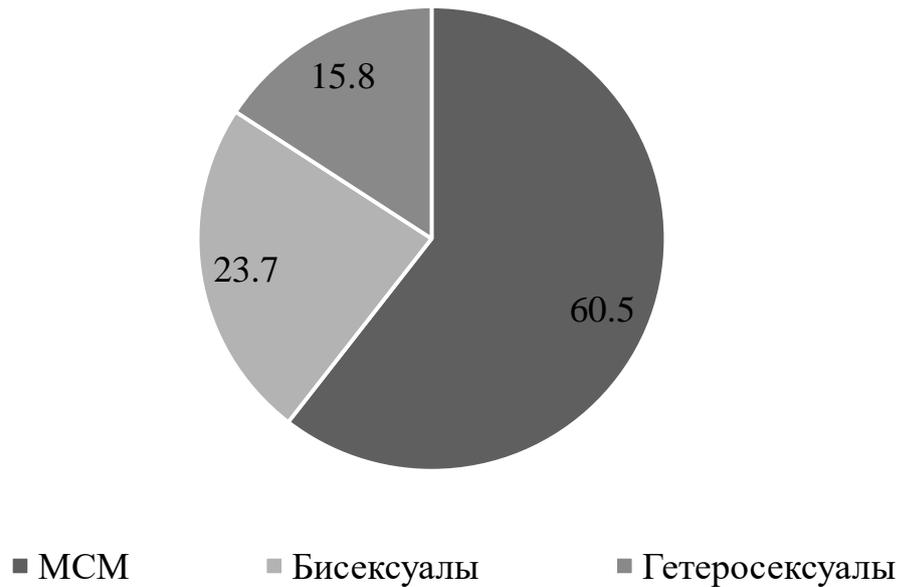


Рисунок 5.7.2 – Сексуальные предпочтения у ВИЧ-инфицированных пациентов с повторным заражением сифилисом

При оценке сопутствующей соматической патологии у пациентов с повторным заражением сифилисом и однократно перенесенным сифилисом не получено достоверных различий (табл. 5.7.2). Наиболее часто встречались заболевания пищеварительной системы (35,5%), дерматологические (28,9%), астенический синдром (27,6%) и нейропсихологические заболевания (22,4%). Перенесенные другие ИППП в анамнезе выявлены у 21% мужчин.

Табл. 5.7.2 – Соматическая патология у ВИЧ-инфицированных пациентов с повторным заражением сифилисом.

Показатель	ВИЧ-инфицированные пациенты с повторным заражением сифилисом, n=76, абс.значение (%)	p
Сердечно-сосудистая патология	12 (15,8)	0,519
Заболевания пищеварительной системы	27 (35,5)	0,779

Нейропсихологические заболевания	17 (22,4)	0,143
Заболевания мочеполовой системы	15 (19,7)	0,998
Заболевания дыхательной системы	14 (18,4)	0,591
Заболевания опорно-двигательной системы	10 (13,2)	0,523
Астенический синдром	21 (27,6)	0,256
Гематологические заболевания	12 (15,8)	0,763
Дерматологические заболевания	22 (28,9)	0,942
ИППП в анамнезе (кроме сифилиса)	16 (21,0)	0,066

- Оценка достоверности проведена между пациентами с первичным и повторным заражением сифилисом.

Достоверных различий в наличие хронических вирусных гепатитов у пациентов с повторным заражением по сравнению с группой пациентов с первичным заражением сифилисом не получено (табл. 5.7.3).

Табл. 5.7.3 – Хронические вирусные гепатиты у ВИЧ-инфицированных пациентов с повторным заражением сифилисом

Показатель	ВИЧ-инфицированные пациенты с повторным заражением сифилисом, n=76, абс.значение (%)	p
Хронический вирусный гепатит В	7 (9,2)	0,501

Хронический вирусный гепатит С	13 (17,1)	0,403
Хронический вирусный гепатит В+С	4 (5,3)	0,906

- Оценка достоверности проведена между пациентами с первичным и повторным заражением сифилисом.

Среди оппортунистических инфекций в группе чаще выявлялись кандидоз слизистых (43,4%), рецидивирующий простой герпес 1 типа (28,9%), себорейных дерматит (26,3%) и аногенитальные бородавки (17,1%). Данные представлены в таблице 5.7.4. Достоверных различий с пациентами, которые перенесли сифилис однократно не получено.

Табл. 5.7.4 – Оппортунистические заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов с повторным заражением сифилисом

Показатель	ВИЧ-инфицированные пациенты с повторным заражением сифилисом, n=76, абс.значение (%)	p
Рецидивирующий простой герпес 1 типа	22 (28,9)	0,798
Рецидивирующий простой герпес 2 типа	5 (6,6)	0,749
Опоясывающий герпес	7 (9,2)	0,329
Пневмоцистная пневмония	1 (1,3)	0,788
Криптококковый менингоэнцефалит	2 (2,6)	0,155
Туберкулез	3 (3,9)	0,636
Кандидоз слизистых	33 (43,4)	0,260
Дерматомикозы	8 (10,5)	0,249

Разноцветный лишай	2 (2,6)	0,524
Себорейный дерматит	20 (26,3)	0,465
Аногенитальные бородавки	13 (17,1)	0,909

- Оценка достоверности проведена между пациентами с первичным и повторным заражением сифилисом.

В структуре форм сифилиса, диагностированных при реинфекции, преобладали ранние (табл. 5.7.5).

Таблица 5.7.5 – Клинические формы сифилиса при повторном заражении у ВИЧ-инфицированных пациентов

Диагноз реинфекции сифилиса	Количество пациентов, n=76 абс.значение (%)
Первичный сифилис половых органов	1 (1,3)
Вторичный сифилис кожи и слизистых	19 (25,0)
Скрытый ранний сифилис	24 (31,6)
Ранний висцеральный сифилис	3 (3,9)
Ранний нейросифилис	27 (35,5)
Поздний нейросифилис	2 (2,6)

Клинические проявления реинфекции сифилиса на коже и слизистых оболочках обнаружены у 34 (44,7%) пациентов.

Первичный сифилис при реинфекции проявился экстрагенитальным язвенным дефектом губы и шейным лимфаденитом.

При вторичном сифилисе клинические проявления реинфекции только на коже отмечены у 4 (21,1%) мужчин, высыпания только на слизистых оболочках – у 6 (31,6%), проявления одновременно на коже и слизистых оболочках – у 9 (47,3%)

(табл. 5.7.6). Увеличение лимфатических узлов наблюдалось у 9 (47,3%) исследуемых.

Табл. 5.7.6 – Сифилиды кожи и слизистых оболочек у больных с вторичным сифилисом кожи и слизистых у ВИЧ-инфицированных больных при повторном заражении сифилисом

Клинические проявления	Количество пациентов, n=19, абс. значение (%)
Множественные эрозивные первичные сифилиомы слизистых оболочек	4 (21,1)
Язвенный первичный аффект слизистых оболочек	1 (5,3)
Фимоз	2 (10,5)
Эритематозная сифилитическая ангина была выявлена	5 (26,3)
Папулезная сифилитическая ангина	1 (5,3)
Папулы на слизистых	4 (21,1)
Папулы на коже (перианальная область, мошонка)	2 (10,5)
Папулы ладоней и подошв	8 (42,1)
Эрозивные папулы в области ануса	2 (10,5)
Розеолезная сыпь на туловище	8 (42,1)
Крупноочаговая алопеция	1 (5,3)
Рупиоидные элементы конечностей и туловища	2 (10,5)

Ранний нейросифилис сопровождался клиническими проявлениями на коже и слизистых у 9 (33,3%) пациентов (табл 5.7.7). Высыпания только на коже были у 2 (22,2%) мужчин, поражение только слизистых оболочек отмечено у 3 (33,3%)

мужчин, высыпания одновременно на коже и слизистых оболочках – у 4 (44,4%).
Увеличение регионарных лимфоузлов выявлено у 7 (77,8%).

Табл. 5.7.7 – Сифилиды кожи и слизистых оболочек у больных с ранним нейросифилисом у больных с коинфекцией ВИЧ и сифилис при повторном заражении сифилисом

Клинические проявления	Количество пациентов, n=9, абс. значение (%)
Экстрагенитальная эрозия (первичный аффе́кт) слизистой полости рта	1 (11,1)
Множественные эрозивные аффе́кты слизистых гениталий	3 (33,3)
Эритематозная ангина	3 (33,3)
Папулезная ангина	1 (11,1)
Сочетание эритематозной и папулезной ангины	1 (11,1)
Папулезная ангина	1 (11,1)
Папулы на коже и слизистых	4 (44,4)
Папулы ладоней и подошв	3 (33,3)
Розеола туловища	6 (66,7)

У всех 76 пациентов выявлена резко положительная (4+) реакция микропреципитации (табл. 5.7.8).

Табл. 5.7.8 – Степень позитивности реакции микропреципитации у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ при повторном заражении сифилисом

Степень позитивности реакции микропреципитации	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=76 абс. значение (%)
Низкие значения титров антител (1:2 – 1:4)	9 (11,8)

Средние значения титров антител (1:8 – 1:32)	37 (48,7)
Высокие значения титров антител (1:64 и выше)	30 (39,5)

До начала лечения 52 (68,4%) мужчины обследованы на специфические ИФА IgM. Ложноотрицательный результат ИФА IgM получен у 31 (59,6%) пациента, положительный – у 21 (40,4%). Коэффициент позитивности составил $4,4 \pm 0,7$, медиана 3,4 (25-й перцентиль – 2,0; 75-й перцентиль – 6,6). У всех пациентов с отрицательным результатом диагноз реинфекции сифилиса был подтвержден минимум двумя положительными результатами специфических серологических тестов.

Результат IgG-ИФА был положительный результат у 76 (100%) исследуемых (табл. 5.7.9). Коэффициент позитивности составил $13,9 \pm 0,6$, медиана 14,3 (25-й перцентиль – 10,9; 75-й перцентиль – 17,4).

Табл. 5.7.9 – Степень позитивности IgG -ИФА у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ при повторном заражении сифилисом

Степень позитивности	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=76 абс.значение (%)
Низкие значения титров антител (1:10–1:80)	0
Средние значения титров антител (1:160–1:320)	6 (7,9)
Высокие значения титров антител (1:640 и выше)	70 (92,1)

ИФА суммарные специфические (IgM + IgG) в сыворотке на момент выявления реинфекции сифилиса исследованы у 66 (86,8%) мужчин, у всех

получен положительный результат. Коэффициент позитивности составил $28,3 \pm 0,7$, медиана 27,8 (25-й перцентиль – 24,9; 75-й перцентиль – 31,5).

Реакция пассивной гемагглютинации проведена у 66 (86,8%) исследуемых мужчин, в 100% случаях реакция была резкоположительная (4+).

РИФаБс обследована у 36 (47,4%) пациентов, в 100% случаях уровень титра составил 4+.

РИФ200 исследована у 34 (44,7%) мужчин (табл. 5.7.10).

Табл. 5.7.10 – Степень позитивности РИФ200 в ЦСЖ у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ при повторном заражении сифилисом

Степень позитивности	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=34 абс. значение (%)
Резко положительные результаты (4+)	28 (82,4)
Положительные результаты в титре (3+)	2 (5,9)
Положительные результаты в титре (2+)	3 (8,8)
Сомнительный результат	1 (2,9)

Исследование цереброспинальной жидкости при реинфекции сифилиса проведено у 23 (30,3%) мужчин.

Уровень цитоза был определен у 22 (95,7%) пациентов исследуемой группы. Количество клеток в ЦСЖ колебалось от 0,43 до 30 в 1 мкл ($5,3 \pm 1,3$, медиана – 3,4 клетки, 25-й перцентиль – 2,2 клетки, 75-й перцентиль – 5,8 клеток (табл. 5.7.11).

Табл. 5.7.11 – Уровень цитоза в ликворе у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ при повторном заражении сифилисом

Уровень цитоза	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=22 абс. значение (%)
-----------------------	---

Менее 5 кл/мкл	11 (50,0)
Более 5 кл/мкл	6 (27,3)
Более 10 кл/мкл	4 (18,2)
Более 20 кл/мкл	1 (4,5)

Уровень белка в ЦСЖ был определен у 22 (95,7%) больных. Он варьировал от 0,3 до 4 г/л, $0,7 \pm 0,2$, медиана – 0,5 г/л, 25-й перцентиль – 0,4 г/л, 75-й перцентиль – 0,8 г/л. Уровень белка более 0,45 г/л был обнаружен у 15 (68,2%) пациентов.

Реакция микропреципитации в ликворе отрицательная у всех 23 (100,0%) испытуемых мужчин.

Специфические IgM-ИФА в ЦСЖ исследованы у 20 (87,0%) пациентов. Положительный результат обнаружен у 4 (17,4%) мужчин, отрицательный – у 16 (69,6%) исследуемых. Коэффициент позитивности варьировал от 0,1 до 4,0, $1,8 \pm 0,7$, медиана 1,2 (25-й перцентиль – 0,5; 75-й перцентиль – 3,4).

Специфические IgG методом ИФА в цереброспинальной жидкости исследованы у всех 23 мужчин. Положительный результат получен у 22 (95,7%) мужчин, отрицательный – у 1 (4,3%) мужчины. КП варьировал от 2,8 до 20,2, $13,8 \pm 1,0$ (95% – 1,9, доверительный интервал 11,8-15,7, медиана – 15,2, 25-й перцентиль – 11,2, 75-й перцентиль – 16,8).

Титр антител в IgG-ИФАл исследован у 22 (95,7%), минимальное значение показателя составило 1:4 – у 1 (4,5%), максимальное 1:256 – также у 1 (4,5%), (медиана – 1:16, 25-й перцентиль – 1:16, 75-й перцентиль – 1:32). Данные уровня позитивности ИФА IgG в ликворе показаны в таблице 5.7.12.

Табл. 5.7.12 – Степень позитивности IgG –ИФА в ЦСЖ у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ при повторном заражении сифилисом

Степень позитивности	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=22 абс.значение (%)
----------------------	---

Низкие значения титров антител (1:2-1:8)	2 (9,1)
Средние значения титров антител (1:16-1:32)	15 (68,2)
Высокие значения титров антител (1:64 и выше)	5 (22,7)

РПГА в ликворе исследована у 22 (95,7%) больных (табл. 5.7.13).

Табл. 5.7.13 – Степень позитивности РПГА в ЦСЖ у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ при повторном заражении сифилисом

Степень позитивности	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=22 абс.значение (%)
Резко положительные результаты (4+)	20 (86,9)
Положительные результаты в титре (3+)	1 (4,5)
Положительные результаты в титре (2+)	1 (4,5)

РИФ в ликворе исследована у 23 (100,0%) пациентов. Положительные результаты РИФл были обнаружены у всех обследованных (табл. 5.7.14). Титры антител РИФ с ликвором не определяли.

