УДК 616.97; 616-036.22

СИФІЛІС У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ – КОНЦЕПЦІЯ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В.І. Миронюк

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме. *Метою роботи був огляд існуючих методів лікування сифілісу у ВІЛ-інфікованих осіб та оцінка їх ефективності, а також вироблення принципового підходу до терапії при поєднанні сифілісу та ВІЛ/СНІДу. Було здійснено пошук літератури через портали «PubMed/MEDLINE», «National Center for Biotechnology Information, U. P.National Library of Medicine», «Наукова електронна бібліотека eLIBRARY.RU» і «Російський індекс наукового цитування (РІНЦ)». У порівняльних рандомізованих дослідженнях не отримано доказів, що яка-небудь інша схема лікування була б більш ефективна, ніж схеми, рекомендовані для пацієнтів без ВІЛ-інфекції. Тому протоколи CDC США (2010) і IUSTI Європи (2014) рекомендують аналогічне лікування раннього сифілісу у ВІЛ-позитивних, і у ВІЛ-негативних пацієнтів (бензатин пеніцилін G, 2,4 млн. ОД в/м, одноразово). В російській літературі ряд авторів пропонують підвищені курсові дози пеніциліну (в 1,5-2 рази) та застосування неспецифічної (імунної) терапії і рекомендують обстеження ліквору для виключення безсимптомного нейросифілісу. Таким чином, немає єдиної думки про ризик розвитку нейросифілісу і серорезистентності у ВІЛ-інфікованих хворих після лікування раннього сифілісу з застосуванням звичайних схем. Поки не вирішені питання впливу антиретровірусної терапії та ступеня ураження імунної системи на результати лікування.*

Ключові слова: *сифіліс, нейросифіліс, Treponema pallidum*, *вірус імунодефіциту людини, лікування, пеніцилін, серорезистентність.*

Сифіліс продовжує залишатися актуальним для охорони здоров'я України. В 2013 році зареєстровано 4569 (10,1 випадків сифілісу на 100000 населення), у тому числі раннього латентного - 2100 (4,6 на 100000 населення) [8]. Сифіліс набув нових клінічних й епідемічних особливостей. Збільшилося кількість випадків нейросифілісу і вісцеральної патології. Одночасно ряд досліджень вказує на збільшення прихованих форм і випадків з дуже незначними проявами на шкірі і слизуватих оболонках [2, 4, 5, 6]. Проникнення сифілісу в більш «благополучні» шари населення змушує переглянути існуючі протиепідемічні заходи. Україна, як і інші країни, перебуває під загрозою нової хвилі епідемії ВІЛ/СНІД (вірус імунодефіциту людини / синдром набутого імунодефіциту) та ІПСШ (інфекції, що передаються статевим шляхом). Провідним шляхом передачі для ВІЛ є статевий, що робить поширення ВІЛ-інфекції нерозривно пов'язаним з епідемією ІПСШ, зокрема сифілісу [7, 11]. Метою роботи був огляд існуючих методів лікування сифілісу у ВІЛ-інфікованих осіб та оцінка їх ефективності, а також вироблення

принципового підходу до протисифілітичної терапії при поєднанні сифілісу та ВІЛ/СНІДу. Було здійснено пошук літератури через портали «PubMed/MEDLINE», «National Center for Biotechnology Information, U. P.National Library of Medicine», «Наукова електронна бібліотека eLIBRARY.RU» і «Російський індекс наукового цитування (РІНЦ)»

Особливостей проявів сифілісу у ВІЛ-інфікованих на сьогоднішній день повністю не встановлено. Одні дослідники вказують на типовий перебіг сифілісу, інші — на збільшення кількості злоякісних форм. Безумовно встановлено, що стан імунодефіциту змінює клініку сифілісу і суттєво впливає на результати лікування [12]. У ВІЛ-інфікованих рецидиви сифілісу після лікування трапляються досить часто – 10-30%. Вважається, що ВІЛ-інфіковані в разі битви сифілісом мають підвищений ризик розвитку раннього нейросифілісу. Тому хворим на прихований сифіліс та активний сифіліс зі строком зараження більше 6 місяців, або з невстановленим строком, які також мають ВІЛ-інфекцію, показано обстеження ліквору [31, 32].

