

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОСИФИЛИСА

М.Л. Чухловина, Е.А. Бичун

ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В течение последнего десятилетия в нашей стране на фоне снижения общей заболеваемости сифилисом отмечается значительный рост случаев нейросифилиса. Становятся актуальными вопросы о механизмах поражения нервной системы и возникновения иммунного ответа при сифилисе. Обсуждается вопрос о происхождении антител к возбудителю сифилиса, которые обнаруживаются в цереброспинальной жидкости больных с нейросифилисом. При этом рассматривается роль интратекального синтеза иммуноглобулинов и значение дисфункции гематоэнцефалического барьера, имеющейся у пациентов с сифилитической инфекцией. В связи с этим, целью работы стал анализ иммунологических аспектов нейросифилиса. Установлено, что при инфицировании организма бледными трепонемами в процессе клиренса возбудителей важную роль играют полиморфноядерные лейкоциты. Обнаружены потенциальные факторы вирулентности возбудителя сифилиса. Выявлено, что в защите от *Treponema pallidum* важнейшую роль играет клеточно-опосредованный иммунный ответ. При этом ключевое значение в бактериальном клиренсе придается Т-хелперам первого типа (Th1). Доказано, что уровень цитокинов, секретируемых Th1 (IL-2, IFN γ и TNF α) и Th2 (IL-6 и IL-10), коррелирует с прогрессированием сифилиса. Изучена роль IL-10 в регуляции иммунного ответа у пациентов с сифилисом: этот цитокин может ингибировать активность иммунокомпетентных клеток. Получены данные, свидетельствующие об интратекальной продукции иммуноглобулинов в ликворе больных с нейросифилисом. При изучении показателей иммунитета и состояния ликвора при сифилисе выявлена сенсibilизация лимфоцитов периферической крови к антигенам головного мозга, что свидетельствует о нарушении у больных проницаемости гематоэнцефалического барьера. Вовлечение нервной системы в патологический процесс происходит в первые недели или месяцы после заражения сифилисом. Уже в серонегативной стадии первичного периода могут быть обнаружены изменения ликвора. Наиболее выраженные изменения ликвора обнаружены у больных со вторичным рецидивным сифилисом. Установлено, что высокие титры трепонемных специфических антител в ликворе больных являются следствием воспалительного процесса центральной нервной системы. По данным нашего исследования выявлено, что цитоз и уровень белка в ликворе пациентов с менингovasкулярным сифилисом достоверно превышали данные показатели у лиц, имевших в анамнезе сифилис и отрицательные серологические результаты исследования цереброспинальной жидкости. Таким образом, достижения в изучении иммунологических аспектов сифилиса способствуют ранней диагностике нейросифилиса и разработке вакцин против сифилиса.

Ключевые слова: нейросифилис, *Treponema pallidum*, ликвор, иммунитет, антитела, иммунный ответ.

Адрес для переписки:

Чухловина Мария Лазаревна
191119, Россия, Санкт-Петербург, ул. Достоевского, 32, кв. 4.
Тел.: +7 (812) 275-73-03.
E-mail: alexei.chukh@mail.ru

Contacts:

Mariya L. Chuhlovina
191119, Russian Federation, St. Petersburg, Dostoevskiy str., 32, 4.
Phone: +7 (812) 275-73-03.
E-mail: alexei.chukh@mail.ru

Библиографическое описание:

Чухловина М.Л., Бичун Е.А. Иммунологические аспекты нейросифилиса // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 2. С. 131–136. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-131-136

Citation:

Chuhlovina M.L., Bichun E.A. Immunological aspects of neurosyphilis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 2, pp. 131–136. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-131-136

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF NEUROSYPHILIS

Chuhlovina M.L., Bichun E.A.