Табл. 5.7.14 – Степень позитивности РИФ в ЦСЖ у пациентов с коинфекцией сифилис и ВИЧ при повторном заражении сифилисом

Степень позитивности	Количество лабораторных показателей на момент выявления сифилиса, n=23 абс.значение (%)
Резко положительные результаты (4+)	14 (60,9)

Положительные результаты в титре (3+)	5 (21,7)
Положительные результаты в титре (2+)	4 (17,4)

Отмечается, что практически у половины пациентов лечение проводили цефтриаксоном 36 (47,4%) и у 19 (25%) – бензилпенициллина натриевой солью. Методы лечения представлены в таблице 5.7.15.

Табл. 5.7.15 – Методы лечения реинфекции сифилиса у пациентов из группы коинфекции ВИЧ и сифилис

Методы лечения реинфекции сифилиса	Количество пациентов, абс.значение (%)
Пролонгированные пенициллины (бициллин, экстенциллин, ретарпен)	3 (3,9)
Пенициллины средней дюрантности (бензилпенициллина новокаиновая соль)	3 (3,9)
Пенициллин водорастворимый (бензилпенициллина натриевая соль)	19 (25)
Цефтриаксон	36 (47,4)
Доксициклин	4 (5,3)
Полусинтетические пенициллины (ампициллин)	11 (14,5)

5.8 Резюме

В ходе проведенного исследования выявлены следующие тенденции. Основными формами сифилиса у пациентов с коинфекцией явились: ранний нейросифилис 33,8%, вторичный сифилис кожи и слизистых 31,3% и скрытый ранний сифилис 16,5%.

Особенностями клинических проявлений первичного сифилиса отмечены: язвенный дефект половых органов в 20%, экстрагенитальная эрозия (слизистая ротовой полости) – у 40%, регионарный лимфаденит – у 100% исследуемых, множественные эрозии половых органов – у 20% мужчин, осложнение в виде фимоза развилось в 60% случаях. При вторичном сифилисе основными высыпаниями явились: розеолезная сыпь на туловище (74,2%), папулы ладоней и подошв (30,3%), эритематозная ангина (11,2%). Остаточные первичные аффекты на фоне вторичных проявлений (свежий вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек) отмечены у 4,5% мужчин. Клинические проявления на коже и слизистых оболочках при раннем нейросифилисе встречались у 41,7% исследуемых. Основными проявлениями были: розеола туловища (18,8%), папулы ладоней и подошв (14,6%), сифилитическая алопеция (6,3%), эритематозная ангина (5,2%), распространенные рупиоидные высыпания на лице, туловище и конечностей (признаки злокачественного сифилиса) обнаружены у 1 (1,0%) больного. Остаточные первичные аффекты на фоне вторичных проявлений (свежий вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек) отмечены у 3,1 % мужчин.

Продолжительность заболевания сифилиса менее 6 месяцев выявлена у 35,1%, от полугода до года – у 27,1% пациентов. Источник заражения сифилисом установлен только у 3,5% исследуемых. На момент выявления сифилис был реинфекцией в 24,6% случаях. Плановый скрининг (ЦСПИД) явился основной причиной выявления (54,2%), 34,2% мужчины самостоятельно обратились с жалобами, связанными с сифилисом, а по контакту с партнером, больным сифилисом только 6,7%.

При анализе лабораторных данных выявлено, что у 6,3% пациентов получен ложноположительный результат микрореакции преципитации, что объясняется феноменом «прозоны» (при наличии избыточного количества антител в исследуемой сыворотке возможны ложноотрицательные или слабо положительные результаты ввиду блокировки нормального хода реакции антиген-антитело, а при разведении сыворотки результаты становятся резко положительными). Средние титры РМП (1:8–1:32) отмечались у 48,5% пациентов и высокие (1:64 и выше) – у

27,3%. Положительный результат ИФА IgM в сыворотке получен у 61,6% мужчин. Положительные результаты ИФА IgG в сыворотке выявлены у 98,2% пациентов, высокие показатели титров (1:640 и выше) были у 76,1% больных. Исследование цереброспинальной жидкости при первичном лечении сифилиса проведено у 63,7% мужчин данной группы. Цитоз более 20 кл/мкл обнаружен у 20,2% пациентов. Уровень белка более 0,45 г/л выявлен у 52,0% пациентов. Количество больных с положительной РМП в ЦСЖ составило всего 5,7%. У 80% из этих больных с положительной РМПл был повышен уровень белка в ЦСЖ (медиана – 0,72 г/л, 25-й перцентиль – 0,4 г/л, 75-й перцентиль – 0,9 г/л). У 70% больных положительная РМП в ликворе сочеталась с плеоцитозом и гиперпротеинрахией. Положительный результат специфических IgM в ЦСЖ методом ИФА обнаружен лишь у 27,6% больных. Специфические IgG в ЦСЖ методом ИФА оказались положительными у 77,9% исследованных пациентов.

Лечение сифилиса в 37% случаев проводилось пенициллином водорастворимым (бензилпеницилина натриевая соль), в 34,8% – цефалоспоридами II поколения (цефтриаксон). Лекарственная непереносимость препаратов, применяемых для лечения сифилиса выявлена у 26 (9,6%) пациентов, что обусловило переход на альтернативные схемы.

РМП сыворотки через год наблюдения после лечения сифилиса стала отрицательной только у 34,7% исследуемых пациентов, у 43,9% мужчин сохранялся степень ее позитивности (4+). Через 12 месяцев наблюдения положительные серологические показатели специфических ИФА IgG выявлены у 82,4%, степень позитивности титра (1:160-1:320) – у 45,3% мужчин. Исследование цереброспинальной жидкости через 12 месяцев после первичного лечения сифилиса проведено у 43,2% мужчин. Цитоз более 20 кл/мкл был обнаружен у 7,5% пациентов. Уровень белка более 0,45 г/л выявлен у 37,5% пациентов. Реакция микропреципитации в ликворе была отрицательная в 97,6% случаев. Специфические ИФА IgG в ЦСЖ имели положительный результат у 63,4% пациентов.

В связи с серологической резистентностью и замедленной негативацией лабораторных реакций 33,5% мужчин получили дополнительное лечение. Лечение

проводили цефтриаксоном – у 57,9%, натриевой солью бензилпенициллина у 15,7% больных. Полная негативация РМП в сыворотке после проведения дополнительного лечения отмечена только в 15,8% случаях, у 78,9% пациентов сохранялись положительные результаты реакции (42 мужчины имели титр 4+) с низкой степенью позитивности титра РМПс (1:2-1:4) у 73,8%.

Реинфекция сифилиса в период клинико-серологического контроля случилась у 26,7% пациентов. Повторные заражения сифилисом обнаруживали при плановом скрининге в ЦСПИД (52,6%), что доказывает важность дополнительного скрининга данной группы риска на ИППП, особенно на сифилис. Также пациенты с реинфекцией достоверно чаще обследовались по контакту с партнером, у которого был диагностирован сифилис, $p < 0,001$.

Стадию вторичных заболеваний 4А имели подавляющее большинство исследуемых 63,2%, 3 стадия была диагностирована у 27,6% мужчин. При повторном заражении сифилисом 75 (98,7%) пациентов получали АРТ.

Активными наркопотребителями себя признали 18,3% пациентов, регулярное употребление алкоголя отметили 71,1% мужчин, что подтверждает риск раскрепощенного сексуального поведения и возможность заражения ИППП, в том числе сифилисом.

Выявлено, что 25,0% мужчин имели бисексуальные половые контакты, а 17,1% пациентов были гетеросексуалами. Полученные данные важны для оценки риска распространения сифилиса в общую популяцию, а также возможного роста показателей врожденного сифилиса в будущем.

При исследовании сопутствующей соматической патологии, наличия хронических вирусных гепатитов и оппортунистических инфекций у пациентов с повторным заражением сифилисом и однократно перенесенным сифилисом достоверных различий не получено.

При реинфекции выявлены, в основном, ранние формы: ранний нейросифилис (35,5%) и скрытый ранний сифилис (31,6%) и вторичный сифилис кожи и слизистых (25,0%) пациентов. Клинические проявления реинфекции сифилиса на коже и слизистых оболочках обнаружены у 44,7% пациентов.

Первичный сифилис при реинфекции проявился экстрагенитальным язвенным дефектом губы и шейным лимфаденитом.

Основными проявлениями вторичного сифилиса кожи и слизистых оболочек были: розеола туловища (42,1%), папулы ладоней и подошв (42,1%), эритематозная ангина (26,3%), папулы перианальной области (10,5%), рупиоидные элементы конечностей и туловища (10,5%), как проявление злокачественного сифилиса, крупноочаговая алопеция (5,3%). Достоверно чаще у пациентов с повторным заражением при вторичном свежем сифилисе сохранялись проявления первичных аффектов, $p < 0,001$. Ранний нейросифилис при реинфекции сопровождался высыпаниями на коже и слизистых в 33,3%. Основными проявлениями были: розеола туловища (66,7%), папулы ладоней и подошв (33,3%), эритематозная ангина (33,3%). Достоверно чаще у пациентов с повторным заражением при раннем нейросифилисе сохранялись проявления первичных аффектов, $p < 0,05$, что говорит о быстром течении повторного заражения. Реакция микропреципитации выявлена резко положительной (4+) у всех 76 пациентов. Регистрированы в основном средние значения степени позитивности (1:8–1:32) – у 48,7% и высокие (1:64 и выше) – у 39,5% мужчин. Положительный результат ИФА IgM в сыворотке получен у 40,4%. Специфические ИФА IgG имели положительный результат у 76 (100%) исследуемых с высокой степени позитивности (1:640 и выше) у 92,1% больных. Исследование цереброспинальной жидкости при реинфекции сифилиса проведено только у 30,3% мужчин. Цитоз более 5 кл/мкл был обнаружен у 6 (27,3%) пациентов, более 10 кл/мкл – у 4 (18,2%) и более 20 кл/мкл – у 1 (4,5%). Повышенный уровень белка (более 0,45 г/л) был обнаружен у 15 (68,2%) пациентов. Микрореакция преципитации в ликворе отрицательная у всех 23 (100,0%) испытуемых мужчин. Положительный результат специфических ИФА IgM в ЦСЖ обнаружен у 17,4% мужчин. Специфические ИФА-IgG в ЦСЖ были положительными у 95,7% мужчин. У 47,4% пациентов лечение проводилось цефтриаксоном и у 25% – бензилпенициллина натриевой солью.

5.9 Алгоритм оказания комплексной специализированной медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией и сифилисом

Согласно клиническим рекомендациям «ВИЧ-инфекция у взрослых» МЗ РФ, 2020г., пациенты с ВИЧ-инфекцией при установлении диагноза ВИЧ-инфекции обследуются на сифилис, далее – один раз в 12 месяцев, по показаниям – чаще. Для лабораторной диагностики сифилиса применяются прямые и непрямые методы. Прямые методы диагностики выявляют самого возбудителя или его генетический материал, что является абсолютным доказательством наличия заболевания. Прямые методы используются для диагностики ранних форм заболевания (первичный и вторичный сифилис) с клиническими проявлениями (эрозивно-язвенные элементы), для подтверждения врожденного сифилиса (ткань пуповины, плаценты, органы плода, отделяемое слизистой оболочки носа, содержимое пузырей, отделяемое с поверхности папул). Непрямые методы диагностики сифилиса - это тесты, выявляющие антитела к возбудителю сифилиса в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости, также используется термин серологические лабораторные исследования. Основными методами диагностики сифилиса является определение антител к бледной трепонеме серологическими методами исследования - нетрепонемными и трепонемными. Рекомендовано для обследования пациентов с подозрением на сифилис использовать следующие нетрепонемные исследования: Определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови / ликворе; тест Исследовательской лаборатории венерических заболеваний (Venereal Disease Research Laboratory test, VDRL). Общая характеристика нетрепонемных тестов: применяется антиген нетрепонемного происхождения (стандартизованный кардиолипидный антиген); становятся положительными через 1-2 недели после образования первичной сифиломы; имеют невысокую чувствительность (до 70-90% при ранних формах сифилиса и до 30% – при поздних), могут давать ложноположительные результаты (3% и более). Преимущества нетрепонемных

тестов: низкая стоимость; техническая простота выполнения; быстрота получения результатов. Недостатки нетрепонемных тестов: низкая чувствительность при первичном (75-80%) и позднем сифилисе (30-75%), возможность ложноположительных результатов (до 7%). Рекомендовано для обследования пациентов с подозрением на сифилис в зависимости от клинической ситуации использовать следующие трепонемные исследования: Определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА); Определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) иммуноферментным методом (ИФА); Определение антител к *Treponema pallidum* методом иммуноблоттинга; Определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в сыворотке крови/ликворе реакцией иммунофлюоресценции (РИФ), в том числе в модификациях РИФабс и РИФ); Реакция иммобилизации (бледных) трепонем (РИБТ, РИТ); Иммунохемилюминесцентное исследование; Иммунохроматографическое исследование. Общая характеристика трепонемных тестов следующая: применяется антиген трепонемного происхождения; чувствительность – 70-100% (в зависимости от вида теста и стадии сифилиса); специфичность – 94-100%.

Для диагностики клинических форм сифилиса, безусловно, важными аспектами являются: сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, консультации врачей-специалистов (дерматовенеролог, невролог, офтальмолог, ЛОР-врач, ревматолог, кардиолог, нефролог и другие по показаниям).

Одним из основных проявлений сифилиса у пациента с ВИЧ-инфекцией является нейросифилис. Существуют показания к проведению люмбальной пункции у данной категории: при наличии неврологической, офтальмологической, отоларингологической симптоматики; в случае, если титр РМП/РПП с сывороткой $\geq 1:32$ (в этом случае риск возникновения нейросифилиса повышается в 6 раз); в случае, если уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов в крови ≤ 350 клеток/мкл (в этом случае риск развития нейросифилиса увеличивается в 3 раза); если ВИЧ-инфицированный пациент не получает АРТ.

