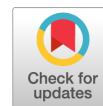


ИММУНОПАТОГЕНЕЗ НЕЙРОСИФИЛИСА: ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОГО ВЕДЕНИЯ



В.А. Бехало¹, О.К. Лосева²

¹ ФГБУ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), Москва, Россия

Резюме. Обзор посвящен всестороннему анализу иммунопатогенеза нейросифилиса и рассмотрению клинических перспектив, связанных с данной проблемой. Нейросифилис остается одной из наиболее сложных и вариабельных форм сифилитической инфекции, в основе которой лежит взаимодействие *T. pallidum* с клетками врожденного и адаптивного иммунитета, приводящее к хроническому воспалению и повреждению нервной системы. В работе выделены три ключевых направления анализа. 1) Клеточные и молекулярные механизмы: рассматривается роль Т-лимфоцитов различных субпопуляций, цитокиновых каскадов, макрофагов и микроглии в формировании персистирующего воспаления, нарушении иммунного контроля и развитии нейродегенеративных процессов; подчеркивается значимость дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, а также феномена уклонения возбудителя от иммунного ответа. 2) Клинические проявления и диагностические подходы: обобщены современные представления о спектре симптоматики нейросифилиса — от асимптомных форм до тяжелых прогрессирующих поражений нервной системы; особое внимание уделено использованию биомаркеров, включая ликворные показатели и иммунологические тесты, а также инструментальным методам (МРТ, серологическим и молекулярным исследованиям), которые позволяют уточнять стадию и активность процесса. 3) Терапевтические возможности и перспективные мишени: обсуждаются существующие схемы антибиотикотерапии, проблемы недостаточной эффективности и возможной антибиотикорезистентности; анализируется потенциал иммунотерапии и комбинированных подходов, направленных на восстановление иммунного контроля и ограничение воспаления в центральной нервной системе. Таким образом, обзор сочетает фундаментальные аспекты иммунопатогенеза с практическими клиническими задачами. Он позволяет интегрировать новые данные о клеточных и молекулярных механизмах инфекции в контекст диагностики и лечения, что делает материал актуальным как для клиницистов, так и для исследователей, занимающихся поиском новых терапевтических стратегий.

Ключевые слова: *Treponema pallidum*, нейросифилис, иммунопатогенез, цитокины, биомаркеры, диагностика, терапия.

IMMUNOPATHOGENESIS OF NEUROSYPHILIS: CLINICAL MANAGEMENT PERSPECTIVES

Bekhalo V.A.^a, Loseva O.K.^b

^a N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

^b Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Moscow, Russian Federation

Abstract. This review provides a comprehensive analysis on the immunopathogenesis of neurosyphilis and discusses the related clinical perspectives. Neurosyphilis remains one of the most complex and variable forms of syphilitic

Адрес для переписки:

Владимир Андреевич Бехало
123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18,
ФГБУ НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи
Минздрава России.
Тел.: +7 962 908-70-45. E-mail: nearmedic_uc@mail.ru

Contacts:

Vladimir A. Bekhalo
123098, Russian Federation, Moscow, Gamaleya str., 18,
N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology
and Microbiology.
Phone: +7 962 908-70-45. E-mail: nearmedic_uc@mail.ru

Для цитирования:

Бехало В.А., Лосева О.К. Иммунопатогенез нейросифилиса:
возможности для клинического ведения // Инфекция и иммунитет. 2025.
Т. 15, № 6. С. 1035–1048. doi: 10.15789/2220-7619-ION-18030

Citation:

Bekhalo V.A., Loseva O.K. Immunopathogenesis of neurosyphilis:
clinical management perspectives // Russian Journal of Infection and
Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 6, pp. 1035–1048.
doi: 10.15789/2220-7619-ION-18030

infection, driven by the interaction between *T. pallidum* and host innate and adaptive immune cells leading to chronic inflammation and damage to the nervous system. The article highlights three major relevant areas. 1) Cellular and molecular mechanisms. The role of different T-lymphocyte subsets, cytokine cascades, macrophages, and microglia in shaping persistent inflammation, disrupting immune control, and contributing to neurodegenerative processes is examined. In particular, it emphasizes the imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines, as well as the strategies by which the pathogen evades immune surveillance. 2) Clinical manifestations and diagnostic approaches. Current knowledge of the wide clinical spectrum of neurosyphilis is summarized, ranging from asymptomatic forms to severe progressive neurological involvement. Special attention is given to biomarkers, including cerebrospinal fluid indices and immunological tests, as well as instrumental methods such as MRI, serological, and molecular assays, which help refine disease staging and assess activity. 3) Therapeutic opportunities and prospective targets. Existing antibiotic regimens are discussed, along with the challenges of limited efficacy and potential antibiotic resistance. The review further explores the potential of immunotherapy and combined strategies aimed at restoring immune control and reducing central nervous system inflammation. Overall, the review integrates fundamental aspects of immunopathogenesis with practical clinical considerations. By linking cellular and molecular insights with diagnostic and therapeutic perspectives, it provides a relevant resource for both clinicians and researchers primarily engaged in the search for innovative therapeutic strategies against neurosyphilis.

Key words: *Treponema pallidum*, neurosyphilis, immunopathogenesis, cytokines, biomarkers, diagnosis, therapy.

Введение

Нейросифилис остается одной из наиболее сложных проблем современной инфекционной неврологии, несмотря на наличие эффективных антибиотиков и накопленный клинический опыт. По данным Всемирной организации здравоохранения и недавних эпидемиологических исследований, глобальная распространенность сифилиса остается высокой, особенно в странах с ограниченными ресурсами и среди уязвимых групп населения [55, 60].

В последние десятилетия отмечается рост числа случаев позднего нейросифилиса, что связывают как с недостаточной настороженностью врачей, так и с особенностями иммунного ответа при коинфекциях, в первую очередь с ВИЧ [36, 73].

Особое значение имеет то, что нейросифилис может манифестировать широким спектром клинических проявлений — от бессимптомных изменений до тяжелых форм прогрессивного паралича и спинной сухотки. Эта клиническая гетерогенность затрудняет диагностику, что приводит к позднему началу терапии и повышенному риску необратимых неврологических осложнений [86].

Иммунопатогенез нейросифилиса характеризуется сочетанием персистенции *T. pallidum* в тканях центральной нервной системы (ЦНС) и дисрегуляции иммунного ответа хозяина. С одной стороны, клеточные и гуморальные механизмы обеспечивают частичный контроль над инфекцией, с другой — их дисбаланс запускает хроническое воспаление, способствующее нейродегенерации [21, 75].

За последние годы существенно расширились знания о роли отдельных популяций Т-клеток (Th17, Treg), цитокинов (IL-17,

CXCL13, IL-10), а также врожденных иммунных механизмов (микроглия, макрофаги, TLR-сигналы) в патогенезе нейросифилиса [75]. Эти данные открывают новые перспективы для поиска биомаркеров ранней диагностики и мониторинга терапии, а также для разработки таргетных методов лечения.

В то же время сохраняется разрыв между фундаментальными исследованиями и клинической практикой: многие лабораторные маркеры остаются на стадии валидации, а терапевтические подходы по-прежнему основаны преимущественно на пенициллине.

Таким образом, необходим системный обзор, который объединит данные о клеточном и молекулярном иммунном ответе при нейросифилисе и рассмотрит их в контексте современных возможностей диагностики, мониторинга и лечения.

Современные данные по распространенности и эпидемиологические тренды

Глобальные тенденции

Нейросифилис, несмотря на достижения антибиотикотерапии, остается значимой проблемой здравоохранения. Его распространенность тесно связана с общими тенденциями заболеваемости сифилисом, которая в последние десятилетия демонстрирует возобновление роста. По оценкам ВОЗ, в 2022 г. сифилисом заразились 8 млн взрослых в возрасте от 15 до 49 лет [60]. Наибольший рост отмечается в странах с высоким уровнем миграции, ограниченным доступом к тестированию и уязвимыми группами населения, включая мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ), и людей с ВИЧ-инфекцией [39, 60].

Нейросифилис встречается у 2–5% пациентов с нелеченным сифилисом, однако эти данные варьируют в зависимости от региона и качества диагностики [32, 67]. Важным фактором является позднее обращение за медицинской помощью, что способствует выявлению заболевания уже на стадии неврологических осложнений. Что касается случаев позднего нейросифилиса, развившегося спустя длительное время после лечения по поводу ранних форм сифилиса, в том числе и первичного, то статистики по этому вопросу нет, хотя публикации на эту тему имеются. Подобные случаи объясняются способностью бледной трепонемы к персистенции в неблагоприятных условиях в формах выживания (цисты, L-формы) [1, 67, 86].

В Европе в последние два десятилетия наблюдается рост заболеваемости сифилисом, особенно среди МСМ и ВИЧ-положительных пациентов. По данным Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC), уровень заболеваемости сифилисом в странах ЕС/ЕЭЗ за период с 2010 по 2022 г. увеличился более чем в два раза [22, 23, 63]. Рост заболеваемости сифилисом и другими ИППП в Европе подчеркивает необходимость углубленного понимания иммуннопатогенеза и поиска новых диагностических и терапевтических решений.