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Reduced incidence of syphilis was reported in Russia over last years, along with increased prevalence of neurosyphilis. The issues of the mechanisms of the damage of nervous system and the immune response to syphilis are actual. Origin of syphilis antibodies from cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis is considered. The role of intrathecal immunoglobulin production and dysfunction of blood-brain barrier in patients infected with syphilis is of special importance. The aim of the research was to analyze the immunological aspects of neurosyphilis. Polymorphonuclear leukocytes have been shown to play an important role in infection with *Treponema pallidum* during clearance of the pathogens. Potential virulence factors of *Treponema pallidum* have been discovered. It has been found that cell-mediated immune response is very important for defense against *Treponema pallidum*, while the key importance in bacterial clearance is put on Th1. Evidence has shown that the level of cytokines which are secreted by Th1 (IL-2, interferon gamma and tumor necrosis factor) and Th2 (IL-6 and IL-10) — lymphocytes, correlates with syphilis progression. The role of IL-10 in immune response regulation in patients infected with syphilis has been examined: this cytokine can inhibit the activity of immunocompetent cells. Some data has been produced concerning intrathecal production of immunoglobulins in neurosyphilis patients' cerebrospinal fluid. The research of immunological parameters and composition of liquor in the patients with syphilis has revealed, that lymphocytes of peripheral blood are sensitized to antigens of the brain. It indicates the violation of permeability of patients' blood-brain barrier. Nervous system becomes involved into the pathological process during the first weeks or months after syphilis infection. Cerebrospinal fluid changes can be detected at seronegative stage of the primary infection. The most expressed changes were found in the cerebrospinal fluid of patients with secondary recurrent syphilis. It was established that high titers of treponemas specific antibodies in the cerebrospinal fluid of patients are the consequence of inflammation of the central nervous system. According to our data, cytosis and protein levels in the cerebrospinal fluid of patients with meningovascular syphilis were significantly higher than these in individuals with a history of syphilis and negative serological results in the research of the cerebrospinal fluid. Thus, advances in the study of the immunological aspects of syphilis promote early diagnosis of neurosyphilis and development of vaccines against syphilis.

Key words: neurosyphilis, *Treponema pallidum*, cerebrospinal fluid, immunity, antibodies, immune response.

Актуальной проблемой современной медицины является изучение механизмов развития поражений нервной системы при сифилисе, совершенствование диагностики и лечения данной патологии. В последние годы в нашей стране отмечается снижение заболеваемости сифилитической инфекцией, однако увеличивается частота неврологических проявлений данного заболевания [2, 3, 4]. Известно, что поражения нервной системы играют особую роль в клинической картине сифилиса, в прогнозе заболевания. Доказано, что развитие различных клинических форм поражений нервной системы у больных сифилисом зависит от многих факторов, основными из которых являются пути заражения, вирулентность и заражающая доза, особенности иммунного статуса, возраста пациентов, наличие коморбидных заболеваний. Особое внимание уделяется ассоциации сифилиса с ВИЧ-инфекцией, с туберкулезом [15]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией сифилис может протекать атипично, изменения в ликворе имеют свои особенности, в частности, менее выражен плеоцитоз (увеличение числа клеток в ликворе) [14]. Современные стратегии профилактики ВИЧ-инфекции включают раннюю диагностику инфекций, передающихся половым путем, в том числе сифилиса [1].

Известно, что ни одна структура нервной системы не обладает иммунной защитой против сифилитической инфекции. Возбудитель сифилиса поражает менингеальные оболочки, головной мозг, его ствол, спинной мозг, корешки нервов, нервы, церебральные и спинальные сосуды. Считают, что одна треть лиц, зараженных сифилисом, имеет патологические изменения ликвора, но клинические проявления встречаются существенно реже [9]. До настоящего времени обсуждается вопрос о происхождении антител к возбудителю сифилиса, которые обнаруживаются в цереброспинальной жидкости больных с нейросифилисом. При этом рассматривается роль интратекального синтеза иммуноглобулинов и значение дисфункции гематоэнцефалического барьера, имеющейся у пациентов с сифилитической инфекцией.