Плеоцитоз и повышение уровня белка в ликворе не являются специфичными для нейросифилиса, но имеют важное диагностическое значение как критерии развития воспалительных процессов оболочек и органических поражений вещества мозга. Определение в 1 мм ликвора свыше 5 клеток лимфоцитарного ряда свидетельствует о наличии патологических изменений в нервной системе. Содержание белка в ликворе взрослого человека в норме составляет 0,16–0,45 г/л. Специфичность нетрепонемных тестов с цереброспинальной жидкостью близка к 100%, однако их чувствительность недостаточно высока, а частота отрицательных результатов при различных формах нейросифилиса варьирует от 30 до 70%. Трепонемные тесты, напротив, обладают высокой чувствительностью (90-100%), но недостаточно специфичны и могут быть положительными с ликвором при формах сифилиса, не сопровождающихся поражением нервной системы, однако отрицательные результаты трепонемных тестов с цереброспинальной жидкостью исключают нейросифилис. В настоящее время не существует универсального теста, который позволил бы однозначно подтвердить или опровергнуть диагноз нейросифилиса, а также отличить антитрепонемные антитела, пассивно проникающие в центральную нервную систему из сыворотки, от местно синтезируемых. Диагноз устанавливают на основании комплекса критериев. Диагноз нейросифилиса считается подтвержденным при положительном результате РМП (РПР, и других аналогов) цереброспинальной жидкости независимо от наличия неврологической/психиатрической/офтальмологической/отоларингологической симптоматики. Ввиду низкой чувствительности нетрепонемных тестов с ликвором их отрицательный результат не исключает диагноз нейросифилиса. Отрицательный результат трепонемных тестов цереброспинальной жидкости исключает диагноз нейросифилиса. По мнению некоторых экспертов, при постановке с цереброспинальной жидкости VDRL является более чувствительным тестом по сравнению с РМП. Поэтому для исследования ликвора целесообразно использовать VDRL, а не РМП или РПР. При отрицательном результате РМП (РПР, VDRL) цереброспинальной жидкости, независимо от наличия клинической симптоматики, диагноз нейросифилиса 3

подтверждается сочетанием положительных результатов трепонемных тестов с повышенным содержанием белка (более 0,45 г/л) и/или плеоцитозом (более 5 клеток в 1 мкл ликвора, характерно превалирование лимфоцитов), которые не могут быть обусловлены другими заболеваниями. Положительные результаты трепонемных тестов цереброспинальной жидкости при отсутствии плеоцитоза и гиперпротеинарии не позволяют подтвердить диагноз нейросифилиса, так как антитела, определяемые в этих тестах, могут появиться в ликворе вследствие пассивного транспорта из сыворотки через гематоэнцефалический барьер или при попадании крови в цереброспинальную жидкость в результате травматичной спинномозговой пункции. Существует точка зрения, что низкие титры трепонемных тестов в цереброспинальной жидкости (титр РПГА \leq 1:160) свидетельствуют против интратекального синтеза антител и, следовательно, нейросифилиса, а при титре РПГА в цереброспинальной жидкости $>1:320$ внутриоболочечная продукция антител вероятна. Для доказательства наличия нейросифилиса в таких случаях необходимо оценивать проницаемость гематоэнцефалического барьера путем определения индекса РПГА или ИТРА. В норме альбуминовый коэффициент может колебаться от 140 до 400 в зависимости от возраста пациента и в среднем составляет около 220. Снижение коэффициента свидетельствует о повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера. На нейросифилис указывает индекс РПГА выше 100. Этот индекс является также хорошим оценочным тестом для подтверждения эффективности проводимой терапии: если лечение оказывается неэффективным, снижения цифровых значений индекса не происходит. Однако ценность индекса РПГА в диагностике поздних и особенно скрытых форм нейросифилиса невелика.

Кроме того, у пациентов с ВИЧ-инфекцией, коинфицированных сифилисом, на фоне иммунодефицита развиваются вторичные оппортунистические инфекции, коморбидные заболевания, висцеральные формы сифилиса

Рекомендуется пациентам с подозрением на висцеральный сифилис проведение эхокардиографии, компьютерной томографии внутренних органов, магнитно-резонансной томографии, электрокардиографии, рентгенографии,

коронарографии, панаортографии, ультразвуковое исследование внутренних органов, брюшная аортография ультразвуковой доплерографии крупных сосудов и других методов обследования с целью поиска/исключения признаков кардиоваскулярного сифилиса.

Безусловно, на основании проведенного анализа следует оптимизация алгоритма ведения пациента с ВИЧ-инфекцией и сифилисом. В первую очередь, обследование на сифилис при выявлении ВИЧ-инфекции, и сифилис также является показанием для обследования на ВИЧ-инфекцию. Возможно, что пациент первоначально обследуется в КВД. При получении положительного результата на ВИЧ -инфекцию – выявление IgG методом ИФА, ИБ - для установления диагноза он направляется в центр СПИДа. При подтверждении положительного ВИЧ-статуса пациент консультируется эпидемиологом с целью установления пути передачи инфекции, психологом для адекватного принятия диагноза и формирования приверженности к наблюдению и лечению, а также возможности обследовать членов семьи для уточнения их ВИЧ-статуса и сифилиса. При необходимости пациентов консультирует юрист Центра, оказывается социальная поддержка (оформление пособий, инвалидности и т.д.)

Учитывая тот факт, что коинфекция ВИЧ и сифилис в абсолютном большинстве диагностируются у MSM, данная категория должна быть обследована на регулярной основе на ВИЧ-инфекцию и сифилис как минимум 1 раз в 6 месяцев. Чрезвычайно важно обследование половых партнеров, назначение и проведение АРТ, лечения сифилиса, а также использование превентивной терапии, постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции, использования презервативов. Конечно, сочетание ВИЧ-инфекции и сифилиса служит показанием для назначения АРТ.

Всем пациентам при постановке на диспансерный учет проводится комплекс лабораторных диагностических исследований для выявления следующих заболеваний: сифилис; вирусный гепатит С; вирусный гепатит В; при необходимости согласно клиническим рекомендациям: токсоплазмоз (*Toxoplasma gondii*); цитомегаловирус (*Cytomegalovirus*); туберкулез. Всем пациентам при

постановке на диспансерный учет проводится диагностика хронических заболеваний почек: исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (в т.ч. проба Реберга). Рекомендуется у пациентов с заболеваниями почек дополнительно проводить исследование уровня общего кальция в крови; определение фосфатов в крови. Рекомендуется при выявлении у пациента числа CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл определение антигена криптококка (*Cryptococcus neoformans*) в крови – диагностика криптококкоза; определение кислотоустойчивых бактерии в кале, моче и мокроте – диагностика туберкулёза и микобактериоза: микроскопическое (бактериоскопия) исследование мокроты на микобактерии (*Mycobacterium* spp.), микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на микобактерии туберкулёза (*Mycobacterium tuberculosis* complex), определение ДНК *Mycobacterium tuberculosis* complex (микобактерий туберкулёза) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных водах бронхов методом ПЦР, микробиологическое (культуральное) исследование мочи на микобактерии (*Mycobacterium* spp.), микробиологическое (культуральное) исследование кала на микобактерии (*Mycobacterium* spp.).

Учитывая увеличение заболеваемости сочетанными инфекциями ВИЧ и сифилиса в Российской Федерации среди MSM, обследование на ВИЧ-инфекцию и сифилис у данной когорты пациентов целесообразно проводить при любом обращении в медицинскую организацию с последующим проведением до и послетестового консультирования, как элемент раннего выявления и противоэпидемического воздействия. Кроме того, пациентам с коинфекцией ВИЧ и сифилис рекомендуется при уровне CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл и наличии клинических проявлений оппортунистических инфекций старт АРТ и лечение сифилиса необходимо проводить в условиях инфекционного стационара. При уровне CD4-лимфоцитов более 200 кл/мкл и отсутствии клинических проявлений оппортунистических инфекций рекомендовано лечение сифилиса в условиях венерологического стационара и старт АРТ одновременно или сразу после лечения сифилиса).

На основании выше изложенного алгоритм оказания комплексной специализированной медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией и сифилисом выглядит следующим образом (рис 5.10).

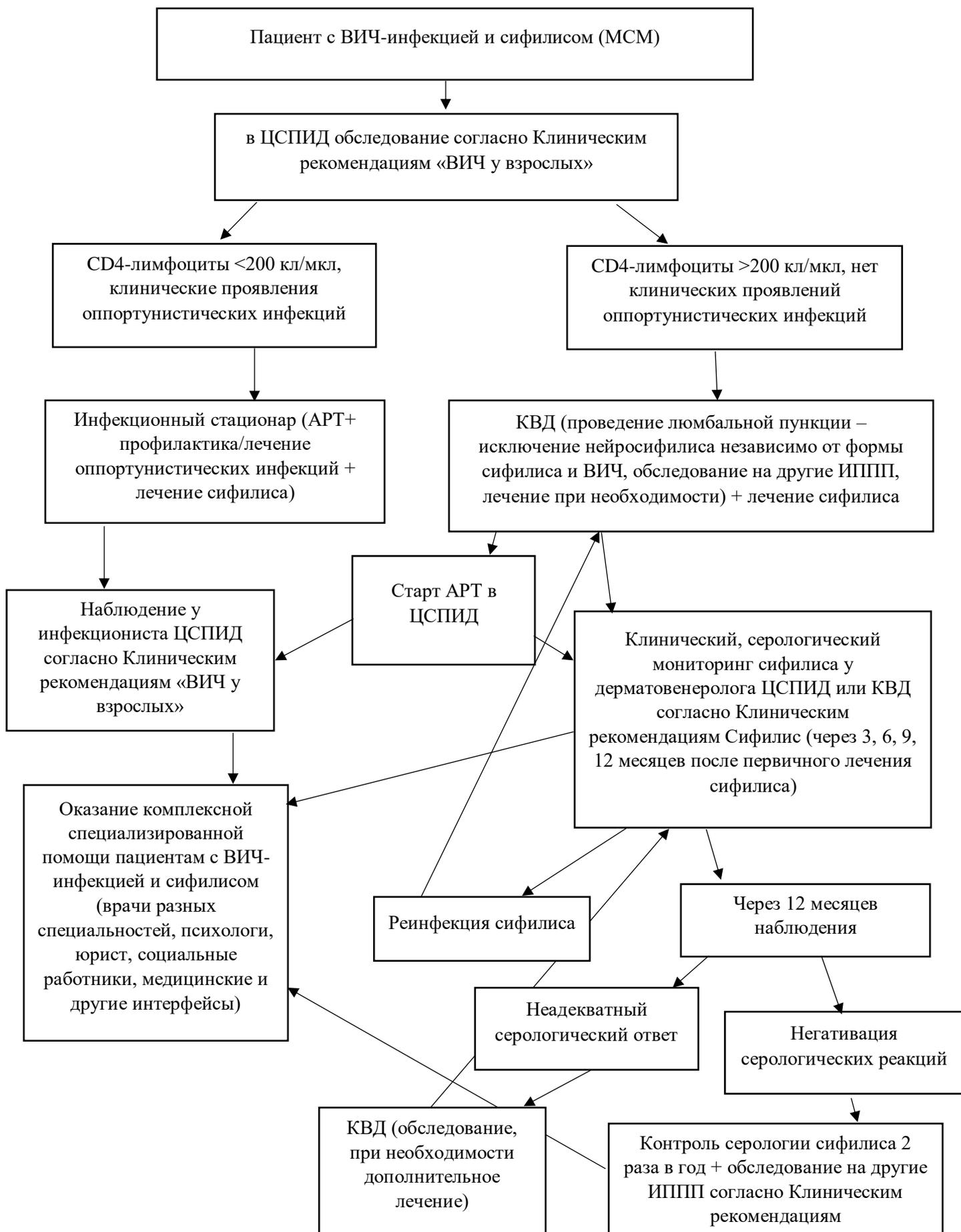


Рис. 5.10 — Алгоритм оказания комплексной специализированной медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией и сифилисом

ГЛАВА 6 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВИЧ-инфекция и сифилис представляют собой медицинскую и социальную проблему, распространенность этих заболеваний во многом зависит от демографических и экономических факторов, уровня жизни населения, наличия профилактических мероприятий [21; 159]. Известно, что частота коинфицирования ВИЧ и сифилис варьирует в зависимости от заболеваемости каждой из инфекций в определенном регионе или группе пациентов, а также наличия факторов риска: особенности возбудителей, источники и пути передачи инфекции [18; 27]. В настоящее время не представляется возможным определить распространенность коинфекции ВИЧ и сифилис, поскольку данные о коинфекции отсутствуют в регистрах уведомлений и исследований приобретенного сифилиса у пациентов с ВИЧ. Чтобы получить эту информацию, необходимо проанализировать базы данных, относящихся к каждому из заболеваний, используя номинальные данные, которых нет в открытом доступе [209].

Согласно литературным данным истощение CD4+ Т-клеток памяти у ВИЧ-инфицированных повышает их восприимчивость к повторному заражению сифилисом. Сопутствующий сифилис также увеличивает вероятность передачи ВИЧ, создавая открытые пути проникновения вируса через разрушение слизистой оболочки хозяина и повышая вероятность заражения вирусом клеток, восприимчивых к ВИЧ [128]. Считают, что это происходит одновременно, за счёт увеличения инфекционной активности вируса иммунодефицита человека и повышения предрасположенности организма человека к ВИЧ [98, 128].

Остаются до конца не выясненными социально-эпидемиологические аспекты сочетанной инфекции ВИЧ и сифилис, клинические, иммунологические показатели по ВИЧ-инфекции среди коинфицированных пациентов, клинические и лабораторные особенности течения сифилиса, а также нет четкого алгоритма ведения пациентов с данными патологиями в сочетании.

Целью настоящего исследования явилось проведение анализа особенностей течения и взаимовлияния сифилиса и ВИЧ-инфекции у пациентов с сочетанной инфекцией для разработки алгоритмов оказания комплексной

персонализированной помощи с учетом особенностей пациента, течения болезни и улучшения результатов лечения.

Для решения поставленных в исследовании задач было проведено исследование на кафедре социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии и на кафедре дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ с использованием клинических, эпидемиологических и лабораторных баз Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (СПб Центр СПИД, главный врач - к.м.н. Т.Н. Виноградова) и одного из его филиалов - отделения инфекционных заболеваний поликлиник Фрунзенского района Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 109» (СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 109», главный врач Е. А. Мелихов).

Произведена оценка клинического и иммунологического статуса 585 пациентов мужского пола с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции и состоящих на учете в Санкт-Петербургском Центре СПИД методом случайной выборки. Из 585 человек была выделена основная группа пациентов, в которую было включено 284 ВИЧ-инфицированных пациентов с коинфекцией сифилиса. Группу сравнения составили 301 человек с диагнозом ВИЧ-инфекция и отсутствием сифилиса. При оценке возрастных показателей, установлено, что средний возраст пациентов в обеих группах составил $37,4 \pm 11,4$ лет.

По результатам анализа эпидемиологической и социально-демографической характеристики 585 ВИЧ-инфицированных пациентов определены следующие особенности. Пациенты с коинфекцией ВИЧ и сифилис, как правило, имели высшее образование, трудоустроены (77,1%), пациенты в основном холостые, не наркопотребители, инфицировались половым путем, через гомосексуальные контакты, без использования барьерной контрацепции ($p < 0,05$). Диагноз ВИЧ-инфекции установлен, в основном, при самообращении, сифилис – при плановом обследовании.

В свою очередь, ВИЧ-инфицированные мужчины без сифилиса имели несколько другой «социальный портрет». Как правило, они имели среднеспециальное образование, с регулярной трудовой занятостью, это были наркопотребители, с риском инфицирования ВИЧ примерно в равной степени как половым, так и гемоконтактным путями, в основном, через гетеросексуальные контакты, без использования барьерной контрацепции ($p < 0,05$). Диагноз ВИЧ-инфекции установлен в большинстве случаев при обследовании по клиническим показаниям.