В США тенденции аналогичны: заболеваемость сифилисом растет с 2001 г., а к 2020 г. число новых случаев превысило показатели 1990-х гг. [69]. Эти данные подчеркивают глобальную актуальность проблемы.

Согласно CDC, наибольший прирост фиксируется среди мужчин репродуктивного возраста, особенно в группах с рискованным сексуальным поведением [32]. Доля нейросифилиса в общей структуре сифилиса относительно стабильна, но абсолютное число случаев растет вслед за увеличением общей заболеваемости [60].

В Китае с конца 1990-х гг. сифилис приобрел характер эпидемии, став одной из ведущих инфекций, передаваемых половым путем. Нейросифилис в этой стране регистрируется все чаще, что связывают как с ростом общей заболеваемости, так и с совершенствованием диагностики [86].

В странах Африки южнее Сахары нейросифилис остается недооцененной проблемой, что обусловлено ограниченным доступом к серологическим тестам и нейровизуализации. Здесь заболевание часто диагностируется на поздних стадиях, в том числе у ВИЧ-инфицированных, что утяжеляет прогноз [60].

Эпидемиологические тренды и клинические последствия

Современные эпидемиологические исследования показывают, что распространенность нейросифилиса остается недооцененной,

в первую очередь из-за ограниченных возможностей диагностики и вариабельности клинической картины [32, 39, 60]. В условиях роста глобальной миграции, старения населения и увеличения числа людей с иммунодефицитами риск позднего выявления нейросифилиса возрастает [60].

Современная эпидемиология нейросифилиса в России демонстрирует накопление хронических, нередко трудно диагностируемых, случаев. Все чаще пациенты поступают с неврологическими симптомами, что требует применения расширенного диагностического алгоритма: от серологических панелей и анализа спинномозговой жидкости (СМЖ) до современных методов нейровизуализации. При этом контроль за проведением обязательного скрининга на сифилис при госпитализации в неврологические, психиатрические и офтальмологические стационары остается недостаточным, что ведет к поздней диагностике и повышает риск прогрессирования заболевания. Неврологические симптомы при нейросифилисе не специфичны. Анамнез (сифилис в прошлом, леченный, не леченный или плохо леченный) и результаты серологических тестов должны указать на необходимость ликворологического обследования, которое позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз нейросифилиса [3, 4].

Поздние формы и их структура

Особое значение для клинической практики имеет рост поздних форм нейросифилиса, которые нередко манифестируют спустя десятилетия после заражения. Описаны многочисленные наблюдения поздно проявляющихся неврологических симптомов, а также случаев, при которых неврологическая симптоматика сочетается с признаками поражения других органов и систем. Эти примеры подчеркивают полиорганный характер позднего сифилитического процесса и демонстрируют трудности клинической диагностики при стертой или атипичной картине заболевания [3, 8, 67].

Согласно российским данным, поздние формы составляют значительную долю в структуре нейросифилиса, что согласуется с клиническими наблюдениями практикующих специалистов и центров, курирующих пациентов с длительным «латентным» интервалом от заражения до манифестации [1, 3, 4].

Зарубежные публикации и клиничко-диагностические отчеты также фиксируют смещение в сторону поздних и атипичных форм, часто маскирующихся под сосудистые, дегенеративные или аутоиммунные заболевания ЦНС, что дополнительно усложняет раннее распознавание [8].

Вместе с тем в доступных публикациях сохраняется дефицит детальной количественной разбивки по фенотипам позднего нейросифилиса (менингovasкулярные, паренхиматозные, асимптомные варианты), длительности латентного периода, роли сопутствующих факторов (например, ВИЧ-коинфекции) и динамике лабораторных маркеров (ликворный VDRL, CXCL13 и др.) [3, 32, 86].

Для преодоления этого пробела необходимы национальные (и согласованные международные) регистры с унификацией диагностических критериев и стандартным набором переменных: клинический фенотип, длительность от вероятного заражения до манифестации. Такая инфраструктура позволит не только уточнить реальную долю поздних форм, но и выстроить алгоритмы раннего выявления в группах риска и оценивать исходы терапии в сопоставимых когортах [4, 8].

Эти тенденции подчеркивают необходимость усиления эпидемиологического надзора, интеграции скрининга сифилиса в программы ВИЧ-контроля и применения современных биомаркеров для раннего выявления поражения ЦНС. Современный рост заболеваемости сифилисом, достигший трехкратного увеличения за последние десять лет, делает особенно актуальными исследования иммунопатогенеза и поиск новых диагностических решений [63].

Таким образом, эпидемиологические тренды напрямую диктуют потребность в обновленных стратегиях диагностики и профилактики, которые будут рассмотрены в последующих разделах [32, 39, 60].

Диагностика

Лабораторные методы

Основой диагностики остаются серологические тесты. Нетрепонемные тесты (VDRL, RPR) в крови применяются для оценки активности процесса и мониторинга терапии, тогда как трепонемные тесты (FTA-ABS, TPPA, EIA) подтверждают факт инфицирования [36]. Однако их диагностическая ценность при нейросифилисе ограничена, так как результаты могут оставаться положительными пожизненно [86].

Ключевым инструментом является исследование СМЖ. Внутриспинальные тесты VDRL обладают высокой специфичностью, но невысокой чувствительностью (30–70%), что требует их сочетания с другими методами [36]. Повышение уровня белка и плеоцитоз в СМЖ остаются важными, но неспецифичными индикаторами [26, 17].

В последние годы активно изучаются молекулярные методы, включая ПЦР-диагностику *T. pallidum* в СМЖ. Хотя их чувствительность

ограничена, особенно на поздних стадиях, ПЦР может быть полезна при спорных случаях и верификации диагноза [47]. Появление мультиплексных панелей, определяющих сразу несколько патогенов, открывает перспективу более точной и быстрой диагностики нейроинфекций [68].

Иммунологические и биомаркерные подходы

Развитие нейроиммунологии позволило выделить ряд биомаркеров, повышающих точность диагностики. CXCL13 считается наиболее надежным маркером, отражающим интраклеточную активацию В-клеток. Его повышение в СМЖ коррелирует с тяжестью воспалительного процесса и активностью заболевания [30, 21].

Дополнительно оценивается индекс антител к *T. pallidum* (сравнение титров в сыворотке и СМЖ). Показано, что сифилитическая инфекция, включая нейроинвазивные формы, сопровождается развитием аутоиммуноподобных гуморальных реакций [2, 6]. Важную роль при этом играют антитела липидной специфичности — антифосфолипидные антитела и антитела к окисленным ЛПНП. Они не только участвуют в патогенезе сосудистых осложнений нейросифилиса, но и рассматриваются как потенциальные биомаркеры для уточнения стадии, прогноза и мониторинга эффективности терапии [25, 85].

Другие перспективные маркеры включают IL-17, IL-10, sTREM2, уровни которых в СМЖ ассоциированы с активностью нейровоспаления [19, 28, 40, 82]. Их использование в совокупности с классическими серологическими и цитологическими данными позволяет повысить точность постановки диагноза и прогнозировать течение заболевания.

Нейровизуализация

Методы нейровизуализации играют вспомогательную роль, но приобретают все большее значение. МРТ головного мозга выявляет атрофию коры, гиперинтенсивные изменения в височных и лобных долях, а также очаги демиелинизации [56, 81]. В ряде случаев при своевременной терапии фиксируется обратимость изменений, что повышает ценность метода не только в диагностике, но и в мониторинге лечения [56].

Функциональная МРТ и ПЭТ предоставляют дополнительные данные о нарушении нейросетевой активности и метаболизма в ЦНС, что позволяет глубже оценивать последствия инфекции и прогнозировать когнитивное восстановление [75, 82].

Интегративная диагностика

Современная стратегия диагностики нейросифилиса основывается на интеграции серологических тестов, анализа СМЖ, молекулярных методов, биомаркеров, нейровизуализации.

Наряду с классическими серологическими реакциями, в качестве перспективных инструментов диагностики рассматриваются показатели внутрицеребрального синтеза иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) и специфические антитела в ликворе, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью [34]. Такой подход позволяет минимизировать риск ложноотрицательных результатов и обеспечивает многослойную оценку заболевания [9, 76].

Внедрение мультипараметрических панелей, объединяющих иммунологические и молекулярные маркеры, представляется перспективным направлением будущей диагностики [40, 68].

Клеточный иммунный ответ при нейросифилисе

Введение: баланс между защитой и патологией

Иммунопатогенез нейросифилиса отражает сложное взаимодействие между защитными и повреждающими механизмами. Проникновение *T. pallidum* в ЦНС запускает многоуровневый иммунный ответ, включающий врожденные и адаптивные звенья. С одной стороны, активируются клеточные и гуморальные механизмы, направленные на элиминацию возбудителя [12], с другой — их чрезмерная или дисбалансированная активация приводит к хроническому воспалению, нарушению барьерных функций и повреждению нейрональных структур [37, 75].

Таким образом, нейросифилис представляет собой модель инфекции, где исход заболевания определяется не только присутствием возбудителя, но и особенностями иммунного ответа (рис.).