В связи с этим, целью работы стал анализ иммунологических аспектов нейросифилиса. Установлено, что при инфицировании организма бледными трепонемами в процессе клиренса возбудителей важную роль играют полиморфноядерные лейкоциты. Внутрикожное введение бледных трепонем кроликам вызывает быструю аккумуляцию именно этих клеток в месте инъекции. Инкубация *Treponema pallidum* с полиморфноядерными лейкоцитами человека

стимулирует в них хемилюминесценцию. Электронная микроскопия свидетельствует о быстром поглощении бледных трепонем в мембраносвязанных вакуолях этих клеток в течение 5 мин инкубации, с последующей лейкоцитарной дегрануляцией и нарушением целостности бактерий спустя 4 ч. Макрофаги, активированные $IFN\gamma$, рассматриваются как первичные эффекторы в клиренсе трепонем [7]. Благодаря достижениям молекулярной генетики описана полная последовательность генома бледной трепонемы, которая содержит 1 138 006 пар оснований. При этом обнаружены потенциальные факторы вирулентности возбудителя сифилиса. Оказалось, что бледная трепонема может защищаться от иммунной системы с помощью полиморфизма генов, кодирующих поверхностные белки, что обеспечивает их вариабельность. Выявлено семейство генов, отвечающих за синтез белков-мишеней для опсонизирующих антител; один из них ген *tprK*, кодирует белок на внутренней мембране бактерий [10]. Доказано, что антитела против рекомбинантного вариабельного домена TrpK способствуют процессу опсонизации возбудителя сифилиса и развитию фагоцитоза, клиренсу бледной трепонемы из организма. Современные методы иммунофенотипирования клеток крови помогают раскрытию механизмов иммунного ответа при различных заболеваниях [5]. Проведение иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови, изучение апоптоза и экспрессии Fas (CD95) и Bcl-2 с помощью проточной цитометрии у 33 пациентов со вторичным ранним сифилисом и 30 здоровых лиц показало следующее. Неполному клиренсу бледных трепонем из организма способствуют выявленные при вторичном раннем сифилисе повышенный апоптоз лимфоцитов периферической крови и CD4 T-клеток посредством Fas-опосредованной гибели клеток и сниженная экспрессия Bcl-2 белка, ведущие к развитию иммунной дисфункции [12]. В настоящее время подчеркивается важная роль апоптоза в формировании иммунопатологических процессов, влияющих на развитие инфекционных заболеваний [6].

Первой иммунокомпетентной клеткой, встречающей антиген в коже или на слизистых оболочках, где обычно локализуется ранняя сифилитическая инфекция, является дендритная клетка. Известно, что дендритные клетки активируются под воздействием бледных трепонем, обладают антигенпрезентирующей функцией. В защите от *Treponema pallidum* важнейшую роль играет клеточно-опосредованный иммунный ответ. При этом ключевое значение в бактериальном клиренсе придается T-хелперам первого типа (Th1). Установлено, что уровень цитокинов, секретируемых Th1 (IL-2, $IFN\gamma$ и TNF α)

и Th2 (IL-6 и IL-10), коррелирует с прогрессированием сифилиса [20]. При первичном серопозитивном сифилисе Th1-лимфоциты продуцируют наивысший уровень цитокинов, а клетки, синтезирующие IL-10, теряют эту способность. При позднем сифилисе наблюдается обратная картина: высокая способность Th2-лимфоцитов к секреции и низкая — Th1-лимфоцитов облегчает размножение бледных трепонем. Изучение роли IL-10 в регуляции иммунного ответа у пациентов с сифилисом показало следующее. Этот цитокин может ингибировать активность иммунокомпетентных клеток, способствуя выработке IL-12 и оксида азота, что создает условия для размножения возбудителя сифилиса и дальнейшего развития болезни. В то же время повышение содержания цитокинов в сыворотке крови и в цереброспинальной жидкости влияет на состояние стенки церебральных сосудов, ведет к сужению их просвета, способствует развитию сифилитического артериита. Обследование 203 пациентов с сифилитической инфекцией показало, что комбинация повышенных IgG-и/или IgM-индексов с увеличением числа клеток в цереброспинальной жидкости является полезным критерием для диагностики асимптоматического нейросифилиса [21].