Проведен клинический и лабораторный анализ мужчин с ВИЧ-инфекцией и сифилисом. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, коинфицированных сифилисом, в отличие от группы с моно ВИЧ-инфекцией достоверно чаще определялись 2Б и 4В стадии ВИЧ-инфекции согласно Российской классификации, 2006 г., $p < 0,05$, что свидетельствует о прогрессирующем течении ВИЧ-инфекции на фоне сифилиса. По сопутствующей патологии и оппортунистическим инфекциям были получены следующие результаты. Патология почек выявлялась у 56 (19,7%) мужчин с коинфекцией, что было чаще, чем у пациентов с моноинфекцией, $p = 0,019$. У мужчин из основной группы патология органов дыхания выявлялась чаще - 45 (15,6%), $p = 0,002$, также чаще регистрировалась патология органов опорно-двигательной системы, $p < 0,001$. Нейропсихологические заболевания отмечались у пациентов основной группы у 88 (31,0%) мужчин, $p = 0,013$. Дерматологические заболевания достоверно чаще обнаружены у пациентов основной группы, $p < 0,001$. Орофарингеальный кандидоз достоверно чаще диагностирован у коинфицированных пациентов мужчин, чем у мужчин с моноинфекцией ВИЧ, $p < 0,001$. Аногенитальные венерические бородавки поражали чаще мужчин с коинфекцией ВИЧ и сифилис по сравнению с пациентами группы сравнения, $p < 0,001$. Практически у половины пациентов с моноинфекцией ВИЧ - 150 (49,8%) и у каждого пятого пациента с коинфекцией ВИЧ и сифилис был выявлен ХГС — 61 (21,5%), $p < 0,001$.

При анализе динамики показателей РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов в крови исследуемых пациентов с ВИЧ-инфекцией и с коинфекцией ВИЧ и сифилис

оказалось, что пациенты с моноинфекцией ВИЧ ($n=301$) на всем протяжении проводимого исследования получали АРТ. В свою очередь, коинфицированные пациенты в связи с тем, что имели разные клинические сценарии, были разделены на 3 подгруппы, а именно: пациенты, которые не получали АРТ на момент выявления сифилиса, старт АРТ произведен после начала курса специфического лечения сифилиса – $n=119$ (41,9%) человек – подгруппа 1, пациенты, которые не получали АРТ на момент выявления сифилиса и оставались без АРТ на период всего наблюдения – $n=29$ (10,2%) человек – подгруппа 2 и пациенты, которые получали АРТ на момент выявления сифилиса – $n=136$ (47,9%) человек – подгруппа 3.

При сравнении мужчин из группы моноинфекции ВИЧ и мужчин с коинфекцией из подгруппы 1 группы выявлено, что на момент старта АРТ средние значения РНК ВИЧ в группе моноинфекции достоверно не отличались по сравнению с представителями коинфекции, $p>0,05$, что, вероятно, свидетельствует о том, что сифилис не оказал влияние на данный показатель. Через 6 месяцев после старта АРТ средний уровень РНК ВИЧ у мужчин с моноинфекцией оказался более низким, чем в подгруппе с коинфекцией, $p<0,05$, что может быть связано с параллельным течением сифилиса. Показатели уровня РНК ВИЧ через 12 месяцев после старта АРТ оказались идентичными: $19,9\pm 0,1$ коп/мл в группе моноинфекции ВИЧ и $19,7\pm 1,3$ коп/мл в подгруппе 1, $p>0,05$, и свидетельствуют об эффективности АРТ. При анализе динамики показателей CD4-лимфоцитов между мужчинами из группы моноинфекции ВИЧ и мужчинами из подгруппы 1 группы с коинфекцией ВИЧ и сифилис выявлено, что на момент старта АРТ средние значения CD4-лимфоцитов в группе моноинфекции по сравнению с представителями коинфекции отличались и были выше: $334,6\pm 14,7$ кл/мкл и $367,6\pm 16,7$ кл/мкл соответственно, $p<0,05$. Через 6 месяцев после старта АРТ средние показатели прироста CD4-лимфоцитов у мужчин с моноинфекцией оказались выше, чем в подгруппе с коинфекцией, $p<0,05$. Средние показатели CD4-лимфоцитов в группе моноинфекции ВИЧ через 12 месяцев после старта АРТ оказались также выше по сравнению с показателями CD4-лимфоцитов у пациентов подгруппы, $p<0,05$. В

подгруппе 3 коинфекции ВИЧ и сифилис отмечена тенденция к снижению показателей CD4-лимфоцитов на момент инфицирования сифилисом. После лечения сифилиса показатели восстанавливаются с последующим их ростом. У пациентов подгруппы 2 с коинфекцией сифилиса и ВИЧ, которые не принимали АРТ на протяжении всего исследования, показатели CD4-лимфоцитов снижались, что является проявлением естественного течения ВИЧ-инфекции.

При проведении анализа основной группы выявлено, что основными формами сифилиса явились: ранний нейросифилис 33,8%, вторичный сифилис кожи и слизистых 31,3% и скрытый ранний сифилис 16,5%. Клиническими проявлениями сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов являются: розеола туловища (45,4%), $p=0,007$, папулы ладоней и подошв (22,2%), $p<0,05$, эритематозная ангина (8,1%), $p<0,05$.

Первичный сифилис сопровождался язвенным дефектом половых органов в 20%, экстрагенитальной эрозией (слизистая ротовой полости) – у 40%, регионарный лимфаденит – у 100% исследуемых, множественные эрозии половых органов – у 20% мужчин, осложнение в виде фимоза развилось в 60% случаях. При вторичном сифилисе у 4,5% исследуемых отмечено сохранение осложнений первичного аффекта в виде фимоза. Клинические проявления на коже и слизистых оболочках при раннем нейросифилисе встречались у 41,7% исследуемых, обнаружена сифилитическая алопеция (6,3%), а также распространенные рупиоидные высыпания на лице, туловище и конечностей – у 1 (1,0%) больного.

Продолжительность заболевания сифилиса менее 6 месяцев выявлена у 35,1%, от полугода до года – у 27,1% пациентов. Источник заражения сифилисом выявлен только у 3,5% исследуемых. На момент выявления сифилис был реинфекцией в 24,6% случаях. Плановый скрининг (ЦСПИД) явился основной причиной выявления (54,2%), 34,2% мужчины самостоятельно обратились с жалобами, связанными с сифилисом.

При анализе лабораторных данных выявлено, микрореакция преципитации положительная у 93,7%. Средние титры РМП (1:8–1:32) отмечались у 48,5% пациентов и высокие (1:64 и выше) – у 27,3%. Положительный результат

специфических ИФА IgM в сыворотке получен у 61,6% мужчин. Коэффициент позитивности составил $6,9 \pm 0,4$. Положительные результаты ИФА IgG в сыворотке выявлены у 98,2% пациентов, высокие показатели титров (1:640 и выше) были у 76,1% больных. Исследование цереброспинальной жидкости проведено у 63,7% мужчин. Цитоз более 20 кл/мкл – у 20,2%. Уровень белка более 0,45 г/л обнаружен у 52,0% пациентов. Количество больных с положительной РМП в ликворе составило всего 5,7%. У 70% больных положительная РМП в ликворе сочеталась с плеоцитозом и гиперпротеинрахией. Положительный результат специфических IgM в ЦСЖ методом ИФА обнаружен лишь у 27,6% больных. Специфические IgG в ЦСЖ методом ИФА оказались положительными у 77,9% исследованных.

РМП сыворотки через год наблюдения после лечения сифилиса стала отрицательной только у 34,7% исследуемых пациентов. Положительные серологические показатели специфических ИФА IgG выявлены у 82,4% мужчин. Исследование цереброспинальной жидкости через 12 месяцев после первичного лечения сифилиса проведено у 43,2% мужчин. Цитоз более 20 кл/мкл – у 7,5%. Уровень белка более 0,45 г/л выявлен у 37,5% пациентов. Реакция микропреципитации в ликворе отрицательная у 97,6% мужчин. Специфические ИФА IgG в ЦСЖ исследованы у всех больных, положительный результат выявлен у 63,4%.

В связи с серологической резистентностью и замедленной негативацией лабораторных реакций 33,5% пациентов получили дополнительное лечение. Полная негативация РМП в сыворотке после проведения дополнительного лечения отмечена только в 15,8% случаях.

Реинфекция сифилиса в период клинико-серологического контроля случилась у 26,7% пациентов. Плановый скрининг в ЦСПИД (52,6%), самообращение с жалобами (26,3%), а также обследование после контакта с партнером, больным сифилисом (21,1%), явились основными причинами выявления реинфекция сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией. При реинфекции выявлены, в основном, ранние формы: ранний нейросифилис (35,5%) и скрытый ранний сифилис (31,6%) и вторичный сифилис кожи и слизистых (25,0%) пациентов. Клинические

проявления реинфекции сифилиса на коже и слизистых оболочках обнаружены у 44,7% пациентов. При реинфекции чаще регистрируются множественные эрозивные дефекты слизистых (21,0%), $p < 0,05$. При лабораторном обследовании реинфекции в 100% случаях, $p < 0,05$, отмечается резкое нарастание титров реакции микропреципитации и специфических трепонемных тестов. Исследование цереброспинальной жидкости при реинфекции сифилиса проведено у 30,3% мужчин. Цитоз более 20 кл/мкл – у 1 (4,5%). Уровень белка более 0,45 г/л был обнаружен у 68,2% пациентов. Реакция микропреципитации в ликворе отрицательная у 100,0% мужчин. Положительный результат специфических ИФА IgM в ЦСЖ обнаружен у 17,4% мужчин. Специфические IgG методом ИФА в цереброспинальной жидкости были положительными у 95,7% мужчин.

По результатам проведенного нами исследования был предложен алгоритм оказания комплексной специализированной медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией и сифилисом. Алгоритм базируется на выделении групп риска и их обследования на ВИЧ-инфекцию и сифилис. К группам риска по заражению ВИЧ-инфекцией и сифилисом относятся, в первую очередь, мужчины, имеющие секс с мужчинами, а также лица обоих полов, ведущие беспорядочную половую жизнь, с множеством половых партнеров, без использования презервативов. Для диагностики клинических форм сифилиса, безусловно, важными аспектами являются: сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, консультации врачей-специалистов (дерматовенеролог, невролог, офтальмолог, ЛОР-врач, ревматолог, кардиолог, нефролог и другие по показаниям). У пациентов с ВИЧ-инфекцией, коинфицированных сифилисом, особенно на фоне иммунодефицита развиваются вторичные оппортунистические инфекции, коморбидные заболевания, висцеральные формы сифилиса. Согласно предложенному нами алгоритму пациентам с подозрением на висцеральный сифилис рекомендовано проведение эхокардиографии, компьютерной томографии внутренних органов, магнитно-резонансной томографии, электрокардиографии, рентгенографии, коронарографии, панаортографии, ультразвуковое исследование внутренних органов, брюшная аортография, ультразвуковая доплерография крупных сосудов

и других методов обследования с целью поиска/исключения признаков кардиоваскулярного сифилиса. Полноценная диагностика позволяет врачу определиться с тактикой ведения и лечения коинфицированного пациента для достижения выздоровления по сифилису и стабильного течения ВИЧ-инфекции, успешного подбора оптимальной схемы АРТ, что является одним из ключевых моментов диспансеризации данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Проведенный анализ социально-эпидемиологических и демографических показателей мужчин, коинфицированных ВИЧ и сифилис, показал, что их «социальный портрет» отличается от ВИЧ-инфицированных мужчин без сифилиса, а именно: они, как правило, не наркопотребители (77,5%), инфицировались половым путем (91,2%), через гомосексуальные контакты (50,4%), без использования презервативов (88,3%), имеют высшее образование (43,8%), трудоустроены (77,1%), в основном, холостые (73,1%), $p < 0,05$.

2. У пациентов с коинфекцией ВИЧ/сифилис течение ВИЧ-инфекции характеризуется прогрессирующим течением, и в отличие от группы моноинфицированных ВИЧ пациентов, значимо чаще диагностируются 2 и 4В стадии заболевания, поражения ЦНС (31%), кожи (28,5%), почек (19,7%), органов дыхания (15,6%), опорно-двигательной системы (10,6%). Среди оппортунистических заболеваний отмечено преобладание кандидоза кожи и слизистых оболочек (50,7%), выявление аногенитальных бородавок (16,6%) ($p < 0,05$).

3. Наличие у пациентов одновременно двух инфекций ВИЧ и сифилис вызывает замедление темпов прироста количества CD4-лимфоцитов в крови на фоне проведения АРТ. В свою очередь, количество РНК ВИЧ в крови в обеих группах не различались на старте АРТ, что свидетельствует о том, что сифилис не оказал влияния на данный показатель ($p > 0,05$). Оценка вирусологической эффективности АРТ через 12 месяцев после старта АРТ показала, что количество РНК ВИЧ в крови у пациентов в обеих исследуемых группах оказалось сходным и не превышало 20 копий/мл.

4. Основными формами сифилиса у пациентов с коинфекцией ВИЧ и сифилис являются: ранний нейросифилис (33,8%), вторичный сифилис кожи и слизистых (31,3%) и скрытый ранний сифилис (16,5%). Основными клиническими проявлениями сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов являются: розеола туловища (45,4%), папулы ладоней и подошв (22,2%), эритематозная ангина (8,1%). Реакция микропреципитации сыворотки крови через 12 месяцев наблюдения после

лечения сифилиса становится отрицательной только в 34,7% исследуемых пациентов, что свидетельствует о замедлении иммунного ответа и связано с течением ВИЧ-инфекции и низким уровнем CD4-лимфоцитов на старте терапии двух инфекций и в процессе их лечения.

5. Повторное инфицирование сифилисом в период клинико-серологического контроля отмечается у 26,7% пациентов и клинически проявляется скрытым ранним сифилисом (34,2%), ранним нейросифилисом (31,6%) и вторичным сифилисом кожи и слизистых (21,6%), при этом при реинфекции чаще регистрируются множественные эрозивные дефекты слизистых (21%) по сравнению с сифилисом, поставленным впервые (4,5%) ($p < 0,05$). У 18,3% пациентов с повторным заражением сифилисом отмечено употребление психоактивных веществ, что предполагает множественные половые контакты. При лабораторном обследовании пациентов с реинфекцией было отмечено резкое нарастание титров реакции микропреципитации ($p < 0,05$).

6. Сочетанное инфицирование ВИЧ и сифилисом, выявленные особенности протекания заболевания обосновывают необходимость в реализации комплексного персонализированного подхода к выбору тактики курирования пациентов инфекционистами и дерматологами, разработке и внедрению клинико-диагностического алгоритма с целью улучшения качества профилактической работы и медико-социальной помощи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая, что в Российской Федерации все большее количество мужчин вовлекаются в эпидемиологический процесс ВИЧ-инфекции и сифилиса, анализ социально-эпидемиологических и демографических показателей на уровне каждого субъекта будет полезен для последующей разработки мер по профилактике их и лечению.