Адаптивный иммунитет: CD4⁺ Т-хелперы и Treg

CD4⁺ Т-хелперы составляют основную клеточную популяцию, выявляемую в СМЖ пациентов, у которых диагностирован нейросифилис с симптомами [12]. Их активация сопровождается продукцией IFN γ , IL-2 и TNF α , формируя классический Th1-ответ. Однако при тяжелых формах заболевания наблюдается дефицит регуляторных Т-клеток (Treg) в СМЖ, что ограничивает способность организма контролировать воспаление [84].

Повышенное количество Treg в периферической крови при одновременном их снижении в ЦНС отражает «иммунное рассогласование»: системная попытка подавить воспаление сопровождается локальным дисбалансом, способствующим повреждению тканей.

CD8⁺ Т-клетки выполняют двойственную функцию: с одной стороны, они обеспечивают цитотоксический контроль над инфекцией,

с другой — их гиперактивация ведет к повреждению нейронов и глии. У пациентов с манифестным течением нейросифилиса выявлено повышение экспрессии CD8⁺IFN γ ⁺ клеток и снижение CD8⁺IL-17⁺ популяции, что свидетельствует о дисбалансе цитотоксического и воспалительного ответов.

Th17-ось представляет собой один из ключевых патогенетических факторов. Более половины пациентов демонстрируют повышенный уровень IL-17 в СМЖ [83]. IL-17 усиливает проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), индуцирует экспрессию IL-6 и TNF α , способствует рекрутированию нейтрофилов и поддержанию хронического воспаления [50]. Его уровень коррелирует с тяжестью клинических проявлений, что делает IL-17 потенциальным биомаркером агрессивных форм заболевания [52].

Современные модели подтверждают, что *T. pallidum* преимущественно индуцирует активацию Th1- и Th2-ответа, при этом существенных изменений в популяциях Th17 и Treg не выявлено. Эти данные были недавно получены в исследовании с использованием гуманизированных мышей, отражающем особенности иммунного ответа человека [84].

Таким образом, адаптивный ответ при нейросифилисе формируется как баланс Th1-, Th17- и Treg-активности. Сдвиг в сторону Th17 при дефиците Treg определяет тяжесть воспаления и неврологические исходы.

Врожденный иммунитет: моноциты, макрофаги и микроглия

Иммунный ответ при нейросифилисе во многом определяется состоянием врожденного звена, которое задает исходную «тональность» воспалительному процессу в ЦНС. Одним из первых этапов становится активация циркулирующих моноцитов, способных мигрировать через ГЭБ и трансформироваться в макрофаги. В этой роли они выступают не только как фагоциты, но и как активные продуценты провоспалительных медиаторов IL-1 β , TNF α и металлопротеиназ, разрушающих внеклеточный матрикс и усиливающих нейровоспаление [25]. Такой сценарий позволяет организму сдерживать инфекцию, но одновременно способствует повреждению нейрональных структур.

Особое место в этом процессе занимает микроглия — собственные резидентные макрофагоподобные клетки мозга. Их участие выходит далеко за пределы «фоново-защитной» функции: микроглия способна активно захватывать трепонемы, презентировать их антигены и инициировать адаптивный ответ [80]. Однако при хронической стимуляции она пре-

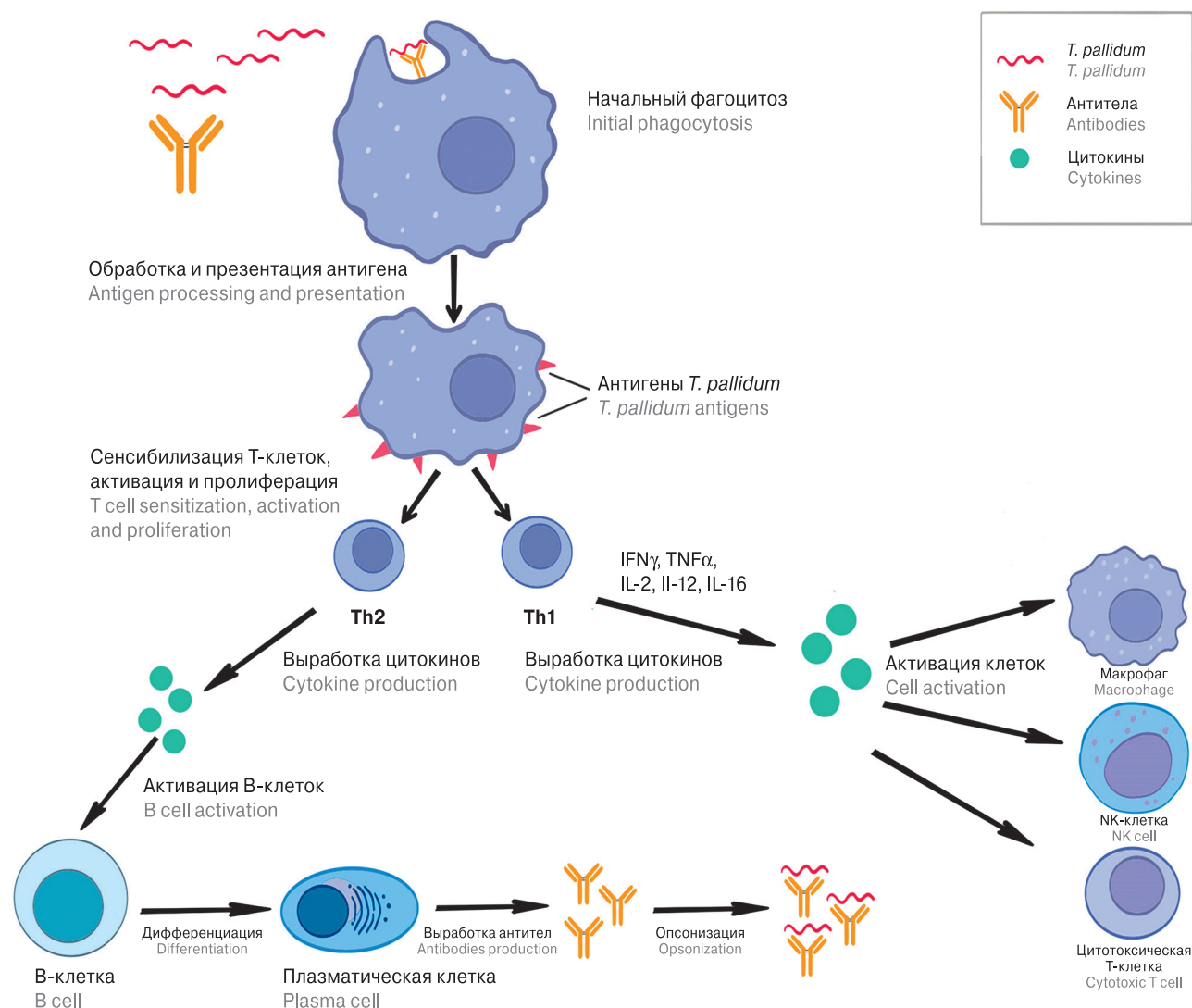


Рисунок. Схема клеточного иммунного ответа на *T. pallidum* (адаптировано из Kaminiów K. и соавт., Microorganisms, 2024; 12 (12): 2580, CC BY 4.0)

Figure. Scheme of the immune response to *T. pallidum* (adapted from Kaminiów K. et al., Microorganisms, 2024; 12 (12): 2580, CC BY 4.0)

вращается в источник длительного воспаления и нейротоксических сигналов. Наблюдаемый дисбаланс поляризации — смещение в сторону M2-фенотипов (M2a/M2c) — сопровождается секрецией IL-10 и TGF- β . Эти цитокины уменьшают выраженность воспалительной реакции, что на первый взгляд выглядит защитным механизмом, но одновременно создают нишу, в которой *T. pallidum* сохраняет жизнеспособность и продолжает персистировать [85, 64]. Таким образом, микроглия оказывается «двойным агентом» — одновременно защитником и соучастником хронизации процесса.

В последние годы внимание исследователей привлечено рецептору TREM2, участвующий в регуляции фагоцитарной активности и метаболической устойчивости микроглии. Его растворимая форма (sTREM2) была предложена как

маркер активации резидентных клеток мозга при различных нейровоспалительных состояниях [31, 41]. Хотя прямые данные по нейросифилису пока ограничены, сходные механизмы позволяют рассматривать TREM2 в качестве потенциального индикатора активности патологического процесса и возможную терапевтическую мишень.

Не менее значимой частью врожденного ответа является система Toll-подобных рецепторов. TLR2 и TLR4 распознают паттерны трепонем и инициируют сигнальные каскады с активацией NF- κ B, что приводит к продукции IL-12, TNF α и IFN γ [61]. Известные генетические полиморфизмы в генах TLR могут повышать предрасположенность к развитию нейроинфекций, что подчеркивает важность врожденного контроля в исходах заболевания.

В целом врожденный иммунитет при нейросифилисе демонстрирует парадоксальное сочетание защитных и повреждающих эффектов. Миграция моноцитов, активация макрофагов и микроглии обеспечивают быструю реакцию на патоген, но именно хроническая гиперактивация этих клеток и сдвиги в их функциональной поляризации формируют почву для длительной персистенции возбудителя и прогрессирующего повреждения нервной ткани.