Опубліковані клінічні випадки свідчать про те, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з раннім сифілісом існує підвищений ризик неврологічних ускладнень та неефективності лікування при використанні звичайних схем [1, 10, 31, 32]. Тим не менш, в порівняльних рандомізованих дослідженнях не отримано доказів, що яка-небудь інша схема лікування була більш ефективна для попередження нейросифілісу, ніж схеми, рекомендовані для пацієнтів без ВІЛ-інфекції. Істотне значення автори придають ретельному спостереженню після закінчення лікування (обстеження ліквору). Тому клінічні настанови США (2010) та Європи (2014) рекомендують *аналогічне лікування раннього сифілісу, як у ВІЛ-позитивних, так й у ВІЛ-негативних пацієнтів* (бензатин пеніцилін G, 2,4 млн. ОД в/м, одноразово) [14, 34].

Однак деякі експерти рекомендують додаткове лікування, наприклад, додаткові дози бензатин пеніциліну G, як при пізньому сифілісі, або інші антибіотики додатково [33]. В російській та вітчизняній літературі для лікування ВІЛ-інфікованих хворих на сифіліс часто рекомендуються підвищені курсові дози пеніциліну (в 1,5-2 рази) і більш активне застосування неспецифічної (імунної) терапії [15]. Незважаючи на розпорядчі клінічні рекомендації США і Європи, окремі практичні лікарі та клінічні дослідники все ще не впевнені в оптимальності схеми антибіотикотерапії для лікування ВІЛ-інфікованих осіб з раннім сифілісом [30, 33]. Рекомендація використовувати єдину ін'єкцію 2,4 мільйони одиниць (ОД) пеніциліну тривалої дії (бензатин пеніцилін Джи - БПД) для лікування всіх осіб з раннім сифілісом стало розглядатися з підозрою, враховуючи повідомлення про випадки ранніх неврологічних ускладнень сифілісу, що виникають у ВІЛ-інфікованих пацієнтів після застосування цієї схеми [19].

В останньому номері журналу *Clinical Infectious Diseases*, A. Ganesan, і співавт. спробували відповісти на важливе питання: чи декілька доз 2,4 млн. ОД БПД краще, ніж разова доза при лікуванні ВІЛ-інфікованих осіб з раннім сифілісом, чи ні? Автори прийшли до висновку що «ні» в результаті більш ніж 300 ретроспективних спостережень ВІЛ інфікованих хворих (переважно чоловіків-військовослужбовців) [27]. Адже все не так просто. Біологічно, *Treponema pallidum* поширюється в центральну нервову систему у ранні строки після інфекції. S.A. Lukehart і співавт. ще майже 30 років тому виявили, що ВІЛ-інфіковані пацієнти з раннім сифілісом і відсутністю неврологічних симптомів, яких досліджували на наявність *T. pallidum* у спинномозковій рідині (СМР) після одноразової дози 2,4 млн. ОД БПД, не позбулись збудника сифілісу. Декілька ВІЛ-інфікованих були сановані від трепонеми лише після того, як отримали декілька доз 2,4 млн. ОД БПД 1 раз на тиждень. На відміну від ВІЛ-інфікованих, у ВІЛ-неінфікованих осіб як одноразова, так і багаторазова дози 2,4 млн. ОД БПД позбавляли їх від збудника сифілісу в СМР. Кількість учасників цього складного клініко-лабораторного дослідження була

невеликою, але було показано, що одноразова доза БПД може бути недостатньою, щоб викорінити збудника з центральної нервової системи у ВІЛ-інфікованих осіб [18, 19].

Задовго до настання ери ВІЛ-інфекції дві й більше дози в 2,4 млн. ОД БПД використовувалися, щоб лікувати симптоматичний нейросифіліс з досить хорошим клінічним ефектом [26]. Дійсно, в США 3 дози 2,4 млн. ОД БПД було рекомендовано як альтернативний режим лікування нейросифілісу до 1982 року [28]. Використання дюрантних пеніцилінів було припинено на початку 1980-х років після того, як певні дослідження продемонстрували відсутність стабільної трепрнемоцидної концентрації пеніциліну в лікворі у осіб, які отримували БПД [20]. Чи трепонемоцидні концентрації пеніциліну в СМР необхідні для вилікування нейросифілісу не відомо, але клінічний досвід успішного застосування дюрантних пеніцилінів протягом десятиліть може заперечити проти цього. Тим не менш, метод застосування БПД для лікування нейросифілісу впав у немилість.