2. Для практической деятельности можно рекомендовать разработанный нами алгоритм оказания комплексной специализированной медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией и сифилисом, который адаптирован к деятельности врача-инфекциониста, дерматовенеролога и группы консультантов, что позволяет оптимизировать процесс диагностики ВИЧ и сифилиса, для достижения выздоровления по сифилису и стабильного течения ВИЧ-инфекции, успешного подбора оптимальной схемы АРТ, что является одним из ключевых моментов диспансеризации данной категории пациентов.

3. В связи с высоким риском реинфекции сифилиса и прогрессирующего течения ВИЧ-инфекции с развитием оппортунистических и сопутствующих заболеваний у коинфицированных пациентов рекомендовать обследование на сифилис 1 раз в 6 месяцев.

4. В связи с вышеизложенными данными пациентам с коинфекцией ВИЧ и сифилис при уровне CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл и наличии клинических проявлений оппортунистических инфекций старт АРТ и лечение сифилиса рекомендуется проводить в условиях инфекционного стационара. При уровне CD4-лимфоцитов более 200 кл/мкл и отсутствии клинических проявлений оппортунистических инфекций рекомендовано лечение сифилиса в условиях венерологического стационара и старт АРТ одновременно или сразу после лечения сифилиса.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПК – антигенпрезентирующая клетка

АРТ – антиретровирусная терапия

АТ – антитела

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВН – вирусная нагрузка ВИЧ в крови

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПГ – вирус простого герпеса

ИИ – ингибиторы интегразы

ИП – ингибиторы протеазы

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФА-сумм – иммуноферментный анализ с суммарным определением IgM- и IgG-антител

ИФА-сумм-л – иммуноферментный анализ с суммарным определением IgM- и IgG-антител в ликворе

ИФА-сумм-с – иммуноферментный анализ с суммарным определением IgM- и IgG-антител в сыворотке

ИХЛА – иммунохемилюминесцентный анализ

КВД – кожно-венерологический диспансер

КП – коэффициент позитивности

ЛЖВ – лица, живущие с ВИЧ

ЛП – люмбальная пункция

МЛС – места лишения свободы

МСМ – мужчины имеющие секс с мужчиной

НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

НС – нейросифилис

НТТ – нетрепонемный(ые) тест(ы)

НТТ-л – нетрепонемные тесты с ликвором

ПАВ – психоактивные вещества

ПИН – потребители инъекционных наркотиков

ПИФ – прямая иммунофлюоресценция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РКС – работники коммерческого секса

РИФ – реакция иммунофлюоресценции

РИФ-л – реакция иммунофлюоресценции с ликвором

РИФ-с – реакция иммунофлюоресценции с сывороткой

РМП – реакция микропреципитации

РМП-л – реакция микропреципитации с ликвором

РМП-с – реакция микропреципитации с сывороткой

РПА – реакция пассивной гемагглютинации

РПА-л – реакция пассивной гемагглютинации с ликвором

РПА-с – реакция пассивной гемагглютинации с сывороткой

РФ – Российская Федерация

СКФО – Северокавказский федеральный округ

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

СР – серологическая резистентность

США – Соединенные Штаты Америки

ТМП – темнопольная микроскопия

ТТ – трепонемный(ые) тест(ы)

ТТ-л – трепонемный(е) тест(ы) с ликвором

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЦНС – центральная нервная система;

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ФСИН – Федеральная служба исполнения наказаний РФ

CD4+ Т-лимфоциты – Т-хелперы

IgM-ИФА-л – иммуноферментный анализ с селективным определением IgM-антител в ликворе

IgM-ИФА-с – иммуноферментный анализ с селективным определением IgM-антител в сыворотке

IgG – иммуноглобулин(ы) G

IgG-ИФА-л – иммуноферментный анализ с селективным определением IgG-антител в ликворе

IgG-ИФА-с – иммуноферментный анализ с селективным определением IgG-антител в сыворотке

IgM – иммуноглобулин(ы) M

Me – медиана

VDRL – Venereal Disease Research Laboratory test

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурасулова, И. Н., Клименко В. М. // Роль иммунных и глиальных клеток в процессах нейродегенерации / Медицинский Академический журнал – 2011. - Т.11, № 1. – С. 12-29.
2. Абуамриа Ала Ну Ман А., Гаджимурадов М.Н., Хайрулаев М.А., Набигулаева З.М., Абдулжалилов А.И. // Поздний скрытый сифилис в Дагестане - причины роста. / Уральский медицинский журнал. 2019. №3. С. 111-118. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.03.34>.
(<https://umj.usma.ru/jour/article/view/522>)
3. Афонин, А.В. // Особенности клинико-лабораторного обследования и ведения больных сифилисом в сочетании с вирусными гепатитами и туберкулезом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук— М., 2008. — 28 с.
4. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Бобрешова А.С. // Противодействие ВИЧ-инфекции и рост заболеваемости в России/ ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9, № 2. С. 82–90.
5. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Розенталь В.В. и др. //Эпидемиология ВИЧ-инфекции. Место мониторинга, научных и дозорных наблюдений, моделирования и прогнозирования обстановки. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2019;11(2):7-26.
6. Беляков, Н.А., Рассохин В. В., Сизова Т. Д., Гайсина А. В., Кольцова О. В., Пархоменко С. И., Громова Е.А. // Особенности проявлений нейрокогнитивных расстройств у больных при ВИЧ - инфекции/ ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2013. — Т.5, №1. — С.76-85.
7. Беляков Н. А., Рахманова А. Г. // Вирус иммунодефицита человека - медицина: руководство для врачей / Под ред.— СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — 752 с.
8. Бобкова, М. Р.// Биология ВИЧ / Вирус иммунодефицита человека - медицина: руководство для врачей / Под ред. Н. А. Белякова, А. Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — С. 17–42.

9. Бобкова, М.Р. //Патофизиология ВИЧ-инфекции / Вирус иммунодефицита человека – медицина. Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – 753 с., ил., с. 43–70.
10. Бондаренко Г.М., Унучко С.В., Никитенко И.Н., и др. //Сифилис: современное состояние проблемы / Дерматология и венерология. 2018. Т. 79. № 1. С. 8-9.
11. Борисенко К.К., Зудин Б.И. и др. //Сочетание сифилиса и ВИЧ-инфекции / Вестник дерматологии и венерологии. – 1990 - №1 - С.72
12. Бородкина О. И. ВИЧ/СПИД как риск современного общества // Вестник Санкт-Петербургского университета. Социология. 2008. №2. С. 216-221. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vich-spид-kak-risk-sovremennogo-obschestva> (дата обращения: 06.09.2022).
13. Будилова Е.В., Мигранова Л.А. Распространение социально значимых болезней и борьба с ними в России // Народонаселение. 2020. Т. 23. № 2. С. 85-98. DOI: 10.19181/ population.2020.23.2.8.
14. Виноградова Т.Н., Пантелеева О.В., Сизова Н.В., Клиценко О.А., Вонг Ф., Курмаев И.В.// Изучение распространенности ВИЧ-инфекции среди мужчин, практикующих секс с мужчинами с использованием саливационных экспрестестов / ВИЧ-инфекция иммуносупрессии.— 2014.— Т. 6, № 2.— С. 95–99.
15. Гречанская Л.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика и лечение инфекций, передающихся половым путем, у ВИЧ-инфицированных: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 2006. 23 с
16. Демина М.А. Медико-социальные аспекты эпидемиологии и профилактики заболеваний, передающихся половым путём, и ВИЧ-инфекции: автореф. дис.... канд. мед. наук / М.А. Демина. – М., – 2011. – 23с
17. Клинические рекомендации ВИЧ у взрослых, 2020 года

18. Козенко Л.И., Лин В.Н., Н.Н. Цабак, А.М. Кириуцов О случаях сочетания сифилиса и ВИЧ-инфекции // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999 - №1 - С.64. ;
19. Козенко, Л.И., Лин В.Н., Кириуцов А.М. // Выявление ВИЧ-инфекции у больных сифилисом /Вестник дерматологии и венерологии. — 2004. — № 4. — С. 56–56.
20. Коробко А. В., Орлова И. А., Смирнова Н. В. [и др.] //Сифилис у пациентов с ВИЧ-инфекцией - значение медико-социальных факторов в развитии сочетанной инфекции / ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6. – № 4. – С. 57-63.
21. Кошкин С.В., Евсеева А.Л., Рябова В.В., Коврова О.С. Особенности течения сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов — клинический случай // Вестник дерматологии и венерологии. - 2020. - Т. 96. - №1. - С. 52-57. doi: 10.25208/vdv553-2020-96-1-52-57.
22. Красносельских Т.В., Манашева Е.Б., Гезей М.А. Проблемы диагностики и лечения сифилиса при коинфекции вирусом иммунодефицита человека / ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018. Т. 10. № 2. С. 43-53. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-2-43-53>.
23. Красносельских, Т. В., Соколовский Е. В.// Патогенез и современные особенности клинической картины приобретенного сифилиса (часть I) / Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2010. – № 2(9). – С. 73-76. – EDN MUYWVZ.
24. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А. [и др.] // Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем и дерматозами на территории Российской Федерации / Вестник дерматологии и венерологии. — 2010. — № 5. — С. 4–22.
25. Кулешов А.Н., Левощенко Е.П., Сакания Л.Р., Корсунская И.М. Сифилис и ВИЧ: случаи из практики // Дерматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017. № 2. С. 37-39.

26. Кулешов, А. Н. // Сифилис и ВИЧ: случаи из практики / Дерматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). -2017.- №2.- С. 37—39.
27. Кутасевич Я.Ф., Кутовая В.В., Белоконь О.Н., Бондаренко Г. М., Никитенко И. Н., Щербакова Ю. В., Унучко С. В. // Практические аспекты серологической диагностики сифилиса на современном этапе / Дерматология и венерология. 2020. Т. 87. № 1. С. 39-42. DOI: 10.33743/2308-1066-2020-1-39-43.
28. Латыпов А.Б., Шарафутдинова Н.Х., Шарафутдинов М.А., Валиев И.Р.// Анализ заболеваемости гонококковой инфекцией населения республики Башкортостан в 1991—2016 гг. /Здоровье и образование в XXI веке. 2017;19(12):104-108.
29. Лосева О.К., Аншуков А.В., Пивоварова В.И. // Современные проблемы диагностики, лечения и клиникосерологического контроля больных нейросифилисом / Рос. журн. кож. и вен. бол.— 2008.— № 2.— С. 56–59.
30. Лямина Е.В. // Выявляемость ВИЧ-инфекции и сифилиса у доноров крови и населения Подольского региона Московской обл.— М., 2005.— 27 с.
31. Манапова Э.Р., Фазылов В.Х., Бешимов А.Т. // Инфекции, передаваемые половым путем, у ВИЧ-инфицированных пациентов. /ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2019;11(1):71-74. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1-71-74>
32. Маркес П., Так-Примдаль М. // Борьба с ВИЧ/СПИД в странах Европы и Центральной Азии / Под ред. А. Норсуорти; пер. с англ. –Вашингтон: Всемирный банк, 2005. – С.16.
33. Милич М. В. //Эволюция сифилиса. — М.: Медицина, 1987.
34. Михеев Г.Н., Красносельских Т.В., Соколовский Е.В., Ястребов В.В., Григорян А.Э. // Папуло-бугорковый сифилид: проявления у больного вторичным свежим сифилисом и обзор литературы / Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2011. Т. 6, № 19. С. 60–68.

35. Национальные академии наук, инженерии и медицины, 2021 г. Инфекции, передающиеся половым путем: принятие парадигмы сексуального здоровья. Вашингтон, округ Колумбия: Издательство национальных академий. <https://doi.org/10.17226/25955>,
<https://www.cdc.gov/std/statistics/2020/overview.htm#Syphilis>
36. Новикова Л. А., Бахметьева Т. М., Бахметьев А. А. // Клинические наблюдения сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов / // Актуальные вопросы дерматовенерологии: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, Курск, 06 июня 2017 года / Под редакцией Л.В. Силиной. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2017. – С. 57-60. – EDN ZFTDUN.
37. Олейник А.Ф., Фазылова В.Х.// Значение коморбидности при ВИЧ-инфекции // Инфекционные болезни. Новости, мнения, обучение. 2017. Т. 18, № 1. С. 101–108.
38. Орлова И.А., Коробко А.В., Смирнова Н.В., Дудко В.Ю., Смирнова И.О., Смирнова Т.С., Литвиненко И.В., Пирятинская А.Б., Севашевич А.В., Гайворонская О.В., Иванов А.М. Есть ли клинические особенности проявлений сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией? ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия 2015. Т. 7, № 3. С. 97–104. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-3-97-104>.
39. Плавинский С.Л., Баринаева А.Н., Ерошина К.М. и др. // Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) и ВИЧ-инфекция в группах риска. Распространяются ли возбудители по одним и тем же сетям?/ Медицина. 2013;3:46-56.
40. Подымова А.С., Прожерин С.В., Рямова Е.П. // Влияние иммунодефицита и системного применения антиретровирусных препаратов на структуру заболеваний кожи и слизистых оболочек у больных ВИЧ-инфекцией. /Acta Biomedica Scientifica. 2016;1(5):40-45. <https://doi.org/10.12737/23348>
41. Покровский В. В. //Число ВИЧ-инфицированных в нашей стране может приблизиться к миллиону / ШАГИ профессионал. – 2008. – № 1. – С. 14 – 16.