Цитокины и хемокины: сигнальная сеть

Иммунный дисбаланс при нейросифилисе выражается не только в изменении клеточных популяций, но и в характерном цитокиновом и хемокиновом профиле. Фактически речь идет о сложной сигнальной сети, которая определяет динамику воспаления и клиническую картину заболевания. Миграция трепонем через эндотелий может происходить как парацеллюлярным путем, так и с участием холестерин-зависимых механизмов, что подчеркивает сложность процессов трансэндотелиальной инвазии [46].

Ключевым медиатором в этом контексте является IL-17. Его повышенная концентрация в СМЖ у большинства пациентов указывает на ведущую роль Th17-оси в патогенезе. IL-17 усиливает проницаемость ГЭБ, повышает экспрессию IL-6 и TNF α , рекрутирует нейтрофилы и тем самым поддерживает хроническое воспаление [50, 83]. Высокие уровни этого цитокина коррелируют с выраженностью неврологической симптоматики, что делает его не только маркером активности, но и предиктором агрессивного течения [52].

Противоположный полюс сигнальной сети задает IL-10 — ключевой иммуносупрессивный медиатор. Его избыточная продукция в СМЖ рассматривается как индикатор хронического процесса: с одной стороны, IL-10 ограничивает повреждающее действие воспаления, а с другой — создает условия для персистенции *T. pallidum* [42].

Особое место занимает CXCL13 — хемокин, рекрутирующий В-клетки в очаг воспаления. Его уровень в СМЖ тесно связан с лейкоцитозом и концентрацией белка, что делает CXCL13 высокоспецифичным лабораторным маркером нейросифилиса [30]. В то время как IL-17 и IL-10 отражают баланс между агрессией и подавлением, CXCL13 сигнализирует о формировании гуморального ответа [43].

Таким образом, профиль цитокинов и хемокинов при нейросифилисе представляет собой тонкую систему весов, где сдвиг в сторону провоспалительных или иммуносупрессивных сигналов определяет клинический исход.

Иммунные маркеры как инструменты клиники

Интенсивное изучение клеточного и медиаторного звеньев иммунного ответа позволило выделить ряд показателей, которые уже сегодня могут рассматриваться в качестве клинических биомаркеров нейросифилиса.

Одной из наиболее перспективных групп являются интегративные индексы — соотношения различных клеточных популяций. Так, показатели LMR (лимфоциты/моноциты) и LNR (лимфоциты/нейтрофилы) меняются в процессе терапии: их повышение отражает восстановление иммунного равновесия и коррелирует с клиническим улучшением [29, 33]. Эти простые лабораторные параметры могут служить удобными и недорогими предикторами ответа на лечение.

Среди медиаторных маркеров особое внимание привлекают CXCL13 и IL-17. Повышенные уровни этих молекул ассоциируются с тяжелыми формами заболевания и устойчивостью к терапии [30, 83]. Их динамика на фоне лечения отражает эффективность вмешательства и позволяет судить о вероятности рецидива.

Отдельное направление связано с изучением растворимого TREM2 (sTREM2) — маркера активации микроглии. Первые данные указывают на его способность отражать стадии нейровоспалительного процесса и, возможно, стратифицировать пациентов по риску прогрессирования [31, 41].

В целом иммунные маркеры позволяют не только уточнить диагностику, но и прогнозировать течение нейросифилиса. Их использование открывает путь к персонализированному подходу — от выбора тактики терапии до оценки долгосрочных неврологических исходов.

Итоговый вывод: от иммунопатогенеза к клинике

Клеточный иммунный ответ при нейросифилисе формирует как защитный барьер, так и создает патологический фон для повреждения нервной ткани. Дисбаланс между Treg, Th17, CD8⁺, макрофагами и микроглией приводит к цитокиновому каскаду, поддерживающему хроническое воспаление [12, 25].

Эти механизмы объясняют клиническую гетерогенность заболевания — от стертых когнитивных нарушений до тяжелых деменций и атаксий. Одновременно они открывают перспективы для использования иммунных маркеров (IL-17, CXCL13, sTREM2, LMR/LNR) в качестве диагностических и прогностических инструментов [30, 83].

Таким образом, понимание клеточного иммунного ответа не только расширяет наше знание патогенеза, но и напрямую влияет на стратегию клинического ведения нейросифилиса.

Клинические формы и проявления

Классическая триада и ее место в современной клинической практике

Исторически нейросифилис ассоциировался с «классической триадой» поражений нервной системы: сифилитическим менингитом, прогрессирующим параличом (*dementia paralytica*) и спинной сухоткой (*tabes dorsalis*).

Сифилитический менингит проявляется головной болью, ригидностью затылочных мышц, гипертермией, повышением белка и лимфоцитарным плеоцитозом в ликворе.

Прогрессирующий паралич сопровождается снижением когнитивных функций, личностными изменениями, психотическими эпизодами [24, 38].

Спинная сухотка характеризуется снижением вибрационной и проприоцептивной чувствительности, сенситивной атаксией, утратой коленных и ахилловых рефлексов и атрофией зрительных нервов [78].

Хотя эти формы остаются патогномоничными, в современной практике они встречаются все реже, уступая место атипичным или стертым клиническим вариантам [27, 49].

Современный клинический спектр: от «великого имитатора» до редких фенотипов

Нейросифилис по-прежнему оправдывает свое прозвище «великий имитатор», маскируясь под широкий круг неврологических, психиатрических и системных заболеваний. В литературе описаны случаи, когда заболевание клинически напоминало поведенческий вариант фронтотемпоральной деменции [11, 27], болезнь Альцгеймера с ранним началом вследствие двусторонней атрофии гиппокампа [24], а также лимбический энцефалит с обратимым синдромом Гешвинда, включающим гиперрелигиозность, гиперграфию и изменения аффективной сферы [51, 65].

К числу редких, но диагностически значимых симптомов относятся сенсорные «пояса» — ощущение тугообхватывающей боли в области туловища, чаще при спинной сухотке, а также феномен «конфетного знака» (перемещение языка за щеку), наблюдаемый преимущественно при прогрессирующем параличе [38].

Среди офтальмологических проявлений описаны случаи сифилитического поражения радужки. Так, Chen и соавт. сообщили о сосудистом узелке радужки на фоне переднего увеита, верифицированного как сифилитический [13]. Аналогичные наблюдения приводят Rosenberg и Pasadhika, описывая васкуляризованную массу радужки при офтальмосифилисе [59], а также Ajabshir и соавт., показавшие вариабельность

манифестаций в виде изолированного нейросифилиса с поражением глаза [5]. В недавней публикации Oska и соавт. представлен случай, когда сифилитическое поражение глаза было ошибочно принято за гипертензивный отек диска зрительного нерва [54].

Несмотря на редкость подобных проявлений, их значение трудно переоценить: включение офтальмологических симптомов в клинический спектр нейросифилиса расширяет дифференциально-диагностические рамки и повышает настороженность врачей в отношении возможных нетипичных форм инфекции.

Быстрое прогрессирование как ключевой диагностический ориентир

В отличие от нейродегенеративных заболеваний, которые развиваются годами, нейросифилис нередко прогрессирует в течение нескольких месяцев, что служит важным дифференциально-диагностическим маркером [11, 27, 49].

Этот признак особенно значим в случаях, когда заболевание манифестирует когнитивными нарушениями или изменениями личности. В подобных ситуациях врач должен заподозрить инфекционную природу процесса и назначить расширенное серологическое обследование [62, 78].

Клинические примеры

Кейс 1. Мужчина 56 лет, жалобы на потерю памяти и агрессивность в течение 8 месяцев. Первоначально диагностирован поведенческий вариант деменции. МРТ выявила двустороннюю атрофию гиппокампа, серология подтвердила сифилис. После курса внутривенного пенициллина отмечено частичное восстановление когнитивных функций [11, 24].

Кейс 2. Мужчина 48 лет, резкие стреляющие боли в ногах, нестабильность походки, эпизоды задержки мочи. Первоначально заподозрен рассеянный склероз, однако исследование ликвора и серологические тесты подтвердили спинную сухотку. Лечение пенициллином остановило прогрессирование симптомов [78, 49].

Кейс 3. Женщина 40 лет, приступы эйфории и религиозного экстаза, гиперграфия, эпилептические пароксизмы. Нейровизуализация выявила признаки лимбического энцефалита. Серология подтвердила нейросифилис. После терапии пенициллином — исчезновение психических и неврологических проявлений [65, 51].

Лечение и современные терапевтические подходы

Современное лечение нейросифилиса опирается на проверенные схемы пенициллинотерапии, эффективность которых подтверждена

многолетней клинической практикой [10, 35]. При этом сохраняются нерешенные вопросы, связанные с оптимизацией дозирования, продолжительностью терапии и выбором альтернативных режимов при непереносимости β -лактамов [15, 70].