Враховуючи ці біологічні та клінічні спостереження, існує великий інтерес до використання додаткових курсів лікування антибіотиками для терапії раннього сифілісу с настанням ВІЛ-ери. Рандомізоване контрольоване випробування, що складається із призначення перорального амоксициліну та пробенециду на додаток до разової дози БПД терапії раннього сифілісу проводилося в 1990-х роках, але цього дослідження було недостатня для вирішення питання лікування раннього сифілісу у ВІЛ-інфікованих осіб, так як лише невелика кількість таких хворих була залучена до даного спостереження [15]. Крім того, посилена терапія, яка використовувалась в цьому дослідженні, не була стандартною схемою лікування, що рекомендувалась на той час клінічними настановами. Отже, питання про те, чи додаткове до БПД лікування дозволяє поліпшити результати залишилися без відповіді.

A. Ganesan, і співавт. провели ретроспективний аналіз 478 випадків (від 350 осіб) раннього сифілісу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що спостерігалися в системі медичної військової служби США з 1986 по 2013 рік. Близько третина пацієнтів лікувалися 1 дозою 2,4 млн. ОД БПД (29%), ≥2 доз отримали близько половини (53%), останні лікувалися за іншими схемами, в тому числі без застосування препаратів пеніцилінової групи (18%). Достеменними випадки раннього сифілісу вважались тоді, коли існувала документально підтверджена сероконверсія від негативних до позитивних результатів нетрепонемних тестів в попередні 365 днів (тобто протягом 1 року). Відповідь на лікування оцінювали протягом 13 місяців і визначали як ≥4-кратне зниження титрів антитіл. Серед тих, чиї попередні титри були 1:4 або менше, відповідь на лікування визначалася сероконверсією (тобто, негативацією нетрепонемних тестів). Багатовимірні моделі пропорційних ризиків Кокса (Cox proportional hazards models) були використані для вивчення чинників, пов'язаних з відповіддю на лікування. Автори виявили, що існує статистично значуща відмінність у серологічні реакції на лікування у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують разову дозу БПД порівняно з тими, хто отримує ≥2 доз БПД. В цілому, близько 97% хворих відповіли на терапію протягом 24 місяця. Автори також виявили, що високі титри нетрепонемних антитіл і більша кількість лімфоцитів CD4+ були пов'язані з більш швидкою відповіддю на терапію. Це безперечно показує роль імунної системи в процесі лікування сифілісу у ВІЛ-інфікованих осіб [27]. Дані висновки, звичайно, виглядають обнадійливими, так як вони забезпечують додаткову підтримку для поточних клінічних настанов США і Європи використовувати разову дозу 2,4 млн. ОД БПД, щоб лікувати всіх хворих з раннім сифілісом, незалежно від ВІЛ-статусу [14, 34]. Проте дане дослідження, має ряд істотних обмежень. Це було ретроспективне дослідження, і тому підбір пацієнтів міг бути упередженим. Це дуже важливо рішення, оскільки як вибір схеми лікування не був випадковим (рандомізованим). Окрім того, пацієнти з великою масою

тіла отримували додаткові дози БПД, які могли маскувати переваги посиленої терапії. Крім того, пацієнти, як правило, мали досить велику кількість лімфоцитів CD4+ (медіана - 494 кліт/мкл), а вірусне навантаження було низьким (медіана – 1,9 log10 копій/мл). Більшість з них (69%) отримували антиретровірусну терапію на момент діагностики сифілісу. Це важливо, оскільки багато досліджень показали, що більш виражена імуносупресія може бути пов'язана з гіршими серологічними та клінічними результати при лікуванні сифілісу як у ВІЛ-позитивних, та і у ВІЛ-негативних осіб [17, 23, 16, 22, 23, 24]. Автори також мали справу з відсутністю даних і проблемою розрізнення невдач лікування сифілісу (рецидиву) і реінфекції. Таким чином обмеження цього дослідження здатні внести сумніви в вирішення раз і назавжди цього важливого питання про оптимальну курсову дозу при лікуванні раннього сифілісу при наявності ВІЛ-інфекції, а тим паче СНІДу.

Нещодавно на Тайвані було проведене велике проспективне багатоцентрове дослідження, де порівнювались 1 на 3 дози БПД при лікуванні раннього сифілісу в ВІЛ-позитивних. Було виявлено статистично значущі відмінності в серологічної реакції через 6 і 12 місяців між порівнювальними групами (аналіз показав поліпшення серологічних результатів на користь 3 доз з 8% різницею) [29]. Це дослідження було також не гарантовано від упередження, враховуючи відсутність рандомізації.