Установлено, что при нейросифилисе в ликворе уровень IL-17A повышен в 8 раз и $IFN\gamma$ — в 7,8 раз по сравнению с пациентами с сифилитической инфекцией, без вовлечения в патологический процесс центральной нервной системы. Количество клеток в ликворе положительно коррелирует с данными иммунологическими показателями. При этом корреляция между содержанием IL-17A в сыворотке крови и в ликворе отсутствует, что указывает на его интратекальный синтез [19]. Об интратекальной продукции иммуноглобулинов в ликворе больных с нейросифилисом свидетельствуют данные, полученные при исследовании 126 образцов сыворотки и цереброспинальной жидкости пациентов [16]. Кроме того, установлено, что высокие титры трепонемных специфических антител в ликворе больных являются следствием воспалительного процесса центральной нервной системы.

При изучении показателей иммунитета и состояния ликвора при сифилисе показана сенсibilизация лимфоцитов периферической крови к антигенам головного мозга, что свидетельствует о нарушении у больных проницаемости гематоэнцефалического барьера. В ликворе таких больных выявляются трансформированные лимфоциты (средние и большие), функциональная активность которых изменена. Клинический опыт свидетельствует, что наиболее выраженные изменения ликвора обнаружены у больных со вторичным рецидивным сифи-

лисом. Интратекальное введение экспериментальным животным бледных трепонем приводило к развитию лимфоцитарного плеоцитоза, который исчезал через 8 недель; в клеточном составе преобладали Т-хелперы, в которых постоянно выявлялась матричная РНК $IFN\gamma$ [8]. В цереброспинальной жидкости возбудитель сифилиса обнаруживался в течение 2–8 недель. Таким образом, патогенез сифилиса тесно связан с состоянием иммунореактивности. Необходимо подчеркнуть, что у больных со вторичным рецидивным сифилисом при проведении специфической терапии нормализация цитоза ликвора не сопровождалась снижением повышенного по сравнению с нормой уровня иммуноглобулинов в ликворе.

Вовлечение нервной системы в патологический процесс происходит в первые недели или месяцы после заражения сифилисом. Уже в серонегативной стадии первичного периода могут быть обнаружены изменения ликвора. В серопозитивной стадии ликвор изменен у 50% больных сифилисом. По характеру морфологических изменений в ткани, течению и исходу принято различать ранние и поздние формы нейросифилиса. К ранним (мезодермальным) формам относят сифилитический менингит; асимптомный, протекающий только с изменениями ликвора менингит, острый, лихорадочный цереброспинальный менингит (менингоэнцефалит, менингомиелит, менингоградикулит); сосудистый сифилис головного и спинного мозга. К поздним (эктодермальным или паренхиматозным) формам принято относить сухотку спинного мозга, прогрессивный паралич и амиотрофический сифилис. Известно, что первичный период сифилиса начинается с момента образования первичного аффекта (твердого шанкра) в месте внедрения бледной трепонемы и продолжается при классическом течении 6–8 недель. Уже в это время могут развиваться сифилитический менингит, невриты зрительного и слухового нервов, сифилитический менингомиелит. Однако наиболее часто ранние сифилитические менингиты возникают во вторичном периоде сифилиса, который длится в среднем 3–4 года.

Во вторичном периоде сифилиса также могут наблюдаться острый генерализованный менингит, подострый (базальный) менингит, сифилитическая гидроцефалия. Спустя 3–6 лет после заражения сифилисом у больных, которые не лечились или не получили полного курса терапии, развивается третичный период заболевания. У таких пациентов выявляются сифилитический базальный, конвекситальный менингиты; менингомиелит; церебральный эндартериит; солитарные гуммы головного, спинного мозга. Следует подчеркнуть, что для

этого периода характерны пролиферативные изменения в тканях, тогда как при ранних сифилитических менингитах преобладал воспалительный процесс.