Золотой стандарт терапии

На сегодняшний день золотым стандартом остается внутривенное введение водорастворимого кристаллического пенициллина G в дозе 18–24 млн ЕД в сутки, разделенной на 4–6 введений, в течение 10–14 дней [10, 35]. В российской клинической практике отмечаются определенные отличия: предпочтительно использование капельного (а не струйного) способа введения при суточной дозе 24 млн ЕД и длительности курса 20 дней. При раннем нейросифилисе проводят один, а при позднем — два курса лечения. Клинические рекомендации РФ (2024) допускают применение таблетированных препаратов лишь при непереносимости всех антибактериальных препаратов системного действия, вводимых парентерально.

Альтернативные схемы

При аллергии на пенициллин основным вариантом остается цефтриаксон, обладающий хорошей проникаемостью через ГЭБ. Его применение в дозах 1–2 г внутривенно ежедневно на протяжении 10–14 дней демонстрирует сопоставимую эффективность с пенициллином [20, 66]. Согласно современным Клиническим рекомендациям РФ (2024), суточная доза цефтриаксона составляет 2 г (в тяжелых случаях может быть увеличена до 4 г), а длительность курса — 20 дней. Сравнительные исследования указывают, что эффективность цефтриаксона при нейросифилисе, включая пациентов с психоневрологическими проявлениями, близка к пенициллину [71]. В то же время данные о резистентности отдельных штаммов *T. pallidum* требуют пристального мониторинга [57].

Биомаркеры ответа на терапию

Мониторинг эффективности лечения невозможен без динамического анализа лабораторных и клинических параметров. Ключевым показателем остается снижение титров нетрепонемных тестов (VDRL, RPR) в сыворотке крови и ликворе [75]. Наряду с этим, в качестве перспективных биомаркеров изучаются CXCL13, β_2 -микроглобулин, тау-белок и ряд других молекулярных маркеров, отражающие степень нейровоспаления и повреждения нервной ткани [77, 15]. Их включение в клиническую практику может позволить объективизировать эффективность терапии и прогнозировать риск рецидива.

Нерешенные вопросы и перспективы

Несмотря на высокую эффективность бензилпенициллина в отношении ранних форм сифилиса, остаются сомнения в его способности предотвращать поздние осложнения и обеспечивать полное микробиологическое излечение [18], особенно у пациентов с ВИЧ-коинфекцией [70, 75]. В этой группе больных отмечается более выраженный плеоцитоз, медленное снижение титров антител и повышенный риск персистенции инфекции [15]. Эти данные подчеркивают необходимость разработки индивидуализированных схем терапии с учетом иммунного статуса, а также расширения спектра клинических биомаркеров, способных предсказать эффективность лечения. Дополнительно рассматриваются возможности таргетной терапии и новых молекул, включая препараты, воздействующие на ферменты *T. pallidum*, перспективы которых оцениваются в доклинических моделях [53].

Перспективные направления лечения и профилактики

Вычислительный дизайн лекарств: мишень — фосфоглицераткиназа

Развитие *in silico*-технологий открыло новые возможности для поиска терапевтических агентов, направленных на уникальные мишени *T. pallidum*. Одним из перспективных ферментов считается фосфоглицераткиназа (PGK) — ключевой элемент гликолитического пути трепонемы, необходимый для ее энергетического обмена.

Методы молекулярного докинга и динамического моделирования позволили идентифицировать лиганды с нейропротекторными фрагментами, демонстрирующие более высокое сродство к PGK по сравнению с пенициллином, а также улучшенный фармакокинетический профиль [53]. Хотя такие соединения пока находятся на доклинической стадии, они формируют основу для таргетной антимикробной терапии, нацеленной на минимизацию системной токсичности.

Новые мишени молекулярной биологии и биоинформатики

Современные исследования показывают, что перспективы терапии нейросифилиса выходят за пределы традиционного поиска белковых целей. В поле внимания оказались длинные некодирующие РНК (lncRNA), микроРНК (miRNA), а также специфические хемокины и метаболиты в СМЖ и периферической крови. Эти молекулы могут служить диагностическими маркерами ранней стадии заболевания, про-

гностическими индикаторами риска рецидива и мишенями для терапевтической модуляции воспалительного ответа [48, 79].

Метаболомные исследования выявили характерные биохимические сигнатуры нейросифилиса, включая L-гистидин, простагландин E2, пальмитоил-L-карнитин, D-маннозу и другие. Эти данные открывают новые подходы к пониманию патогенеза — не только как инфекционного процесса, но и как комплексного нарушения метаболических путей [75, 82].

Разработка вакцинных стратегий

Несмотря на более чем столетние усилия, вакцинопрофилактика сифилиса остается нерешенной задачей. Однако достижения структурной биологии и иммуноинформатики позволили сформировать список перспективных антигенов для индукции как системного, так и мукозного иммунитета против *T. pallidum*. Особое внимание уделяется белкам наружной мембраны, которые способны формировать долговременный и функционально значимый иммунный ответ [7, 58].

Перспективными платформами являются векторные и нановакцины, обеспечивающие контролируемую доставку антигенов и адъювантов в центральную и периферическую лимфоидную систему. Эти технологии потенциально способны преодолеть феномен иммунологической толерантности, характерный для мукозных барьеров [44, 72].

Нейровизуализация как инструмент мониторинга терапии

Современные методы МРТ все чаще рассматриваются не только как диагностический инструмент, но и как объективные биомаркеры эффективности терапии. Воксельная морфометрия позволяет количественно оценивать атрофию гиппокампа и мозжечка, а функциональная МРТ фиксирует изменения нейросетевой активности в динамике лечения [14].

Выявление обратимости мезиовисочной гиперинтенсивности или нормализации сигналов в стволовых структурах может служить суррогатным маркером восстановления когнитивных функций. Интеграция нейровизуализации с молекулярными маркерами (CXCL13, sTREM2) открывает возможности для многоуровневого мониторинга, объединяющего структурные и биохимические показатели [16, 56].

Интегративная парадигма

Совокупность описанных направлений отражает смену парадигмы — от универсальной антибиотикотерапии к персонализированным стратегиям нейроиммунологической терапии. Таргетные ингибиторы (например, PGK-

связывающие молекулы) могут дополнять традиционные схемы пенициллинотерапии [53]. Иммунотерапия открывает возможности для коррекции дисбаланса Treg/Th17 и модуляции активации микроглии [45, 87]. Вакцины нового поколения формируют перспективу долгосрочной профилактики инфекции [7].

Наконец, нейровизуализация в сочетании с биомаркерами обеспечивает динамический контроль терапии, позволяя не только фиксировать исходы лечения, но и прогнозировать его эффективность [75, 82].

Таким образом, складывается интегративная парадигма, объединяющая клиническую микробиологию, молекулярную нейронауку и цифровую медицину. Она задает вектор будущим клиническим исследованиям, направленным на разработку персонализированных стратегий диагностики, терапии и профилактики нейросифилиса [86].

Заключение

Нейросифилис остается одной из наиболее сложных клинических проблем современной инфекционной патологии. Сочетая в себе свойства хронической нейроинфекции и аутоиммунородного процесса, он представляет значительную проблему как для диагностов, так и для клиницистов. Современные данные подтверждают, что патогенез заболевания не сводится лишь к персистенции *T. pallidum* в нервной системе. Он включает широкий спектр иммуновоспалительных реакций, дисрегуляцию цитокиновой сети, поляризацию микроглии и макрофагов, а также вторичные нейродегенеративные изменения [75].

Клиническая картина нейросифилиса остается крайне варибельной. Заболевание может проявляться как «классическими» формами — сифилитическим менингитом, прогрессирующим параличом или спинной сухоткой, так и стертыми, атипичными фенотипами, имитирующими нейродегенеративные, психиатрические или аутоиммунные расстройства. Это обстоятельство не только усложняет диагностику, но и определяет необходимость мультидисциплинарного подхода, включающего консультации инфекционистов, неврологов, психиатров и офтальмологов.

Несмотря на прогресс в области серологической диагностики и молекулярных методов, остаются нерешенными вопросы раннего выявления и дифференциальной диагностики. Особое значение приобретают исследования цереброспинальной жидкости, включая определение специфических антител, новых биомаркеров воспаления (CXCL13, sTREM2 и др.), а также использование современных методов

нейровизуализации [56]. Эти подходы открывают перспективу формирования комплексных диагностических панелей, которые позволят объективизировать как факт поражения нервной системы, так и эффективность терапии.

Терапевтическая стратегия по-прежнему базируется на применении высоких доз пенициллина, однако именно в последние годы обозначился переход к более широкому спектру подходов. Среди них — изучение механизмов антибиотикорезистентности, внедрение иммунотерапевтических методов, применение молекулярных ингибиторов, разработка прототипов вакцин и использование методов цифровой медицины для динамического мониторинга пациентов [7].

Таким образом, на современном этапе нейросифилис следует рассматривать как модельное заболевание, где инфекционный агент запускает комплекс нейроиммунологических каскадов, в ряде случаев определяющих течение

болезни не меньше, чем сама персистенция возбудителя. Это открывает перспективы как для уточнения патогенеза, так и для поиска новых терапевтических мишеней.

Будущее исследований в этой области связано с развитием интегративной парадигмы, объединяющей клиническую микробиологию, молекулярную иммунологию и нейровизуализацию. Реализация таких подходов позволит не только повысить эффективность диагностики и лечения нейросифилиса, но и сформировать универсальные модели ведения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний нервной системы, что имеет фундаментальное значение для современной нейробиологии и клинической практики.