Так що ж нам потрібно, щоб вирішити це питання? Очевидно, що потрібні рандомізовані контрольовані дослідження, які порівнювали б результати застосування 1 на 3 дози БПД у ВІЛ-інфікованих осіб. В ідеалі так, але проведення такого дослідження створить істотні проблеми. До цього дослідження буде необхідно залучити достатню кількість ВІЛ-інфікованих осіб, бажано з наявністю імуносупресії, та продемонструвати клінічно значущу різницю у результатах у цій популяції. Будь-яке дослідження, із залученням ВІЛ-неінфікованих осіб, повинно враховувати наявність ослабленого імунітету усього населення. Подальше спостереження повинно вестися протягом щонайменше 1 року на тлі уповільнення нетрепонемних серологічних реакцій у тих, хто є ВІЛ-інфікованими. Дослідження потребують адекватних поведінкових даних від усіх суб'єктів, щоб правильно розрізняти випадки рецидивів від реінфекцій. Це складні завдання, але більш важливою проблемою є визначення критерію вилікування. На сьогоднішній день більшість досліджень використовують 4-кратне серологічне падіння титрів антитіл в нетрепонемних серологічних реакціях, як лабораторний маркер клінічного видужання. Однак, нещодавно було продемонстровано, що чинники, непов'язані з активністю захворювання можуть значно впливати на титри антитіл у ВІЛ-інфікованих осіб [25, 30]. Отже, клінічні результати успішності лікування на підставі різниці в серологічних реакціях між порівнювальними групами не можуть бути чіткими. Вони відображають лише ступінь гуморальної імунної відповіді на антигени *T. pallidum* та перехресні фосфоліпіди макроорганізму [3, 9, 12, 13].

Мета використання посиленої терапії - спробувати запобігти прогресуванню сифілітичної інфекції на фоні ослабленого імунітету. В умовах ко-інфекції з ВІЛ, це в основному стосується раннього менінговакулярного сифілісу, що зазвичай виникає протягом першого року після інфекції [21, 22]. Використання раннього нейросифілісу як критерію безуспішної терапії було би ідеально, так як є найбільш явний та клінічно значущий результат нераціональної терапії раннього сифілісу. Але в реальних умовах, це досить рідкісне захворювання, що ускладнює статистичну потужність дослідження. Дійсно, більшість досліджень лікування сифілісу у ВІЛ-інфікованих не повідомляють про будь-які клінічних випадки раннього нейросифілісу серед своїх хворих, в яких серологічні реакції не стали негативними. Таким чином, виникає питання, а чи забезпечить значиму інформацію будь-яке рандомізоване клінічне

випробування 1 дози проти 3 доз БПД, чий первинний результат є 4-кратне серологічне зниження антитіл? Поки не будуть виявлені нові лабораторні критерії перебігу сифілісу (можливо цитокіни, хемокіни), які краще відображають активність захворювання, питання про критерії вилікованності та ефективність різних схем лікування не можуть бути визначені [3].

Таким чином, немає єдиної думки про ризик розвитку нейросифілісу і серорезистентності у ВІЛ-інфікованих хворих після лікування раннього сифілісу з застосуванням звичайних схем. Поки що не вирішені питання впливу антиретровірусної терапії та ступеня ураження імунної системи на результати лікування. Тим не менш, є відносний консенсус про застосування єдиних принципів діагностики та лікування сифілісу при наявності та відсутності ВІЛ. Для остаточного вирішення питання необхідні подальші дослідження

ЛІТЕРАТУРА

1. Два случая нейросифилиса / Г.И. Мавров, Г.А. Дунаева, В.А. Савоськина, А.А. Безрученоко // Дерматологія та венерологія. – 2002. – № 3(17). – С. 63-64.
2. Мавров Г.И. Проблема сифилиса в местах лишения свободы / Г.И. Мавров, Т.В. Осинская // Журнал дерматовенерологии и косметологи им. М.О. Торсуева. – 2013. – № 1-2 (30). – С. 135-138.
3. Мавров Г.И. Цитокиновый статус при скрытом сифилисе / Г.И. Мавров, Ю.В. Щербакова, Т.В. Губенко // Імунологія та алергологія. Тези доповідей науково-практичної конференції. – 2003. – №4. – С. 80-81.
4. Мавров Г.І. Епідемічна ситуация і організація боротьби з інфекциями, що передаються статевим шляхом в Одеській області / Г.І. Мавров, С.І. Фучижи, Л.Й. Пиньковська // Журнал дерматовенерологии и косметологи им. М.О. Торсуева. – 2013. – № 1-2 (30). – С. 127-134.
5. Мавров Г.І. Нейросифіліс на сучасному етапі: патогенез, клініка, діагностика, лікування / Г.І. Мавров, Е.Л.Баркалова, Л.Й. Пинковська, В.І. Миронюк // Журнал дерматовенерологии и косметологи им. М.О. Торсуева. – 2014. – № 1-2 (32). – С. 114-122.
6. Мавров Г.І. Особливості ведення пацієнтів з груп населення, уразливих щодо зараження ВІЛ / Г.І. Мавров, Г.М. Бондаренко, Ю.В. Шербакова // Дерматовенерологія. Кос-