В современную эру клинический спектр нейросифилиса существенно изменился. Показано, что при обследовании 149 пациентов с нейросифилисом в возрасте старше 25 лет, у 16,8% отмечалась асимптомная форма, у 15,4% — сифилитический менингит, у 24,2% — менинговаскулярный нейросифилис, прогрессивный паралич — у 38,9%, спинная сухотка — у 4% и гуммозный нейросифилис — у 0,7% пациентов [22]. Частота неправильных первичных диагнозов достигала 84,6%. Результаты нейровизуализации были неспецифическими. В цереброспинальной жидкости повышение числа клеток и уровня белка отмечались только у 40,3% больных. Все обследованные больные имели положительные сывороточные тесты агглютинации бледной трепонемы (ТРПА) и быстрых плазменных реагинов (RPR). В ликворе позитивные тесты RPR (CSF-RPR) и CSF-ТРПА выявлялись соответственно в 57,0 и 89,9% случаев.

В последние годы за рубежом для подтверждения диагноза нейросифилиса широко используется проведение теста VDRL (venereal disease research laboratory) в цереброспинальной жидкости [12, 18]. При обследовании 33 ВИЧ-негативных пациентов со вторичным и ранним латентным сифилисом без клинических проявлений поражения нервной системы с сывороточным титром VDRL > 1:32 у 6 больных (18%) был установлен нейросифилис в связи с наличием позитивного теста VDRL в ликворе. В то же время число клеток и содержание белка в цереброспинальной жидкости были повышены, соответственно, у 42 и 39% пациентов с сифилисом; увеличение этих показателей отмечалось и у лиц с отрицательным VDRL тестом. По нашим данным, в ликворе пациентов с менинговаскулярным сифилисом цитоз и уровень белка достоверно превышали данные показатели у лиц, имевших в анамнезе сифилис и отрицательные серологические результаты исследования цереброспинальной жидкости (сравнительная группа). Число клеток и содержание белка в ликворе соответственно колебались при нейросифилисе от $0,66 \times 10^6$ до $97,0 \times 10^6$ л (медиана — $7,3 \times 10^6$ л) и от 0,3 до 1,23 г/л (медиана — 0,82 г/л) против изменений данных показателей от $0,33 \times 10^6$ до $5,1 \times 10^6$ л (медиана — $3,3 \times 10^6$ л) и от 0,3 до 1,02 г/л (медиана — 0,49 г/л), $p < 0,05$ в сравнительной группе.

Следует подчеркнуть, что клинические проявления, результаты иммунологических исследований сыворотки и крови пациентов с нейросифилисом могут зависеть и от особенностей

возбудителя болезни. Исследование образцов ДНК бледной трепонемы, полученных от 158 больных с сифилисом из США, Китая, Ирландии и Мадагаскара позволило выявить 25 типов линий данного возбудителя [17]. Наличие нейросифилиса достоверно ассоциировалось с обнаружением типа 14d/f бледной трепонемы. Эффективность терапии азитромицином также зависела от особенностей возбудителя сифилиса у больных. Анализ случаев сифилиса, резистентных к лечению азитромицином, выявил у этих пациентов линии бледной трепонемы с точковыми мутациями A2058G или A2059G 23S гена rRNA [11]. Соотношения макролид-чувствительных и резистентных генотипов, связанных с наличием A2058G или A2059G мутаций среди линий бледной трепонемы, было соответственно 35,6; 51,2 и 13,2%. Одновременно обе эти мутации ни в одной линии возбудителя сифилиса не определялись.

Таким образом, в настоящее время достигнута успехи в изучении иммунологических аспектов сифилиса. С одной стороны, это позволяет точнее интерпретировать результаты серологических исследований у пациентов, перенесших сифилитическую инфекцию, что способствует ранней диагностике нейросифилиса. С другой стороны, открывает перспективы для разработки вакцин против сифилиса, которые в последние годы уже испытываются на животных [23]. Необходимость в разработке таких вакцин связана не только с широкой распространенностью сифилиса, способствующего развитию ВИЧ-инфекции, во многих странах мира, но и с тем, что врожденный сифилис занимает важное место в структуре внутриутробных инфекций. Для решения этих задач нужны совместные усилия инфекционистов, иммунологов, микробиологов, неврологов, педиатров и терапевтов.