Результаты фундаментальных исследований иммунопатогенеза нейросифилиса должны быть интегрированы в практику таким образом, чтобы соответствовать целям глобальной стратегии ВОЗ по контролю и ликвидации ИППП к 2030 г. [74].

Список литературы/References

1. Поздние формы сифилиса с симптомами и без симптомов. Под ред. О.К. Лосевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 184 с. [Late forms of syphilis with and without symptoms. Ed. by Loseva O.K. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 184 p. (In Russ.)]
2. Пономарева М.В., Левчик Н.К., Зильберберг Н.В. Неспецифический интратекальный синтез иммуноглобулинов у пациентов с сифилитической инфекцией // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 2. С. 309–318. [Ponomareva M.V., Levchik N.K., Zilberberg N.V. Nonspecific intrathecal synthesis of immunoglobulins in patients with syphilitic infection. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2023, vol. 13, no. 2, pp. 309–318. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-INI-2032
3. Рахматулина М.Р., Мелехина Л.Е., Новоселова Е.Ю. Ретроспективный анализ заболеваемости сифилисом в Российской Федерации в 2009–2023 гг. и тенденции динамического развития эпидемиологического процесса // Вестник дерматологии и венерологии. 2025. Т. 101, № 1. С. 7–27. [Rakhmatulina M.R., Melekhina L.E., Novoselova E.Yu. Retrospective analysis of syphilis incidence in the Russian Federation in 2009–2023 and trends of epidemiological process dynamics. *Vestnik dermatologii i venerologii = Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2025, vol. 101, no. 1, pp. 7–27. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv16851
4. Рахматулина М.Р., Порсохонова Д.Ф., Новоселова Е.Ю., Инояттов А.Ш. Эпидемиологические и клинические аспекты заболеваемости сифилисом в Российской Федерации и Республике Узбекистан: сравнительный анализ // Вестник дерматологии и венерологии. 2025. Т. 101, № 2. С. 23–38. [Rakhmatulina M.R., Porsohonova D.F., Novoselova E.Yu., Inoyatov A.Sh. Epidemiological and clinical aspects of syphilis incidence in the Russian Federation and the Republic of Uzbekistan: comparative analysis. *Vestnik dermatologii i venerologii = Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2025, vol. 101, no. 2, pp. 23–38. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv16860
5. Ajabshir D., Jimenez Garcia J.G., Fernandez C., Izquierdo-Pretel G. Unveiling the Mimicker: A Case Report of Ocular Neurosyphilis. *Cureus*, 2024, vol. 16, no. 12: e75364. doi: 10.7759/cureus.75364
6. Alberto C., Lambeng N., Deffert C., Breville G., Gayet-Ageron A., Lalive P., Calmy A., Coste A., Papadimitriou-Olivgeris M., Braun D., Lienhard R., Bosshard P.P., Fontao L., Toutous-Trellu L. Multicentric evaluation of a specific intrathecal anti-Treponema pallidum IgG index as a diagnostic biomarker of neurosyphilis: results from a retro-prospective case-control study. *Sex. Transm. Infect.*, 2024, vol. 100, no. 2, pp. 63–69. doi: 10.1136/sextrans-2023-055913
7. Ávila-Nieto C., Pedreño-López N., Mitjà O., Clotet B., Blanco J., Carrillo J. Syphilis vaccine: challenges, controversies and opportunities. *Front. Immunol.*, 2023, vol. 14: 1126170. doi: 10.3389/fimmu.2023.1126170
8. Barthel L., Hetze S., Teuber-Hanselmann S., Chapot V., Sure U. Syphilitic gummata in the central nervous system: A narrative review and case report about a noteworthy clinical manifestation. *Microorganisms*, 2021, vol. 9, no. 5: 906. doi: 10.3390/microorganisms9050906
9. Boog G.H.P., Lopes J.V.Z., Mahler J.V., Solti M., Kawahara L.T., Teng A.K., Munhoz J.V.T., Levin A.S. Diagnostic tools for neurosyphilis: a systematic review. *BMC Infect. Dis.*, 2021, vol. 21, no. 1: 568. doi: 10.1186/s12879-021-06264-8
10. Buitrago-Garcia D., Marti-Carvajal A.J., Jimenez A., Conterno L.O., Pardo R. Antibiotic therapy for adults with neurosyphilis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2019, vol. 5: CD011399. doi: 10.1002/14651858.CD011399.pub2
11. Caroppo P., Villa C., Del Sole A., Bernardi G., Carradori S., Tiraboschi P., Giaccone G., Prioni S. Neurosyphilis mimicking behavioral variant of frontotemporal dementia in a 59-year-old man. *Cogn. Behav. Neurol.*, 2022, vol. 35, no. 2, pp. 140–146. doi: 10.1097/WNN.0000000000000299

12. Catalano A.A., Yoon J., Fertuzinhos S., Reiser H., Walsh H., Kosana P., Wilson M., Gisslen M., Zetterberg H., Marra C.M., Farhadian S.F. Neurosyphilis is characterized by a compartmentalized and robust neuroimmune response but not by neuronal injury. *Med (N.Y.)*, 2024, vol. 5, no. 4, pp. 321–334. doi: 10.1016/j.medj.2024.02.005
13. Chen J.L., Tessema R., Emami-Naeini P., Lim M.C. A vascular syphilitic iris lesion. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.*, 2023, vol. 31: 101858. doi: 10.1016/j.ajoc.2023.101858
14. Chen H., Li J.J., Guan C.S., Xue M., Xing Y.X., Xie R.M. Investigation of gray matter changes using voxel-based morphometry in HIV-negative patients with general paresis of the insane. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2024, vol. 20, pp. 2529–2539. doi: 10.2147/NDT.S484214
15. Chen X. Research advances in clinical strategies and preclinical models for syphilis relapse. *Infect. Drug Resist.*, 2025, vol. 18, pp. 3395–3407. doi: 10.2147/IDR.S531545
16. Corrêa D.G., de Souza S.R., Freddi T.A.L., Fonseca A.P.A., Dos Santos R.Q., Hygino da Cruz L.C. Jr. Imaging features of neurosyphilis. *J. Neuroradiol.*, 2023, vol. 50, no. 2, pp. 241–252. doi: 10.1016/j.neurad.2023.01.003
17. Ding D., Gao J., Zhang W., Xu D. The diagnostic performance of laboratory tests of neurosyphilis: a systematic review and network meta-analysis. *Eur. Neurol.*, 2023, vol. 86, no. 6, pp. 418–429. doi: 10.1159/000531341
18. Drago F., Javor S., Parodi A. Relevance in biology and mechanisms of immune and treatment evasion of *Treponema pallidum*. *G. Ital. Dermatol. Venereol.*, 2019, vol. 154, no. 5, pp. 573–580. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05830-8
19. Du F.Z., Zhang X., Zhang R.L., Wang Q.Q. CARE-NS, a research strategy for neurosyphilis. *Front. Med.*, 2023, vol. 9: 1040133. doi: 10.3389/fmed.2022.1040133
20. Du F.Z., Wu M.Z., Zhang X., Zhang R.L., Wang Q.Q. Ceftriaxone compared with penicillin G for the treatment of neurosyphilis: study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials*, 2022, vol. 23, no. 1: 835. doi: 10.1186/s13063-022-06769-w
21. Du F.Z., Zhang X., Zheng X.L., Zhang R.L., Wang Q.Q. Cerebrospinal fluid CXCL13 concentration for diagnosis of neurosyphilis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2024, vol. 14, no. 5: e078527. doi: 10.1136/bmjopen-2023-078527
22. EU sees ‘troubling surge’ in sexually transmitted diseases. *Medical Xpress*, 2024, March. Retrieved August 27, 2025. URL: <https://medicalxpress.com/news/2024-03-eu-surge-sexually-transmitted-diseases.html>
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. In: Annual Epidemiological Report for 2023. Stockholm: ECDC, 2025.
24. Fadel A., Hussain H., Hernandez R.J., Clichy Silva A.M., Estil-Las A.A., Hamad M., Saadoon Z.F., Naseer L., Sultan W.C., Sultan C., Schnepf T., Jayakumar A.R. Mechanisms of neurosyphilis-induced dementia: insights into pathophysiology. *Neurol. Int.*, 2024, vol. 16, no. 6, pp. 1653–1665. doi: 10.3390/neurolint16060120
25. Fang Y., Wu H., Liu G., Li Z., Wang D., Ning Y., Pan S., Hu Y. Secondary immunoreaction in patients with neurosyphilis and its relevance to clinical outcomes. *Front. Neurol.*, 2023, vol. 14: 1201452. doi: 10.3389/fneur.2023.1201452
26. Frater J.L. The usefulness of cerebrospinal fluid white blood cell count in neurosyphilis. *Eur. Neurol.*, 2023, vol. 86, no. 6, pp. 404–406. doi: 10.1159/000534724
27. Funayama M., Kuramochi S., Kudo S. Neurosyphilis initially misdiagnosed as behavioral variant frontotemporal dementia: life-changing differential diagnosis. *J. Alzheimers Dis. Rep.*, 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1077–1083. doi: 10.3233/ADR-230107
28. Gao Z.X., Gou Y., Liu X.Q., Peng L.W. Advances in laboratory diagnostic methods for cerebrospinal fluid testing for neurosyphilis. *Front. Public Health*, 2022, vol. 10: 1030480. doi: 10.3389/fpubh.2022.1030480
29. Guan H., Di X., Li M., Yu N., Cai R., Chen C., Peng J., Xia Z., Wei H. Lymphocyte to monocyte ratio and lymphocyte to neutrophil ratio in neurosyphilis may affect the response to therapy and diagnostic efficacy. *Sci. Rep.*, 2025, vol. 15, no. 1: 11980. doi: 10.1038/s41598-025-94927-w
30. Gudowska-Sawczuk M., Mroczo B. Chemokine ligand 13 (CXCL13) in neuroborreliosis and neurosyphilis as selected spirochetal neurological diseases: a review of its diagnostic significance. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 8: 2927. doi: 10.3390/ijms21082927
31. Guo T., Ma J., Sun J., Xu W., Cong H., Wei Y., Ma Y., Dong Q., Kou Y., Yin L., Zhang X., Chang H., Wang H. Soluble TREM2 is a potential biomarker for the severity of primary angiitis of the CNS. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13: 963373. doi: 10.3389/fimmu.2022.963373
32. Hamill M.M., Ghanem K.G., Tuddenham S. State-of-the-art review: neurosyphilis. *Clin. Infect. Dis.*, 2024, vol. 78, no. 5, pp. e57–e68. doi: 10.1093/cid/ciad437
33. He C., Shang X., Liu W., Hang S., Chen J., Ci C. Combination of the neutrophil to lymphocyte ratio and serum toluidine red unheated serum test titer as a predictor of neurosyphilis in HIV-negative patients. *Exp. Ther. Med.*, 2021, vol. 21, no. 3: 185. doi: 10.3892/etm.2021.9616
34. Huang X., Ying S., Luo L., Li L., Li D., Xie Y. Intrathecal immunoglobulin synthesis and its role in patients with neurosyphilis. *Front. Public Health*, 2022, vol. 10: 1008595. doi: 10.3389/fpubh.2022.1008595
35. Jaiswal A.K., Rodrigues Gomes L.G., Ferreira Maciel de Oliveira A., de Castro Soares S., Azevedo V. The critical role of penicillin in syphilis treatment and emerging resistance challenges. *Diseases*, 2025, vol. 13, no. 2: 41. doi: 10.3390/diseases13020041
36. Janier M., Unemo M., Dupin N., Tiplica G.S., Potočník M., Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2021, vol. 35, no. 3, pp. 574–588. doi: 10.1111/jdv.16946
37. Kaminiów K., Kiołbasa M., Pastuszczak M. The significance of the cell-mediated host immune response in syphilis. *Microorganisms*, 2024, vol. 12, no. 12: 2580. doi: 10.3390/microorganisms12122580
38. Kaur B., Khanna D. A narrative review of the many psychiatric manifestations of neurosyphilis: the great imitator. *Cureus*, 2023, vol. 15, no. 9: e44866. doi: 10.7759/cureus.44866
39. Ke W.J., Tso L.S., Li D.D. Editorial: Neurosyphilis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, immunology and treatment. *Front. Med.*, 2023, vol. 10: 1191113. doi: 10.3389/fmed.2023.1191113
40. Li J., Ma J., Liu M., Li M., Zhang M., Yin W., Wu M., Li X., Zhang Q., Zhang H., Zheng H., Mao C., Sun J., Wang W., Lyu W., Yue X., Weng W., Li J., Chen F., Zhu Y., Leng L. Large-scale proteome profiling identifies biomarkers associated with suspected neurosyphilis diagnosis. *Adv. Sci. (Weinheim, Baden-Württemberg, Ger.)*, 2024, vol. 11, no. 16: e2307744. doi: 10.1002/adv.202307744