42. Потекаев Н.Н., Фриго Н.В., Алмазова А.А., Лебедева Г.А. // Эпидемиология сифилиса в современных условиях./ Клиническая дерматология и венерология. 2015;1:22-34. <https://doi.org/10.17116/klinderma2015122-34>
43. Потекаев Н.Н., Фриго Н.В., Дмитриев Г.А., Китаева Н.В., Доля О.В., Гуцин А.Е, Негашева Е.С., Марданлы С.Г.// Лабораторная диагностика сифилиса. Современные подходы и перспективы. Часть I. Эпидемиология. Прямые методы диагностики. /Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(6):7–18. <https://doi.org/10.17116/klinderma2021200617>
44. Потекаев С.Н., Потекаев Н.С., Юрин О.Г., Покровский В.В. // Влияние ВИЧ-инфекции на клинические проявления сифилиса и его течение / Журнал о заболеваниях передаваемых половым путем.— 1995.— № 5.— URL: http://www.ozppp.ru/archive/199505/zppp1995_5p2024.html (дата обращения 03.10.2022 г.).
45. Прожерин, С. В. // Мониторинг заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, среди людей, живущих с ВИЧ / Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19. – № 6. – С. 795-801. – DOI 10.17116/klinderma202019061795. – EDN ZIQJRA
46. Проценко, О.А.// Патогенетическое обоснование и концепция комплексного лечения и профилактики дерматозов у ВИЧ-позитивных лиц: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.А. Проценко. — Харьков, 2011. — 28 с.
47. Рассохин В.В., Беляков Н.А., Розенталь В.В., Леонова О.Н., Пантелеева О.В. //Вторичные и соматические заболевания при ВИЧ-инфекции //ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2014. Т. 6, № 1. С. 7–18.
48. Рахманова, А.Г., Степанова Е. В., Каргальцева И. В., Сизова Н. В., Москвина Е. А. // Результаты исследования генотипической резистентности вируса ВИЧ-1 / Российский семейный врач. – 2003. – № 3. – С. 12–16.
49. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и

- заболеваниями кожи за 2018– 2019 годы. Статистические материалы. М. 2020.
50. Росликова Р. С., Горовой В. Е., Бахметьева Т. М. // Клинические наблюдения сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов / Молодежный инновационный вестник. – 2017. – Т. 6. – № 2. – С. 156-157. – EDN YTOXVX.
 51. Самцов, А.В., Теличко И.Н., Иванов А.М. // Нейросифилис: Современные представления о диагностике и лечении: руководство для врачей под ред. А.В. Самцова. – СПб.: Спецлит, 2006. – 128 с.
 52. Ситуация по ВИЧ-инфекции в России (за 2015 год) // Официальный сайт Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения. URL: <http://mednet.ru/ru/statistika/soczialno-znachimye-zabolevaniya>. Html
 53. Скрипкин, Ю.К. // Кожные и венерические болезни: учебник для врачей и студентов медицинских ВУЗов / Ю.К Скрипкин. – М.: Триада-фарм, 2005. – 688 с. (С. 468-574, 645-656).
 54. Соколовский Е.В., Фриго Н.В., Ротанов С.В. [и др.] //Руководство по лабораторной диагностике сифилиса в странах Восточной Европы / Вестник дерматологии и венерологии. — 2008. — № 5. — С. 87–96
 55. «Социально-значимые заболевания населения России в 2019г», статистические материалы, Москва, 2020г
 56. Струков, А.И. , Серов В.В. // Патологическая анатомия / – М.: Медицина, 1995. – 688 с. (С.148-147, 159, 513-517).
 57. Трумова Ж.З., Акышбаева К.С., Джумабаева С.М.// Вирус иммунодефицита человека и инфекции, передаваемые половым путем, среди уязвимых групп населения в Казахстане/ Андрология и генитальная хирургия 20154; 2
 58. Турсунов, Р. А. // Особенности эпидемиологии ВИЧ-инфекции, сочетанной с сифилисом / Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. – № 4(58). – С. 26-28. – EDN TDRSET.
 59. Федеральная служба государственной статистики Росстат, 2019 год.
 60. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом, 2013.

61. Фриго Н.В., Китаева Н.В., Ротанов С.В. // Современные аспекты дифференциальной диагностики ложноположительных результатов серологических реакций на сифилис /Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2005. — № 4. — С. 16–20.
62. Шульженко А.Е. Герпетические инфекции человека: перспективы диагностики и противовирусной терапии // Цитокины и воспаление.— 2005.— № 3.— С. 24–28.
63. Эпидемиологические оценочные данные ЮНЭЙДС 2022. Электронный ресурс: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>, активен на 09.10.2022г
64. ЮНЭЙДС. Доклад о глобальной эпидемии СПИДа — Не упустить момент — Устранить неравенство, чтобы покончить с эпидемиями. Женева: ЮНЭЙДС; 2020.
65. ЮНЭЙДС. Обзор фактических данных, Реализация стратегии ЮНЭЙДС на 2016-2021 гг. по ускорению мер для прекращения эпидемии СПИДа. ЮНЭЙДС: Женева; 2020.
66. Abbott, N. J. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability / N. J. Abbott // J. Anat. — 2002. — Jun. — Vol. 200, no. 6. — P. 629–638.
67. Abdulkader RS, Goswami K, Rai SK, Misra P, Kant S. //HIV-risk behavior among the male migrant factory workers in a north Indian city. / Indian J Community Med. 2015 Apr-Jun;40(2):108-15
68. Aboud S, Msamanga G, Read JS, et al.// Genital tract infections among HIV-infected pregnant women in Malawi, Tanzania and Zambia. /Int J STD AIDS 2008;19:824-32.
69. Arora P , Nagelkerke NJD , Jha P . //A systematic review and meta-analysis of risk factors for sexual transmission of HIV in India./ PLoS One 2012;7:e44094. doi:10.1371/journal.pone.0044094
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22937158>

70. Aydin OA, Karaosmanoğlu HK, Sayan M, Ince ER, Nazlıcan O. //Seroprevalence and risk factors of syphilis among HIV/AIDS patients in Istanbul, Turkey./ *Cent Eur J Public Health*. 2015;23(1):65-8.
71. Badie BM, Yavari Z, Esmaeeli S, Paydary K, Emamzadeh-Fard S, Seyed Alinaghi SA, et al.// Prevalence survey of infection with *Treponema pallidum* among HIV-positive patients in Tehran. *Asian Pac/ J Trop Biomed*. 2013;3(4):334-6.
72. Baggaley RF, White RG, Boily MC. //HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention./ *Int J Epidemiol* 2010;39:1048–63.
73. Banda NK, Bernier J, Kurahara DK, et al. //Cross-linking CD4 by HIV gp120 primes T cells for activation induced apoptosis. /*J Exp Med* 1992, 176: 1099–1106.
74. Barbour JD, Sauer MM, Sharp ER, et al. // HIV-1/HSV-2 co-infected adults in early HIV-1 infection have elevated CD4+ T cell counts. *PLoS One* 2007;2:e1080.
75. Barros D'Elia Zanella L.G.F.A., Facchini Lellis R., Khoury Z., Keiko Matsuka Oyafuso L., Figueiredo-Mello C. //Rupoid lesions, PLEVA and superposition phenomenon in malignant syphilis: two case reports in HIV-infected patients. /*J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2017, August 29. DOI: 10.1111/jdv.14563.
76. Baughn R.E., McNeel M.C., Jorizzo J.L. and Musher D.M. (1986) //Characterization of the antigenic determinants and host components in immune complexes from patients with secondary syphilis. /*The Journal of Immunology*, vol. 136, no 4, pp. 1406–1414
77. Bentwich Z , Maartens G , Torten D , et al . // Concurrent infections and HIV pathogenesis. *AIDS* 2000;14:2071-81. doi:10.1097/00002030-200009290-00002 pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061647>.
78. Beyrer C, Baral SD, van Griensven F, Goodreau SM, Chariyalertsak S, Wirtz AL, Brookmeyer R. // Global epidemiology of HIV infection in men who have sex with men. *Lancet*. 2012;380:367–377. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60821-6.

79. Bissio E, Cisneros V, Lopardo GD, et al. //Very high incidence of syphilis in HIV-infected men who have sex with men in Buenos Aires city: a retrospective cohort study. / *Sex Transm Infect.* 2016; doi:10.1136/sextrans-2016-052893.
80. Blondeel K, de Vasconcelos S, García Moreno C, Stephenson R, Temmerman M, Toskin I. // Violence motivated by perception of sexual orientation and gender identity: a systematic review. / *БЮЛЛЕТЕНЬ ВОЗ* 2018; 96(1): 29–41.;
81. Blower SM, Gershengorn HB, Grant RM. // A tale of two futures: HIV and antiretroviral therapy in San Francisco. / *Science* 2000;287:650–4
82. Boily M.C., Baggaley R.F., Wang L. [et al] // Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and metaanalysis of observational studies / *The Lancet infectious diseases.* 2009. Vol. 9, No. 2. P. 118–129.
83. Boily MC, Bastos FI, Desai K, et al. // Changes in the transmission dynamics of the HIV epidemic after wide-scale use of antiretroviral therapy could explain increases in sexually transmitted infections. / *Sex Transm Dis* 2004;31:100–13.
84. Buchacz K, Patel P, Taylor M, Kerndt PR, Byers RH, Holmberg SD, Klausner JD. //Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections/ *AIDS.* 2004 Oct 21;18(15):2075-9. doi: 10.1097/00002030-200410210-00012. PMID: 15577629; PMCID: PMC6763620.
85. Buffet M, Grange PA, Gerhardt A, Calvez V, Bianchi A, Dupin N, et al.// Diagnosing *Treponema pallidum* in secondary syphilis by PCR and immunohistochemistry. / *J Invest Dermatol.* 2007;127(10):2345-2350. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700888> ;
86. Cai YM, Song YJ, Liu H, et al. // Factors associated with syphilis/HIV infection among men who have sex with men in Shenzhen, 2011-2016. / *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2017;51:994–1000.
87. Castro JG, Alcaide ML.// High Rates of STIs in HIV-Infected Patients Attending an STI/ Clinic *South Med J.* 2016;109(1):1-9. <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000389>

88. CDC Prevalence and awareness of HIV infection among men who have sex with men - 21 cities, United States, 2008./ MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59:1201–1207.
89. CDC. Sexually Transmitted Diseases. Syphilis Statistics. 2022 Дата посещения 07.10.2022г <https://www.cdc.gov/std/syphilis/stats.htm>
90. Centers for Disease Control and Prevention // Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR 2006. Vol. 55, No. RR-11. 38 p
91. Centers for Disease Control and Prevention // HIV prevention through early detection and treatment of other sexually transmitted diseases—United States Recommendations of the Advisory Committee for HIV and STD Prevention. 1998. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00054174.htm> . Дата посещения 12.08.2021.
92. Centers for Disease Control and Prevention // Sexually Transmitted Disease Surveillance 2016. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2017.
93. Centers for Disease Control and Prevention. Syphilis surveillance supplement 2013–2017. Atlanta, US: Department of Health and Human Services, 2019 2007;44:1222-8.doi:10.1086/513427
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17407043>.
94. Centers for Disease Control and Prevention// Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. /Morb. Mortal. Wkly. Rep 2015;64:13-16.
95. Centre for Disease Control and Prevention & Pan American Health Organization. // Syphilis testing practices in the Americas region: results of the 2014 survey. / Pan American Health Organization. 2016. https://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=37676&lang=en
96. Chen CY, Li L, Wang M, Lai XH, Sun YM, Chen JH, Wang T.// Analysis of the HIV infection and its related behaviors among men who have sex with men in Zhongshan city (2010-2014) / J Pub Health Prev Med. 2015;26:12–15.
97. Chenglong Zhou, Xiaohong Zhang, Wei Zhang, Junxia Duan, Feijun Zhao // PCR detection for syphilis diagnosis: Status and prospects./ J Clin Lab Anal.

2019;33(5):e22890. Дата посещения: 10.10.2022г.
<https://doi.org/10.1002/jcla.22890>

98. Chesson H.W., Pinkerton S.D., Voigt R., Counts G.W. //HIV infections and associated costs attributable to syphilis coinfection among African Americans / Am. J. Public. Health.— 2003.— Vol. 93.— P. 943–948.
99. Chinese Ministry of Health // Background of China's HIV/AIDS prevention in 2013. /Chinese Ministry of Health: Beijing, China, 2014.
100. Cohen SE, Vittinghoff E, Bacon O, Doblecki-Lewis S, Postle BS, Feaster DJ, et al. // High interest in preexposure prophylaxis among men who have sex with men at risk for HIV infection: baseline data from the US PrEP Demonstration Project. /J Acquir Immune Defic Syndr. 2015 Apr 1;68(4):439-48
101. Cohen, R.A. , Harezlak J., et al. // Effects of nadir CD4 count and duration of human immunodeficiency virus infection on brain volumes in highly active antiretroviral therapy era / J. Neurovirol. – 2010. – Vol. 16. № 1. – P. 25–32.
102. Cohen MS. // When people with HIV get syphilis: triple jeopardy. /Sex Transm Dis 2006;33:149–50
103. Coles AC. // Spirochaeta pallida: methods of examination and detection, especially by means of the dark-ground illumination./ Br Med J. 1909;1:1117- 1120.
104. Colmegna I, Koehler JW, Garry RF, Espinoza LR. // Musculoskeletal and autoimmune manifestations of HIV, syphilis and tuberculosis./ Curr Opin Rheumatol. 2006;18(1):88-95. DOI:10.1097/01.bor.0000197994.27579. d2
105. Courtesy of David Cox, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA. from: «Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus». Edited by M Unemo, et al. World Health Organization, 2013
106. Crepaz N, Hart TA, Marks G. // Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review./ JAMA. 2004;292:224-236.
107. Crosby RA, Charnigo R, Shrier LA. // Prospective associations between perceived barriers to condom: use and "perfect use" /Am J Prev Med 2014;47(1):70-2.

108. Cruz AR, et al. //Immune evasion and recognition of the syphilis spirochete in blood and skin of secondary syphilis patients: two immunologically distinct compartments. / *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1717
109. Cu-Uvin S, Delong AK, Venkatesh KK, et al. // Genital tract HIV-1 RNA shedding among women with below detectable plasma viral load/ *AIDS* 2010;24:2489–97.
110. Cu-Uvin S, Hogan JW, Caliendo AM, et al.// Association between bacterial vaginosis and expression of human immunodeficiency virus type 1 RNA in the female genital tract./ *Clin Infect Dis* 2001;33:894–6.
111. Da Ros C.T., Schmitt C.S. // Global epidemiology of sexually transmitted diseases./ *Asian J. Androl.*, 2008, Vol. 10, No. 1, pp. 110–114.
112. Deeks, S. G., Tracy R., Douek D. C. //Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection / *Immunity*. – 2013. – Vol. 39, no.4. – P. 633–645.
113. Deng H , Liu R , Ellmeier W et al .// Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. /*Nature* 1996;381:661-6.doi:10.1038/381661a0
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8649511> ;
114. Desai S, Croxford S, Brown AE, Mitchell H, Hughes G, Delpech V.// An overview of the HIV epidemic among men who have sex with men in the United Kingdom, 1999-2013./ *Euro Surveill*. 2015;20:1–8. doi: 10.2807/1560-7917.ES2015.20.14.21086.
115. Ding Y, Yan H, Ning Z, et al. // Low willingness and actual uptake of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention among men who have sex with men in Shanghai, China./ *Biosci Trends* 2016;10:113–9. doi:10.5582/bst.2016.01035.
116. Dong MJ, Peng B, Liu ZF, Ye QN, Liu H, Lu XL, et al. //The prevalence of HIV among MSM in China: a large-scale systematic analysis/ *BMC Infect Dis*. 2019;19:1000. doi: 10.1186/s12879-019-4559-1.
117. Doyle JS, Degenhardt L, Pedrana AE, et al. //Effects of HIV antiretroviral therapy on sexual and injecting risk-taking behavior: A systematic review and meta-analysis./ *Clin. Infect. Dis* 2014;59:1483-1494.