REFERENCES

1. Mavrov G.I., Dunaeva G.A., Savoskina V.A., Bezruchenoko A.A. Dva sluchaya neyrosifilisa // Dermatologiya ta venerologiya. – 2002. – No. 3(17). – C. 63-64.
2. Mavrov G.I., Osinskaya T.V. Problema sifilisa v mestah lisheniya svobodyi // Zhurnal dermatovenerologii i kosmetologi im. M.O. Torsueva. – 2013. – No. 1-2 (30). – P.135-138.
3. Mavrov G.I., Scherbakova Yu.V., Gubenko T.V. Tsitokinovyiy status pri skryitom sifilise // Imunologiya ta alergologiya. Tezi dopovidey naukovo-praktichnoyi konferentsiyi. – 2003. – No.4. – P. 80-81.
4. Mavrov G.I., Fuchizhi I.S., Pinkovska L.Y. EpIdemIchna situatsiya I organIzatsIya borotbi z Infektsiyami, scho peredayutsya statevim shlyahom v OdeskIy oblastI // Zhurnal dermatovenerologii i kosmetologi im. M.O. Torsueva. – 2013. – No. 1-2 (30). – P.127-134.
5. Mavrov G.I., Barkalova E.L., Pinkovska L.Y., Mironyuk V.I. NeyrosifIlIs na suchasnomu etapI: patogenez, klInIka, dIagnostika, lIkuvannya // Zhurnal dermatovenerologii i kosmetologi im. M.O. Torsueva. – 2014. – No. 1-2 (32). – P. 114-122.
6. Mavrov G.I., Bondarenko G.M. Sherbakova Yu.V. OsoblivostI vedennya patsIEntIv z grup naselennya, urazlivih schodo zarazhennya VIL // DermatovenerologIya. KosmetologIya. SeksopatologIya. – 2012. - No.1-4. - P. 240-246.
7. Mavrov G.I., Sherbakova Yu.V. OsoblivostI nadannya dermatovenerologIchnoYi dopomogi predstavnikam grup riziku, urazlivim

метологія. Сексопатологія. – 2012. – №1-4. – С. 240-246.

7. Мавров Г.І. Особливості надання дерматовенерологічної допомоги представникам груп ризику, уразливим щодо зараження ВІЛ / Г.І. Мавров, Ю.В. Шербакова // Дерматологія та венерологія. – 2012. - №1. – С. 9-18.

8. Показники лікувально-профілактичної допомоги хворим шкірними і венеричними захворюваннями в Україні. – К. : Центр медичної статистики МОЗ України, 2014. – 110 с.

9. Свирид С.Г. Патогенетичні аспекти сифілісу / С.Г. Свирид, В.Є. Симоненко, В.В. Вайс // УЖДВК. – 2010. – №1(36). – С. 101-106.

10. Случай позднего менинговаскулярного сифилиса / Г.И. Мавров, Г.А. Дунаева, В.А. Савоськина, Г.М. Бондаренко // Дерматологія та венерологія – 2010. – № 1(51). – С. 91-95.

11. Шербакова Ю.В. Инфекции, передающиеся половым путем, и ВИЧ: проблема взаимовлияния / Ю.В. Шербакова // Дерматологія та венерологія. – 2011. – №4. – С. 5-12.

12. Щербакова Ю.В. Особенности состояния иммунитета у больных скрытыми формами сифилиса / Ю.В. Щербакова // Дерматологія та венерологія. – 2005. – № 1(27). – С. 27-32.

13. Якубович Г.М. Деякі особливості патогенезу сифілісу / Г.М. Якубович // УЖДВК. –2005. –№3(18). – С. 78-81.