41. Li W., Chang H., Wu W., Xu D., Jiang M., Gao J., Huang Y., Xu Y., Yin L., Zhang X. Increased CSF soluble TREM2 concentration in patients with neurosyphilis. *Front. Neurol.*, 2020, vol. 11: 62. doi: 10.3389/fneur.2020.00062
42. Li W., Wu W., Chang H., Jiang M., Gao J., Xu Y., Xu D., Yin L., Zhang X. Cerebrospinal fluid cytokines in patients with neurosyphilis: the significance of interleukin-10 for the disease. *Biomed. Res. Int.*, 2020: 3812671. doi: 10.1155/2020/3812671
43. Li X.X., Zhang J., Wang Z.Y., Chen S.Q., Zhou W.F., Wang T.T., Man X.Y., Zheng M. Increased CCL24 and CXCL7 levels in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2020, vol. 34, no. 9: e23366. doi: 10.1002/jcla.23366
44. Liu A., Giacani L., Hawley K.L., Cameron C.E., Seña A.C., Konda K.A., Radolf J.D., Klausner J.D. New pathways in syphilis vaccine development. *Sex. Transm. Dis.*, 2024, vol. 51, no. 11, pp. e49–e53. doi: 10.1097/OLQ.0000000000002050
45. Liu Z., Zhang X., Lin T., Zhang F., Guo Z., Liu C. Treponema pallidum inhibits CD4+ T-cell proliferation through METAP2: insights from Mendelian randomization analysis. *AMB Express*, 2025, vol. 15: 126. doi: 10.1186/s13568-025-01940-3
46. Liu Z., Zhang X., Xiong S., Huang S., Ding X., Xu M., Yao J., Liu S., Zhao F. Endothelial dysfunction of syphilis: Pathogenesis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2024, vol. 38, no. 8, pp. 1478–1490. doi: 10.1111/jdv.19899
47. Luo Y., Xie Y., Xiao Y. Laboratory diagnostic tools for syphilis: current status and future prospects. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2021, vol. 10: 574806. doi: 10.3389/fcimb.2020.574806
48. Malla S., Shahreen N., Saha R. Immunometabolism at the crossroads of infection: mechanistic and systems-level perspectives from host and pathogen. *arXiv*, 2025, arXiv:2506.02236v1. URL: <https://arxiv.org/abs/2506.02236>
49. Miao R., Song C., Zhang W., Ma X., Zhang Y., Huang Y. A retrospective review of nine cases of atypical neurosyphilis. *Front. Med.*, 2025, vol. 12: 1603596. doi: 10.3389/fmed.2025.1603596
50. Mills K.H.G. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat. Rev. Immunol.*, 2023, vol. 23, no. 1, pp. 38–54. doi: 10.1038/s41577-022-00746-9
51. Mizoguchi T., Hara M., Nakajima H. Neurosyphilis presenting as autoimmune limbic encephalitis: a case report and literature review. *Medicine*, 2022, vol. 101, no. 33: e30062. doi: 10.1097/MD.00000000000030062
52. Mu L., Rong Y., Xin Y.J., Zhang H., Xu Z. Research progress on Th17/Treg cell imbalance in epileptic seizures. *J. Inflamm. Res.*, 2025, vol. 18, pp. 7769–7779. doi: 10.2147/JIR.S524814
53. Naveed M., Ibrahim S., Aziz T., Asim M., Majeed M.N., Khan A.A., El Hadi Mohamed R.A., Alwethaynani M.S., Al-Joufi F.A., Fallatah D. Computational drug design for neurosyphilis disease by targeting phosphoglycerate kinase in Treponema pallidum with enhanced binding affinity and reduced toxicity. *Sci. Rep.*, 2025, vol. 15, no. 1: 10311. doi: 10.1038/s41598-025-94054-6
54. Oska N., Saad M., Tokko H. Hypertensive disc edema or ocular syphilis? A case report of the great masquerader. *Case Rep. Ophthalmol.*, 2025, vol. 16, no. 1, pp. 346–352. doi: 10.1159/000545491
55. Otani M., Rowley J., Grankov V., Kuchukhidze G., Bivol S., WHO European Region non-EU/EEA STI Surveillance network. Sexually transmitted infections in the non-European Union and European Economic Area of the World Health Organization European Region 2021–2023. *BMC Public Health*, 2025, vol. 25, no. 1: 1545. doi: 10.1186/s12889-025-22630-6
56. Patel S.S., Blum A.L., Morgan R.T., Piper B.J., Rodriguez A.J., VanVarick R.E. Analysis of neurosyphilis imaging methods and treatment: a focused review. *Cureus*, 2024, vol. 16, no. 11: e72976. doi: 10.7759/cureus.72976
57. Pospíšilová P., Bosák J., Hrala M., Krbková L., Vrbová E., Šmajš D. Resistance to ceftriaxone and penicillin G among contemporary syphilis strains confirmed by natural in vitro mutagenesis. *Commun. Med.*, 2025, vol. 5, no. 1: 224. doi: 10.1038/s43856-025-00948-x
58. Pospíšilová P., Fedrová P., Vrbová E., Hennelly C.M., Aghakhanian F., Hawley K.L., Bettin E.B., Davenport T.C., Bruisten S.M., Zondag H.C.A., Grange P.A., Dupin N., Arora N., Noda A.A., Seña A.C., Caimano M.J., Salazar J.C., Juliano J.J., Moody M.A., Radolf J.D., Parr J.B., Šmajš D. Analysis of Treponema pallidum subsp. pallidum predicted outer membrane proteins (OMPomes) in 21 clinical samples: variant sequences are predominantly surface-exposed. *mSphere*, 2025, advance online publication. doi: 10.1128/msphere.00213-25
59. Rosenberg C.R., Pasadhika S. A vascularized iris mass in ocular syphilis: a case report and review of literature. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 2024, vol. 32, no. 8, pp. 1648–1654. doi: 10.1080/09273948.2023.2276298
60. Rosset F., Celoria V., Delmonte S., Mastorino L., Sciamarrelli N., Boskovic S., Ribero S., Quaglino P. The epidemiology of syphilis worldwide in the last decade. *J. Clin. Med.*, 2025, vol. 14, no. 15: 5308. doi: 10.3390/jcm14155308
61. Salaududdin M., Bhattacharyya D., Samanta I., Saha S., Xue M., Hossain M.G., Zheng C. Role of TLRs as signaling cascades to combat infectious diseases: a review. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2025, vol. 82, no. 1: 122. doi: 10.1007/s00018-025-05631-x
62. Sanpei Y., Hanazono A., Funasaka M., Yasuda K., Takahashi Y., Sugawara M. Markedly elevated IgG index: a key to differentiating neurosyphilis from autoimmune limbic encephalitis. *Intern. Med.*, 2025, vol. 64, no. 12, pp. 1906–1910. doi: 10.2169/internalmedicine.4625-24
63. Sexually transmissible infections on the rise, syphilis triples in a decade: Report. *MedicalXpress*, 2023, December 19. Retrieved August 27, 2025. URL: <https://medicalxpress.com/news/2023-12-sexuallytransmissible-infections-syphilis-triples.html>
64. Shi Q., Gutierrez R.A., Bhat M.A. Microglia, Trem2, and neurodegeneration. *Neuroscientist*, 2025, vol. 31, no. 2, pp. 159–176. doi: 10.1177/10738584241254118
65. Shrimpton M., Malhotra A. Neurosyphilis presenting as limbic encephalitis. *BMJ Case Rep.*, 2023, vol. 16, no. 12: e258794. doi: 10.1136/bcr-2023-258794
66. Shuja S.H., Naeem U., Eqbal F., Shuja M.H. Ceftriaxone: A plausible intervention for treating neurosyphilis? *Ann. Med. Surg.*, 2022, vol. 82: 104662. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104662
67. Skalnaya A., Fominykh V., Ivashchenko R., Averchenkov D., Grazhdantseva L., Frigo N., Negasheva E., Dolya O., Brylev L., Guekht A. Neurosyphilis in the modern era: literature review and case series. *J. Clin. Neurosci.*, 2019, vol. 69, pp. 67–73. doi: 10.1016/j.jocn.2019.08.033
68. Sweitzer S., Duncan J.A., Seña A.C. Update on syphilis diagnostics. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2025, vol. 38, no. 1, pp. 44–53. doi: 10.1097/QCO.0000000000001073
69. The US hasn't seen syphilis numbers this high since 1950. Other STD rates are down or flat. *Medical Xpress*, 2024, January 30. Retrieved August 27, 2025. URL: <https://medicalxpress.com/news/2024-01-hasnt-syphilis-high-std-flat.html>