118. Dragic T , Litwin V , Allaway GP , et al .// Hiv-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5/ Nature 1996;381:667-73.doi:10.1038/381667a0 pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8649512>.
119. Dumaresq J., Langevin S., Gagnon S., Serhir B., Deligne B., Tremblay C., Tsang R.S., Fortin C., Coutlée F., Roger M. //Clinical prediction and diagnosis of neurosyphilis in HIV-infected patients with early syphilis./ J. Clin. Microbiol., 2013, Vol. 51, No. 12, pp. 4060–066.
120. Eaton LA, Kalichman S.// Risk compensation in HIV prevention: implications for vaccines, microbicides, and other biomedical HIV prevention technologies / Curr HIV/AIDS Rep 2007;4:165–72
121. European Centre for Disease Prevention and Control (2012) Sexually Transmitted Infections in Europe 1990–2010. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control.
122. European Centre for Disease Prevention and Control (2018) Syphilis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control.
123. Farhi, D., Farhi D., Dupin N. //Management of syphilis in the HIV-infected patient: Facts and controversies / Clin. Dermatol. — 2010. — Vol. 28. — P. 539–545.
124. Fauci, A. S. // The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis / Science. — 1988. — Feb. — Vol. 239, no. 4840. — P. 617–622.
125. Feng Y , Bu K , Li M , et al . //Meta-analysis of HIV infection incidence and risk factors among men who have sex with men in China/ Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2015;36:752-8.pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26564708>
126. Fernandes FR, Zanini PB, Rezende GR, et al. // Syphilis infection, sexual practices and bisexual behaviour among men who have sex with men and transgender women: A cross-sectional study./ Sex Transm Infect 2015; 91:142–149.
127. Fitzgerald TJ . // The Th1/Th2-like switch in syphilitic infection: is it detrimental? / Infect Immun 1992;60:3475-9.doi:10.1128/IAI.60.9.3475-3479.1992 pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1386838>

128. Fleming DT, Wasserheit JN. //From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection/ *Sex Transm Infect.* 1999;75(1):3–17. doi: 10.1136/sti.75.1.3.4-6
129. Gabuzda D., Wang J. // Chemokine receptors and mechanisms of cell death in HIV neuropathogenesis / *J. Neurovirol.* — 2000. — May. — Vol. 6 Suppl 1. — P. 24–32.
130. Gao L, Zhang L, Jin Q. // Meta-analysis: prevalence of HIV infection and syphilis among MSM in China. /*Sex Transm Infect.* 2009;85:354–358. doi: 10.1136/sti.2008.034702.
131. Gisselquist D, Potteral JJ, Brody S. // HIV transmission during paediatric health care in sub-Saharan Africa-risks and evidence/ *S Afr Med J.* – 2004 Feb. – 94(2).- P. 109-116.
132. Goh, B.T., van Voorst Vader P.C //European guideline for the management of syphilis / *International journal of STD & AIDS.* — 2001. — Vol. 12. — N 2. — P. 14–26.
133. Golden MR, Marra CM, Holmes KK. //Update on syphilis. /*JAMA.* 2003; 290:1510.
134. Granich RM, Gilks CF, Dye C, et al. //Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model./ *Lancet* 2009;373:48–57.
135. Goswami ND, Hecker EJ, Vickery C, et al. //Geographic information system-based screening for TB, HIV, and syphilis (GIS-THIS): a cross-sectional study./ *PLoS One.* 2012;7(10):e46029. doi:10.1371/journal.pone.0046029.
136. Guan Y, Ding R, Zhou Y, Chen X, Miao X, Zhang Y, et al. // Sensitivity of nPCR for four types of membrane protein DNA and of two pairs of primers for Tpp47 DNA of *Treponema pallidum* in whole blood of congenital syphilis newborns./ *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(2):229-235. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1378321>

137. Hazlett K.R.O., Cox D.L., Decaff meyer M., Bennet M.P., Desrosiers D.C., La Vake C.J., La Vake M.E., Bourell K.W., Robinson E.J., Brasseur R., Radolf J.D. (2005) //TP0453, a concealed outer membrane protein of *Treponema pallidum*, enhances membrane permeability. /*Journal of Bacteriology*, vol. 187, pp. 6499–6508.
138. He Q, Peng W-J, Zhang J-Q, et al. //Prevalence of unprotected anal intercourse and unprotected vaginal intercourse among HIV-positive men who have sex with men in China: a meta-analysis. /*Sex Transm Infect* 2012;88:229–33.
139. Heffelfinger JD, Swint EB, Berman SM, Weinstock HS. //Trends in primary and secondary syphilis among men who have sex with men in the United States. /*Am J Public Health*. 2007;97(6):1076-83.
140. Hook EW, Roddy RE, Lukehart SA, Hom J, Holmes KK, Tam MR.// Detection of *Treponema pallidum* in lesion exudate with a pathogen-specific monoclonal antibody. /*J Clin Microbiol*. 1985;22(2):241-244. <https://doi.org/10.1128/JCM.22.2.241-244.1985>
141. Hu QH, Xu JJ, Zou HC, et al. //Risk factors associated with prevalent and incident syphilis among an HIV-infected cohort in Northeast China. /*BMC Infect Dis*. 2014; 14:658. [PubMed: 25471736].
142. Huang MB, Ye L, Liang BY, Ning CY, Roth WW, Jiang JJ, Huang JG, Zhou B, Zang N, Powell MD, Liang H, Bond VC// Characterizing the HIV/AIDS epidemic in the United States and China. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;13:ijerph13010030. doi: 10.3390/ijerph13010030.
143. Hung P, Osias E, Konda KA, Calvo GM, Reyes-Díaz EM, Vargas SK, Goldbeck C, Caceres CF, Klausner JD. //High Lifetime Prevalence of Syphilis in Men Who Have Sex With Men and Transgender Women Versus Low Lifetime Prevalence in Female Sex Workers in Lima, Peru/. *Sex Transm Dis*. 2020 Aug;47(8):549-555. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001200. PMID: 32541611; PMCID: PMC7357539.
144. Hutchinson C.M., Hook E.W., 3rd, Shepherd M., Verley J., Rompalo A.M.// Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human

- immunodeficiency virus infection./ *Annals of Internal Medicine*, 1994, Vol. 121, No. 1, pp. 94–100.
145. Ito F, Hunter EF, George RW, Pope V, Larsen SA. //Specific immunofluorescent staining of pathogenic treponemes with a monoclonal antibody. /*J Clin Microbiol.* 1992;30(4):831-838. <https://doi.org/10.1128/JCM.30.4.831-838.1992>
 146. Jackman K-M, Tilchin C, Grieb SM, Clark C, Benton-Denny J, Sawyer S, et al. //“We are just a dollar and a number!” Minimizing medical research distrust and stigma among black MSM through more community-informed HIV/STI research approaches, Atlanta, Georgia; 2019
 147. Janier M., Unemo M., Dupin N., Tiplica G.S., Potocnik M., Patel R. //2020 European guideline on the management of syphilis /*European Academy of Dermatology and Venereology.* <https://doi.org/10.1111/jdv.16946>
 148. Jansen K , Schmidt , Drewes J // Increased incidence of syphilis in men who have sex with men and risk management strategies, Germany, 2015. /*Euro Surveill.* 2016;21:30382.doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.43.30382.
 149. Jarzebowski W, Caumes E, Dupin N, Farhi D, Lascaux A-S, Piketty C, et al. // Effect of early syphilis infection on plasma viral load and CD4 cell count in human immunodeficiency virus-infected men: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. /*Arch Intern Med.* 2012;172(16):1237–1243. doi: 10.1001/archinternmed.2012.2706
 150. Johnson LF, Lewis DA. //The effect of genital tract infections on HIV-1 shedding in the genital tract: a systematic review and meta-analysis. /*Sex Transm Dis* 2008;35:946–59.
 151. Jonathan Mermin «CDC Recommends New HIV Testing Approach to Diagnose Infection Earlier» 26.06.2021, www.cdc.gov.
 152. Kalichman S.C., Pellowski J., Turner C. //Prevalence of sexually transmitted coinfections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention / *Sexually transmitted infections.* 2011. Vol. 87, No. 3. C. 183–190.

153. Kalichman SC, Pellowski J. Turner C. //Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. /Sex Transm Infect. 2011; 87(3):183-190. <https://doi.org/10.1136/sti.2010.047514>
154. Kelesidis T. (2014) //The cross-talk between spirochetal lipoproteins and immunity. /Front Immunol, 30 June 2022 / doi: 10.3389/fi mmu.2014.00310.
155. Klausner JD, Wolf W, Fischer-Ponce L, et al. //Tracing a syphilis outbreak through cyberspace./ JAMA. 2000;284:447-449.
156. Kofoed K. (2006) //Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. / Sex Transm Dis, vol. 33, pp. 143–148.
157. Koksall MO, Beka H, Evlice O, et al. Syphilis seroprevalence among HIV-infected males in Istanbul, Turkey. Rev Argent Microbiol 2020.
158. Kreisel, Kristen M. PhD; Spicknall, Ian H. PhD; Gargano, Julia W. PhD; Lewis, Felicia M.T. MD,; Lewis, Rayleen M. MPH; Markowitz, Lauri E. MD; Roberts, Henry PhD; Johnson, Anna Satcher MPH; Song, Ruiguang PhD; St. Cyr, Sancta B. MD; Weinstock, Hillard S. MD.//Sexually Transmitted Infections Among US Women and Men: Prevalence and Incidence Estimates, 2018. /Sexually Transmitted Diseases: April 2021 - Volume 48 - Issue 4 - p 208-214 doi: 10.1097/OLQ.0000000000001355, https://journals.lww.com/stdjournal/Fulltext/2021/04000/Sexually_Transmitted_Infections_Among_US_Women_and.2.aspx.
159. Kuehne A, Fiebig L, Jansen K, et al. //Migrationshintergrund in der infektionsepidemiologischen Surveillance in Deutschland : Analysen am Beispiel Tuberkulose, HIV und Syphilis [Migration and infectious disease surveillance in Germany: Analyses of Tuberculosis, HIV and Syphilis surveillance data]. /Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2015;58(6):560-568. DOI: 10.1007/s00103-015-2157-y
160. Lafond R.E., Lukehart S.A.// Biological basis for syphilis./ Clin Microbiol Rev, (2006) vol. 19, pp. 29–49.

161. Lambert-Niclot, S. ., Tubiana R, Beaudoux C. et al //Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002-2011 survey / AIDS. — 2012. — May. — Vol. 26, no. 8. — P. 971–975.
162. Lawn JE, et al. //Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030./ Lancet. 2016;387:587-603.
163. Lewis D.A.,Latif A.S.,Ndowa F.// WHO global strategy for the prevention and sexually transmitted infections, the time for action / Sex. Transm Infection 2007, 83:508-509
164. Li H-M , Peng R-R , Li J , et al // Hiv incidence among men who have sex with men in China: a meta-analysis of published studies./ PLoS One 2011;6:e23431. doi:10.1371/journal.pone.0023431
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21887251>
165. Li YZ, Xu JJ, Qian HZ, You BX, Zhang J, Zhang JM, Hu QH, Chu ZX, Liu SY, Jiang YJ, Geng WQ, Shang H. //High prevalence of HIV infection and unprotected anal intercourse among older men who have sex with men in China: a systematic review and meta-analysis. /BMC Infect Dis. 2014;14:531. doi: 10.1186/1471-2334-14-531.
166. Liu J, Qu B, C EM, et al.// Factors associated with HIV infection among men who have sex with men in Henan province, China: a cross-sectional study. /BMC Public Health 2013;13:356.
167. Lukehart SA , Shaffer JM , Baker-Zander SA // A subpopulation of *Treponema pallidum* is resistant to phagocytosis: possible mechanism of persistence. /J Infect Dis 1992;166:1449-53.doi:10.1093/infdis/166.6.1449
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1431264>.
168. Lukehart S.A. [et al.] //Syphilis./ In: Harrison principles of internal medicine. Eds. New York. – 1998. – P. 1023-1033.
169. Lynn, W.A. Lightman S. //Syphilis and HIV: a dangerous combination /Lancet. — 2004. — Vol. 4. — N 7. — P. 456–466.

170. Marra C.M, Tantaló L.C., Sahi S.K., Dunaway S.B., Lukehart S.A.. // Reduced *Treponema pallidum*-Specific Opsonic Antibody Activity in HIV-Infected Patients With Syphilis. / *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 213, Issue 8, 15 April 2016, Pages 1348–1354, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv591> PMID: 26655298; PMCID: PMC4799670.
171. Marra, C.M. //Neurosyphilis/ *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2004. – V. 4, №6. – P. 435-440.
172. Mata-Marín LA, Sandoval-Sánchez JJ, Huerta-García G, Arroyo-Anduiza CI, Alcalá-Martínez E // Prevalence of antibodies against *Treponema pallidum* among HIV-positive patients in a tertiary care hospital in Mexico. *Int J STD AIDS.* 2015;26(2):81-5.
173. Mayer K.H., Venkatesh K.K.// Interactions of HIV, other sexually transmitted diseases, and genital tract inflammation facilitating local pathogen transmission and acquisition./ *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2011, Vol. 65, No. 3, pp. 308–316.
174. McBroom R.L., Styles A.R., Chiu M.J. [et al.] //Secondary syphilis in persons infected with and not infected with HIV-1: A comparative immunohistologic study / *Am. J. Dermatopathol.* — 1999. — Vol. 21. — P. 432–441.
175. McCoy SI, Eron JJ, Kuruc JD, et al. // Sexually transmitted infections among patients with acute HIV in North Carolina. *Sex Transm Dis* 2009;36:372–4.
176. McGill M.A., Edmondson D.G., Carroll J.A., Cook R.G., Orkiszewski R.S., Norris S.J. (2010)// Infect Characterization and serologic analysis of the *Treponema pallidum* proteome. /*Immun*, vol. 78 (6), pp. 2631–43. doi: 10.1128/ IAI.00173–10.
177. McManama O'Brien KH, Liu RT, Putney JM, Burke TA, Aguinaldo LD. Suicide and self-injury in gender and sexual minority populations. Dans : Smalley KB, Warren JC, Barefoot N, éditeurs. //LGBT health: meeting the needs of gender and sexual minorities. New York : Springer Publishing Company ; 2017 : pp. 181–198.
178. Michaud JM, Ellen J, Johnson SM, Rompalo A. // Responding to a community outbreak of syphilis by targeting sex partner meeting location: an example of a risk-

- space intervention. /Sex Transm Dis. 2003 Jul;30(7):533-8. doi: 10.1097/00007435-200307000-00001. PMID: 12838079.
179. Mimiaga MJ, Reisner SL, Bland SE, Driscoll MA, Cranston K, Isenberg D, VanDerwarker R, Mayer KH. // Sex parties among urban MSM: an emerging culture and HIV risk environment. / AIDS Behav. 2011 Feb;15(2):305-18. doi: 10.1007/s10461-010-9809-6. PMID: 20838870
180. Ministry of Health of the Republic of Belarus (2018) Obshhij analiz pokazatelej po zaboлеваemosti IPPP v Respublike Belarus [General analysis of indices of STD morbidity in the Republic of Belarus] Minsk, Ministry of Health (electronic resource). Available at: <http://minzdrav.gov.by/ru/novoe-na-sayte/analiz-zaboлеваemosti-ippv-belarusi/> Дата посещения 09.10.2022 г.
181. Miyauchi K, Kim Y, Latinovic O, Morozov V, Melikyan GB. // HIV enters cells via endocytosis and dynamin-dependent fusion with endosomes. /Cell 2009, 137: 433–444.
182. Molina J-M, Charreau I, Chidiac C, et al. // Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial./ Lancet Infect. Dis 2017
183. Moreira C, Venkatesh KK, DeLong A, et al. //Effect of treatment of asymptomatic bacterial vaginosis on HIV-1 shedding in the genital tract among women on antiretroviral therapy: a pilot study. /Clin Infect Dis 2009;49:991–2.
184. Muldoon E., Mulcahy F. //Syphilis resurgence in Dublin, Ireland / Int. J. STD AIDS. 2011. Vol. 22, No. 9. P. 493–497
185. Müller H, Eisendle K, Bräuninger W, Kutzner H, Cerroni L, Zelger B.// Comparative analysis of immunohistochemistry, polymerase chain reaction and focus floating microscopy for the detection of Treponema pallidum in mucocutaneous lesions of primary, secondary and tertiary syphilis. /Br J Dermatol. 2011;165:50-60