14. 2014 European guideline on the management of syphilis / M. Janier, V. Hegyi, N. Dupin, [et al.] // JEADV. – 2014. – Vol. 28. – P. 1581–1593.

15. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The syphilis and HIV Study Group / R.T. Rolfs, M.R. Joesoef, E.F. Hendershot, [et al.] // N. Engl. J. Med – 1997. – Vol. 337. – P. 307-314.

16. Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis

schodo zarazhennya VIL // DermatologIya ta venerologIya. – 2012. - No.1. – P. 9-18.

8. Pokazniki lIkuvalno-profIlaktichnoYi dopomogi hvorim shkIrnimi I venerichnimi zahvoryuvannyami v Ukrayini. – K. : Tsentr medichnoyi statistiki MOZ Ukrayini, 2014. – 110 p.

9. Svirid S.G., Simonenko V.E., Vays V.V. PatogenetichnI aspekti sifIlIsu // UZhDVK, 2010. – No.1(36). – S. 101-106.

10. Mavrov G.I., Dunaeva G.A., Savoskina V.A., Bondarenko G.M. Sluchay pozdnego meningovaskulyarnogo sifilisa // DermatologIya ta venerologIya – 2010. – No. 1(51) – C. 91-95.

11. Sherbakova Yu.V. Infektsii, peredayuschiesya polovyim putem, i VICh: problema vzaimovliyaniya // DermatologIya ta venerologIya. – 2011. - No.4. – P. 5-12.

12. Scherbakova Yu.V. Osobennosti sostoyaniya immuniteta u bolnyih skryityimi formami sifilisa // DermatologIya ta venerologIya. – 2005. – No. 1(27). – P.27-32.

13. Yakubovich G.M. DeyakI osoblivostI patogenezu sifIlIsu // UZhDVK. – 2005. – No.3(18). – S. 78-81.

14. Janier M., Hegyi V., Dupin N., [et al.] 2014 European guideline on the management of syphilis // JEADV. – 2014– Vol. 28–- P. 1581-1593.

15. 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. – Vol. 337. – P. 307-314.

16. Ghanem K.G., Moore R.D., Rompalo A.M., [et al.] Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol.47. – P. 258-265.

17. Marra C.M., Maxwell C.L., Smith S.L., [et al.] Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features // J. Infect. Dis. – 2004. – Vol.189. – P. 369-376.

18. Lukehart S.A., Hook E.W. 3rd., Baker-Zander S.A., [et al.] Invasion of the central

among HIV-infected patients / K.G. Ghanem, R.D. Moore, A.M. Rompalo, [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol.47. – P. 258-265.

17. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features / C.M. Marra, C.L. Maxwell, S.L. Smith, [et al.] // J. Infect. Dis. – 2004. – Vol.189. – P. 369-376.

18. Invasion of the central nervous system by Treponema pallidum: implications for diagnosis and treatment / S.A. Lukehart, E.W. Hook 3rd., S.A. Baker-Zander, [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1988. – Vol.109. – P. 855-862.

19. Neurologic relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in a patient with HIV infection / C.D. Berry, T.M. Hooton, A.C. Collier, S.A. Lukehart // N. Engl. J. Med. – 1987. – No.316. – P. 1587-1589.

20. Neurosyphilis and penicillin levels in cerebrospinal-fluid / J.A. Mohr, W. Griffiths, R. Jackson, H. Saadah, [et al.] // JAMA. – 1976.– Vol. 236. – P. 2208-2209.

21. Neurosyphilis during the AIDS epidemic, San Francisco, 1985–1992 / J.M. Flood, H.P.Weinstock, M.E. Guroy, L. Bayne, [et al.] // J. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 177. – P. 931-940.

22. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients / K.G. Ghanem, R.D. Moore, A.M. Rompalo, [et al.] // AIDS. – 2008. – Vol.22. – P. 1145-1151.

23. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis / C.M. Marra, C.L. Maxwell, L.C. Tantalo, [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol.47. – P. 893-899.

24. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted disease clinics / K.G. Ghanem, E.J. Erbelding, Z.P.Wiener, A.M. Rompalo // Sex. Transm. Infect. – 2007. – Vol. 83. – P. 97-101.

25. Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status / D. Frohlich-Knaute, N. Graf, P.Lautenschlager, [et al.] // Clin. Infect. DiP. –2012. –Vol. 55. – P. 1615-1622.

nervous system by Treponema pallidum: implications for diagnosis and treatment // Ann. Intern. Med. – 1988. – Vol.109. – P. 855-862.