70. Villarreal D.D., Babalola C.M. Expanding horizons in syphilis treatment: Challenges, advances, and opportunities for alternative antibiotics. *Curr. HIV/AIDS Rep.*, 2025, vol. 22, no. 1: 22. doi: 10.1007/s11904-025-00725-4
71. Wang S., Gu W., Cao Y., Zheng H., Zhang L., Guo X., Chen W., Luo X. Comparison of the clinical efficacy of penicillin and ceftriaxone sodium in the treatment of neurosyphilis with psychiatric symptoms. *World J. Psychiatry Ment. Health Res.*, 2022, vol. 5, no. 1: 1030.
72. Waugh S., Cameron C.E. Syphilis vaccine development: Aligning vaccine design with manufacturing requirements. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2024, vol. 20, no. 1: 2399915. doi: 10.1080/21645515.2024.2399915
73. Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A., Johnston C.M., Muzny C.A., Park I., Reno H., Zenilman J.M., Bolan G.A. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm. Rep.*, 2021, vol. 70, no. 4, pp. 1–187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1
74. World Health Organization. Implementation of the global health sector strategies on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2022–2030. Geneva: WHO, 2022. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/789240094925-eng.pdf>
75. Wu S., Ye F., Wang Y., Li D. Neurosyphilis: Insights into its pathogenesis, susceptibility, diagnosis, treatment, and prevention. *Front. Neurol.*, 2024, vol. 14: 1340321. doi: 10.3389/fneur.2023.1340321
76. Wudel B., Purewal R., Hatchette T.F., Stein D., Morshed M., Minion J., Vallée M., Hayden K., Hamula C. Canadian Public Health Laboratory Network (CPHLN) Diagnostic Recommendations for Neurosyphilis in Canada. *J. Assoc. Med. Microbiol. Infect. Dis. Can.*, 2024, vol. 9, no. 4, pp. 219–228. doi: 10.3138/jammi-2024-0022
77. Xiong S., Liu Z., Zhang X., Huang S., Ding X., Zhou J., Yao J., Li W., Liu S., Zhao F. Resurgence of syphilis: Focusing on emerging clinical strategies and preclinical models. *J. Transl. Med.*, 2023, vol. 21, no. 1: 917. doi: 10.1186/s12967-023-04685-4
78. Yang Y., Gu X., Zhu L., Cheng Y., Lu H., Guan Z., Shi M., Ni L., Peng R.R., Zhao W., Wu J., Qi T., Long F., Chai Z., Gong W., Ye M., Zhou P. Clinical spectrum of late symptomatic neurosyphilis in China: an 11-year retrospective study. *Sex. Transm. Infect.*, 2024, vol. 100, no. 8, pp. 477–483. doi: 10.1136/sextrans-2024-056117
79. Yang L., Fu Y., Li S., Liu C., Liu D. Analysis of *Treponema pallidum* DNA and CXCL13 in cerebrospinal fluid in HIV-negative syphilis patients. *Infect. Drug Resist.*, 2022, vol. 15, pp. 7791–7798. doi: 10.2147/IDR.S394581
80. Yu Q., Li W., Mo X., Tan F., Yang L. Case report: Microglia composition and immune response in an immunocompetent patient with an intracranial syphilitic gumma. *Front. Neurol.*, 2021, vol. 11: 615434. doi: 10.3389/fneur.2020.615434
81. Zezetko A., Stallings M., Pastis I. Deciphering the Great Imitator: Syphilis and Neurosyphilis. *Cureus*, 2024, vol. 16, no. 2: e54563. doi: 10.7759/cureus.54563
82. Zhang Q., Ma J., Zhou J., Zhang H., Li M., Gong H., Wang Y., Zheng H., Li J., Leng L. A study on the inflammatory response of the brain in neurosyphilis. *Adv. Sci.*, 2025, vol. 12, no. 5: e2406971. doi: 10.1002/advs.202406971
83. Zhao W., Luo H. Investigation of the role of interleukin 27 in the immune regulation of Treg and Th17 cells in neurosyphilis patients. *Folia Neuropathol.*, 2023, vol. 61, no. 4, pp. 387–395. doi: 10.5114/fn.2023.132099
84. Zheng Y.W., Zheng X.Q., Guo Y.F., Xie J.W., Wang M., Xu Q.Y., Zhu X.Z., Lin L.R. Characteristics of immune response and pathogen tissue dissemination during progressive *Treponema pallidum* infection: Insights from humanized mice. *Scand. J. Immunol.*, 2025, vol. 101, no. 3: e70005. doi: 10.1111/sji.70005
85. Zheng Y., Xu L. Bidirectional crosstalk between microglia and serotonin signaling in neuroinflammation and CNS disorders. *Front. Immunol.*, 2025, vol. 16: 1646740. doi: 10.3389/fimmu.2025.1646740
86. Zhou J., Zhang H., Tang K., Liu R., Li J. An updated review of recent advances in neurosyphilis. *Front. Med.*, 2022, vol. 9: 800383. doi: 10.3389/fmed.2022.800383
87. Zhou Y., Xie Y., Xu M. Potential mechanisms of *Treponema pallidum* breaching the blood-brain barrier. *Biomed. Pharmacother.*, 2024, vol. 180: 117478. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117478

Авторы:

Бехало В.А., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции иммунитета и иммунологической толерантности ФГБУ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия;

Лосева О.К., д.м.н., профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), Москва, Россия.

Authors:

Bekhalo V.A., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Immunity Regulation and Immunological Tolerance, N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

Loseva O.K., DSc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases with a Course in Cosmetology of the Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 30.09.2025
Отправлена на доработку 05.10.2025
Принята к печати 22.10.2025

Received 30.09.2025
Revision received 05.10.2025
Accepted 22.10.2025