186. Ouedraogo A. //Impact of suppressive herpes therapy on genital HIV RNA among women taking antiretroviral therapy: a randomized controlled trial / AIDS. 2006. Vol. 20, No. 18. P. 2305–2313.
187. Padwinska J. (1991) //Circulating immune complexes in experimental syphilis and their relation to immunological response against *Treponema pallidum*. /FEMS Microbiology Immunology, vol. 3, issue 2, pp. 83–91.
188. Park WB, Jang HC, Kim SH, et al. //Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of early syphilis in HIV-infected patients. /Sex Transm Dis. 2008; 35:304–6.
189. Parran T. //Shadow on the land: syphilis. /New York: Reynal and Hitchcock; 1937.
190. Pathela P, Braunstein SL, Blank S, Shepard C, Schillinger JA.// The high risk of an HIV diagnosis following a diagnosis of syphilis: a population-level analysis of New York City men. /Clin Infect Dis. 2015;61(2):281–287. doi: 10.1093/cid/civ289.
191. Pavia C, Folds J, Baseman J. //Cell-mediated immunity during syphilis. A review. /Br. J. Vener. Dis 1978;54:144-150.
192. Petrich A, Rojas P, Schulze J, et al. //Fluorescence in situ hybridization for the identification of *Treponema pallidum* in tissue sections./ Int J Med Microbiol. 2015;305:709-718
193. Pialoux G., Vimont S., Moulignier A. [et al.] // Effect of HIV infection on the course of syphilis [Text] / AIDS. — 2008. — Vol. 10. — P. 85–92.
194. Puga MAM, Bandeira LM, Pompilio MA, et al.// Screening for HBV, HCV, HIV and syphilis infections among bacteriologically confirmed tuberculosis prisoners: An urgent action required./ PLoS One. 2019;14(8):e0221265. DOI: 10.1371/journal.pone.0221265.
195. Qin Q, Tang W, Ge L, et al. // Changing trend of HIV, syphilis and hepatitis C among men who have sex with men in China. / Sci Rep 2016;18:srep31081.
196. R.J. Hayes et al. [Hayes R.J., Schulz K., Plummer F.A. //The cofactor effect of genital ulcers in the perexposure risk of HIV transmission in sub-Saharan Africa / J. Tropical Medicine and Hygiene. 1995. Vol. 98. P. 1–8.

197. Radolf JD , Deka RK , Anand A , et al .// *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen. /*Nat Rev Microbiol* 2016; 14:744-59.doi:10.1038/nrmicro.2016.141
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27721440.
198. Reisner SL, Veters R, White JM, et al.// Laboratory-confirmed HIV and sexually transmitted infection seropositivity and risk behavior among sexually active transgender patients at an adolescent and young adult urban community health center./ *AIDS Care* 2015; 27:1031–1036.
199. Rekart ML , Ndifon W , Brunham RC et al . A double-edged sword: does highly active antiretroviral therapy contribute to syphilis incidence by impairing immunity to *Treponema pallidum*? *Sex Transm Infect* 2017;93:374-378.doi:10.1136/sextrans-2016-052870
pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28093460.
200. Rieg G, Lewis RJ, Miller LG, et al. //Asymptomatic sexually transmitted infections in HIV-infected men who have sex with men: prevalence, incidence, predictors, and screening strategies. /*AIDS Patient Care STDS*. 2008;22:947-954.
201. Rolfs R.T., Joesoef M.R., Hendershot E.F. et al. //A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group./ *N Engl J Med*, 1997; 337 (5): 307-314.
202. Rompalo A. M., Lawlor J., Seaman P. et al.// Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection / *Sex Transm. Dis.* — 2001. — Vol. 28, № 8. — P. 448 – 454
203. Rosanna W, Peeling, David Mabey, Mary L Kamb, Xiang-Sheng Chen, Justin D Radolf, Adele Benzaken // Syphilis./ *Nature reviews Disease primers*. 2017; 3:article number 17073. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.73>
204. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, et al. //Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. /*Bull World Health Organ*. 2019;97:548.

205. Royce R, Sena , Cates W, et al. // Sexual transmission of HIV. /N Engl J Med 1997;336:1072-8.;
206. Ruan Y, Luo F, Jia Y, et al. // Risk factors for syphilis and prevalence of HIV, hepatitis B and C among men who have sex with men in Beijing, China: Implications for HIV prevention./ AIDS Behav 2009; 13:663–670.
207. Sadiq ST, Taylor S, Copas AJ, et al. //The effects of urethritis on seminal plasma HIV-1 RNA loads in homosexual men not receiving antiretroviral therapy. /Sex Transm Dis 2005;81:120–3.
208. Salazar JC , Cruz AR , Pope CD , et al. // Treponema pallidum elicits innate and adaptive cellular immune responses in skin and blood during secondary syphilis: a flow-cytometric analysis. /J Infect Dis 2007;195:879-87.doi:10.1086/511822 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17299719.
209. Sarigül F, Sayan M, İnan D, Deveci A, Ceran N, Çelen MK, Çağatay A, Özdemir HÖ, Kuşcu F, Karagöz G, Heper Y, Karabay O, Dokuzoğuz B, Kaya S, Erben N, Karaoğlan İ, Ersöz GM, Günal Ö, Hatipoğlu Ç, Kutlu SS, Akbulut A, Saba R, Şener A, Büyüktuna SA. // Current status of HIV/AIDS-syphilis co-infections: a retrospective multicentre study. /Cent Eur J Public Health. 2019 Sep;27(3):223-228. doi: 10.21101/cejph.a5467. PMID: 31580558. https://cejph.szu.cz/artkey/cjp-201903-0009_current-status-of-hiv-aids-syphilis-co-infections-a-retrospective-multicentre-study.php
210. Savage EJ, Hughes G, Ison C, Lowndes CM //Syphilis and gonorrhoea in men who have sex with men: a European overview. / European Surveillance of Sexually Transmitted Infections network. 2009 Nov 26;14(47). pii: 19417
211. Sayan M, Sargin F, Inan D, Sevgi DY, Celikbas AK, Yasar K, et al.// HIV-1 transmitted drug resistance mutations in newly diagnosed antiretroviral-naive patients in Turkey./ AIDS Res Hum Retroviruses. 2016 Jan;32(1):26- 31.
212. Scheer S, Chu PL, Klausner JD, et al. //Effect of highly active antiretroviral therapy on diagnoses of sexually transmitted diseases in people with AIDS./ Lancet 2001;357:432–5

213. Sherman K.E., Shire N.J., Rouster S.D. [et al.] //Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus / Clin. Infect. Dis. 2005. Vol. 128. P. 313–327.
214. Scythes JB, Jones CM.// Syphilis in the AIDS era: diagnostic dilemma and therapeutic challenge. /Acta Microbiol Immunol Hung. 2013;60(2):93-116.
215. Sellati TJ , Wilkinson DA , Sheffield JS , et al . //Virulent Treponema pallidum, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by human immunodeficiency virus type 1./ J Infect Dis 2000;181:283-93.doi:10.1086/315209.
216. Sierra S., Kupfer B., Kaiser R. //Basics of the virology of HIV-1 and its replication / J. Clin. Virol. — 2005. — Dec. — Vol. 34, no. 4. — P. 233–244.
217. Sloan B, Scheinfeld N. //The use and safety of doxycycline hyclate and other second-generation tetracyclines. Expert Opin. /Drug Saf 2008;7:571-577.
218. Smalley KB, Warren JC, Barefoot N, editors.// LGBT health: meeting the needs of gender and sexual minorities. / Нью-Йорк: Springer Publishing Company; 2017: с. 181–198.
219. Sparling PF., Holmes K.K., Mardh P.A //In Sexually Transmitted Diseases 3rd edn. / McGraw-Hill Medical; 1999;473-478.
220. Spicknall, Ian H. PhD; Kreisel, Kristen M. PhD; Weinstock, Hillard S. MD. //Estimates of the Prevalence and Incidence of Syphilis in the United States, 2018. /Sexually Transmitted Diseases: April 2021 - Volume 48 - Issue 4 - p 247-252// doi: 10.1097/OLQ.0000000000001364.
221. Spinola SM, Orazi A, Arno JN, et al. // Haemophilus ducreyi elicits a cutaneous infiltrate of CD4 cells during experimental human infection. / J. Infect. Dis 1996;173:394-402.
222. Spiteri G, Unemo M, Mårdh O and Amato-Gauci AJ. //The resurgence of syphilis in high-income countries in the 2000s: a focus on Europe./ Epidemiology and Infection. 2019;147:e143, 1-8. <https://doi.org/10.1017/S0950268819000281>.

223. Staneková D, Kramárová P, Wimmerová S, Hábeková M, Takáčová M, Mojzesová M. // HIV and risk behaviour among men who have sex with Men in Slovakia (2008-2009)./ *Cent Eur J Public Health*. 2014;22(4):239- 44.
224. Theus S.A. (1998) //Treponema pallidum, lipoproteins, and synthetic lipoprotein analogues induce human immunodeficiency virus type 1 gene expression in monocytes via NF-kappaB activation./ *J Infect Dis*, vol. 177, pp. 941–950.
225. Tilchin C, Schumacher CM, Psoter KJ, Humes E, Muvva R, Chaulk P, et al.// Human immunodeficiency virus diagnosis after a syphilis, gonorrhea, or repeat diagnosis among males including non-men who have sex with men: what is the incidence?/ *Sex Transm Dis*. ;46(4):271–277. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000964.
226. Tsachouridou O, Skoura L, Christaki E, Kollaras P, Sidiropoulou E, Ze-bekakis P, et al. // Syphilis on the rise: a prolonged syphilis outbreak among HIV- infected patients in Northern Greece./ *Germs*. 2016;6(3):83-90.
227. Tuddenham S, Shah M, Ghanem KG // Syphilis and HIV: Is HAART at the heart of this epidemic? /*Sex Transm Infect* 2017;93: 311-312.
doi: 10.1136/sextrans-2016-052940.
228. Turkish Ministry of Health. Distribution of HIV/AIDS patients by years in Turkey. [http://www. infeksiyondunyasi.org](http://www.infeksiyondunyasi.org). (In Turkish.) Дата посещения 08.07.2022 г
229. U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Guide for HIV/AIDS Clinical Care – 2014 Edition. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, 2014.
230. Vivithanaporn, P., Heo G., Gamble J., Krentz H.B., Hoke A., Gill M.J. et al. //Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival. A population-based study / *Neurology*. – 2010. – Vol. 75. – P. 1-9.
231. Volberding PA, Deeks SG. //Antiretroviral therapy and management of HIV infection. /*Lancet* 2010;376:49–62.
232. Wang CC, McClelland RS, Reilly M, et al. //The effect of treatment of vaginal infections on shedding of human immunodeficiency virus type 1./ *J Infect Dis* 2001;183:1017–22.

233. Ward H, Ronn M. //Contribution of sexually transmitted infections to the sexual transmission of HIV. *Curr Opin / HIV/AIDS* 2010;5:305-10.
234. Wei SS, Zou YF, Xu YF, et al.// Acceptability and influencing factors of pre-exposure prophylaxis among men who have sex with men in Guangxi./ *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2011;32:786–8
235. Weintrob A.C., Gu W., Qin J. [et al.] //Syphilis coinfection does not affect HIV disease progression / *Int. J. STD AIDS*. 2010. Vol. 21, No. 1. P. 57–59
236. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). World Health Organization 2016
237. Wilson DP, Law MG, Grulich AE, et al.// Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. /*Lancet* 2008;372:314–20.
238. Wilson DP, Prestage GP, Gray RT, et al.// Chemoprophylaxis is likely to be acceptable and could mitigate syphilis epidemics among populations of gay men. / *Sex. Transm. Dis* 2011;38:573-579.
239. Winter AJ, Taylor S, Workman J, et al. // Asymptomatic urethritis and detection of HIV-1 RNA in seminal plasma. /*Sex Transm Dis* 1999;75:261–3.
240. Workowski K.A., Berman S.M. [et al.]// Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 /Centers for Disease Control and Prevention, 2010.
241. Workowski, K.A. Berman S.M.//Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted disease treatment guidelines // *Clinical infectious diseases*. — 2011. — Vol. 53. — N 3. — P. S59–S63.
242. World Health Organization. Global HIV/AIDS response. Дата посещения 02.10.2022г. Available from: <http://www.who.int/hiv/data>.
243. World Health Organization. Report on global sexually transmitted infection surveillance 2018. Geneva: WHO, 2018. Дата посещения 02.10.2022 г.
244. World Health Organization. Report on globally sexually transmitted infection surveillance, 2015. Дата посещения 02.10.2022 г. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249553/9789241565301-eng.pdf;jsessionid=25DA348EE7CDFC387C271F7767AFD756?sequence=1a>.

245. Wu Z , Xu J , Liu E , et al . //Hiv and syphilis prevalence among men who have sex with men: a cross-sectional survey of 61 cities in China./ Clin Infect Dis 2013;57:298-309.doi:10.1093/cid/cit210
pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23580732>. Дата посещения 02.10.2022 г.
246. Yinzhong S, Hongzhou LU.// Pre-exposure prophylaxis for HIV: clinical practice and challenge. /Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2016;45:221–7.
247. Yu W, Wang L, Han N, et al.// Pre-exposure prophylaxis of HIV: a right way to go or a long way to go? /Artif Cells Nanomed Biotechnol 2014;44:201–8.
248. Zeng X, Zhong X, Peng B, Zhang Y, Kong C, Liu X, Huang A. //Prevalence and associated risk characteristics of HIV infection based on anal sexual role among men who have sex with men: a multi-city cross-sectional study in Western China. /Int J Infect Dis. 2016;49:111–118. doi: 10.1016/j.ijid.2016.06.009.
249. Zetola NM, Klausner JD.// Syphilis and HIV Infection: an update. /Clin Infect Dis. 2007;44(9):1222-8.
250. Zhou L, Gong R, Lu X, et al. //Development of a multiplex real-time PCR assay for the detection of Treponema pallidum, HCV, HIV-1, and HBV. /Jpn J Infect Dis. 2015;68(6):481-487. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2014.416>
251. Zhou Y, Li D, Lu D, Ruan Y, Qi X, Gao G. //Prevalence of HIV and syphilis infection among men who have sex with men in China: a meta-analysis./ Biomed Res Int. 2014;2014:620431.