19. Berry C.D., Hooton T.M., Collier A.C., Lukehart S.A. Neurologic relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in a patient with HIV infection // N. Engl. J. Med. – 1987. – No.316. – P. 1587-1589.

20. Mohr J.A., Griffiths W., Jackson R., Saadah H., [et al.] Neurosyphilis and penicillin levels in cerebrospinal-fluid // JAMA. – 1976. –Vol. 236. – P. 2208-2209.

21. Flood J.M., Weinstock H.P., Guroy M.E., Bayne L., [et al.] Neurosyphilis during the AIDS epidemic, San Francisco, 1985–1992 // J. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 177. – P. 931-940.

22. Ghanem K.G., Moore R.D., Rompalo A.M., [et al.] Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients // AIDS. – 2008. – Vol.22. – P. 1145-1151.

23. Marra C.M., Maxwell C.L., Tantalo L.C., [et al.] Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol.47. – P. 893-899.

24. Ghanem K.G., Erbelding E.J., Wiener Z.P., Rompalo A.M. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted disease clinics // Sex. Transm. Infect. – 2007. – Vol. 83. – P. 97-101.

25. Frohlich-Knaute D., Graf N., Lautenschlager P., [et al.] Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status // Clin. Infect. DiP.2012. –Vol. 55. – P. 1615-1622.

26. Short D.H., Knox J.M., Glicksma J. Neurosyphilis search for adequate treatment—a review and report of a study using benzathine penicillin G // Arch. Dermatol. J. – 1966. – Vol.93. – P. 87-91.

27. Ganesan A., Mesner O., Okulicz J. F. [et al.] Single Dose of Benzathine Penicillin G Is as Effective as Multiple Doses of Benzathine Penicillin G for the Treatment of HIV-Infected Persons With Early Syphilis // Clin. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 60. – No. 4. – P. 653-660.

26. Short D.H. Neurosyphilis search for adequate treatment—a review and report of a study using benzathine penicillin G / D.H. Short, J.M. Knox, J. Glicksma // Arch. Dermatol. J. – 1966. – Vol.93. – P. 87-91.

27. Single Dose of Benzathine Penicillin G Is as Effective as Multiple Doses of Benzathine Penicillin G for the Treatment of HIV-Infected Persons With Early Syphilis / A. Ganesan, O. Mesner, J. F. Okulicz [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2015. –Vol. 60. – No. 4 – P. 653-660.

28. Syphilis: CDC recommended treatment schedules, 1976 // Obstet. Gynecol. – 1976. – Vol.48. – P. 727-729.

29. Taiwan HIV and Syphilis Study Group. Comparison of effectiveness of 1 dose versus 3 doses of benzathine penicillin in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: A multicenter prospective observational study in Taiwan // ID Week; 2–6 October 2013.; San Francisco, California,. Abstract 1139.

30. The impact of combined antiretroviral therapy on biologic false-positive rapid plasma reagin serologies in a longitudinal cohort of HIV-infected persons / I.K. Oboho, K.A. Gebo, R.D. Moore, K.G. Ghanem // Clin. Infect. Dis. – 2013. – Vol.57. – P. 1197-1202.

31. Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature / L.J. Blank, A.M. Rompalo, E.J. Erbelding, [et al.] // Sex. Transm. Infect. – 2011. – Vol. 87. – P. 9-16.

32. Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature / L.J. Blank, A. M. Rompalo, E. J. Erbelding, [et al.] // Sex. Transm. Infect. – 2011. – Vol.87. – No.1. – P. 9-16.

33. Tuddenham P.Editorial Commentary: The Optimal Dose of Penicillin When Treating Syphilis in HIV-Infected Persons: Enough, Already? / P.Tuddenham, K.G. Ghanem // Clin. Infect. Dis. – 2015. –Vol. 60. – No. 4. – P. 661-663.

34. Workowski K.A. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 / K. A. Workowski, P.Berman // MMWR Recomm. Rep. – 2010. – No.59 (RR-12). – P. 1-110.

28. Syphilis: CDC recommended treatment schedules, 1976 // Obstet. Gynecol. – 1976. – Vol.48. – P. 727-729.

29. Taiwan HIV and Syphilis Study Group. Comparison of effectiveness of 1 dose versus 3 doses of benzathine penicillin in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: A multicenter prospective observational study in Taiwan // ID Week; 2–6 October 2013.; San Francisco, California,. Abstract 1139.

30. Oboho I.K., Gebo K.A., Moore R.D., Ghanem K.G. The impact of combined antiretroviral therapy on biologic false-positive rapid plasma reagin serologies in a longitudinal cohort of HIV-infected persons // Clin. Infect. Dis. – 2013. – Vol.57. – P. 1197-1202.

31. Blank L.J., Rompalo A.M., Erbelding E.J., [et al.] Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature // Sex. Transm. Infect. – 2011. – Vol. 87. – P. 9-16.

32. Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature / L.J. Blank, A. M. Rompalo, E. J. Erbelding, et al. // Sex. Transm. Infect. – 2011. – Vol.87. – No.1. – P. 9-16.

33. Tuddenham P., Ghanem K.G. Editorial Commentary: The Optimal Dose of Penicillin When Treating Syphilis in HIV-Infected Persons: Enough, Already? // Clin. Infect. Dis. – 2015. –Vol. 60. – No. 4. – P. 661-663.

34. Workowski K.A., Berman P. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 // MMWR Recomm. Rep. – 2010. – No.59 (RR-12). – P. 1-110.

СИФИЛИС У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ – КОНЦЕПЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Миронюк В.И.

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Резюме. *Целью работы был обзор существующих методов лечения сифилиса у ВИЧ-инфицированных лиц и оценка их эффективности, а также выработка принципиального подхода к терапии при сочетании сифилиса и ВИЧ/СПИДа. Был осуществлен поиск литературы через порталы «PubMed/MEDLINE», «National Center for Biotechnology Information, U.P.National Library of Medicine», «Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU» и «Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)». В сравнительных рандомизированных исследованиях не получено доказательств, что какая-нибудь другая схема лечения была бы более эффективна, чем схемы, рекомендуемые для пациентов без ВИЧ-инфекции. Поэтому протоколы CDC США (2010) и IUSTI Европы (2014) рекомендуют аналогичное лечение раннего сифилиса как у ВИЧ-положительных, и у ВИЧ-отрицательных пациентов (бензатин пенициллин G, 2,4 млн. ЕД в/м, однократно). В российской литературе ряд авторов предлагают повышенные курсовые дозы пенициллина (в 1,5-2 раза) и применение неспецифической (иммунной) терапии и рекомендуют обследование ликвора для исключения бессимптомного нейросифилиса. Таким образом, нет единого мнения о риске развития нейросифилиса и серорезистентности у ВИЧ-инфицированных больных после*

SYPHILIS IN HIV-INFECTED PATIENTS – TREATMENT CONCEPT (LITERATURE REVIEW)

Mironyuk V.I.

SE “Institute of Dermatology and Venerology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”

Abstract. *The purpose of the work was to review of existing methods of syphilis treatment in HIV-infected persons and estimation of their efficiency, and to develop a principled approach to therapy of patients with a combination of syphilis and HIV/AIDP.A literature search was carried out through portals “PubMed/MEDLINE”, “National Center for Biotechnology Information, U.P.National Library of Medicine”, “Scientific electronic library eLIBRARY.RU” and “Russian index of scientific citation (RISC)”. In randomized comparative studies some authors have not obtained evidence that any other treatment would be more effective than regimens recommended for patients without HIV. Therefore, the guidelines of the CDC USA (2010) and IUSTI Europe (2014) recommend a similar treatment of early syphilis for HIV-positive and HIV-negative patients both (benzatin penicillin G, 2.4 million u/m, once). In Russian literature some authors offer higher course dose of penicillin (1.5-2 times) and the use of non-specific (immune) therapy. Many authors insist on careful follow-up after the treatment and on CSF examination to exclude asymptomatic neurosyphiliP.So there is no consensus about the risk of the development of neurosyphilis and positive serology relapse after the early syphilis treatment in HIV-infected patients with conventional scheme. The issues of the antiretroviral therapy effect and the degree of the immune system damage*

лечения раннего сифилиса с применением обычных схем. Пока не решены вопросы влияния антиретровирусной терапии и степени поражения иммунной системы на результаты лечения.

Ключевые слова: *сифилис, нейросифилис, Treponema pallidum, вирус иммунодефицита человека, лечение, пенициллин, серорезистентность.*

influence on treatment outcome have not resolved yet.

Key words: *syphilis, neurosyphilis, Treponema pallidum, human immunodeficiency virus, treatment, penicillin, serology relapse.*

Об авторе:

Миронюк Виктория Игоревна - соискатель ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины». Тел. +38 (057) 7063200