Список литературы/References

1. Гудима Г.О., Сидорович И.Г., Карамов Э.В., Хаитов Р.М. Современные стратегии биомедицинской профилактики ВИЧ-инфекции/СПИДа. Часть 1. Иммунология. 2013. № 1. С. 4–9. [Gudima G.O., Sidorovich I.G., Karamov E.V., Haitov R.M. Modern biomedical strategies to prevent HIV infection/AIDS. Part 1. *Immunologiya = Immunology*, 2013, no. 1, pp. 4–9. (In Russ.)]
2. Катунин Г.Л., Мелехина Л.Е., Фриго Н.В. Нейросифилис: эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 5. С. 40–49. [Katunin G.L., Melekhina L.E., Frigo N.V. Neurosyphilis: epidemiology, pathogenesis, clinical course and laboratory diagnostics. *Vestnik dermatologii i venerologii = Journal of Dermatology and Venereology*, 2013, no. 5, pp. 40–49. (In Russ.)]
3. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Каспирович М.А. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 5. С. 4–21. [Kubanova A.A., Lesnaya I.N., Kubanov A.A., Melekhina L.E., Kaspirovich M.A. Analysis of the epidemiological situation and dynamics of STD and dermatosis morbidity in the territory of the Russian Federation. *Vestnik dermatologii i venerologii = Journal of Dermatology and Venereology*, 2010, no. 5, pp. 4–21. (In Russ.)]
4. Лосева О.К., Важбин Л.Б., Шувалова Т.М., Залевская О.В., Юдакова В.М., Устьянцев Ю.Ю. Нейросифилис в практике психиатра // Журнал неврологии и психиатрии. 2011. № 12. С. 77–82. [Loseva O.K., Vazhbin L.B., Shuvalova T.M., Zalevskaya O.V., Yudakova V.M., Ust'yantsev Yu.Yu. Neurosyphilis in the psychiatric practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry*, 2011, no. 12, pp. 77–82. (In Russ.)]
5. Тотолян А.А., Балдуева И.А., Бубнова Л.И., Закревская А.В., Зуева Е.Е., Калинина Н.М., Лисицина З.Н. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека // Медицинская иммунология. 1999. Т. 1, № 5. С. 21–43. [Totolyan A.A., Baldueva I.A., Bubnova L.I., Zakrevskaya A.V., Zueva E.E., Kalinina N.M., Lisicina Z.N. Standardization of methods for immunophenotyping of blood cells and bone marrow. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 1999, vol. 1, no. 5, pp. 21–43. (In Russ.)]
6. Тюкавкина С.Ю. Роль апоптоза в формировании иммунопатологических процессов, способствующих развитию инфекционных заболеваний // Иммунология. 2013. № 1. С. 52–56. [Tukavkina S.Yu. Role of apoptosis in the formation of immunopathological processes, contributing to the development of infectious diseases. *Immunologiya = Immunology*, 2013, no. 1, pp. 53–56. (In Russ.)]
7. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики. Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. 584 с. [Cinzerling V.A., Chuhlovina M.L. *Infektsionnye porazheniya nervnoi sistemy: voprosy etiologii, patogeneza i diagnostiki. Rukovodstvo dlya vrachei*. [Infections of the nervous system: etiology, pathogenesis and diagnosis. Guidance for doctors]. St. Petersburg: ELBI-SPb, 2011. 584 p.]
8. Arroll T.W., Centurion-Lara A., Lukehart S.A., Van Voorhis W.C. T-cell responses to *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* antigens during the course of experimental syphilis infection. *Infect. Immun.*, 1999, vol. 67, no. 9, pp. 4757–4763.
9. Berger J.R., Dean D. Neurosyphilis. *Handb. Clin. Neurol.*, 2014, vol. 121, pp. 1461–1472.
10. Centurion-Lara A., Castro C., Barrett L., Cameron C., Mostowfi M., Van Voorhis W.C., Lukehart S.A. *Treponema pallidum* major sheath protein homologue Tpr K is a target of opsonic antibody and the protective immune response. *J. Exp. Med.*, 1999, vol. 189, no. 4, pp. 647–656. doi: 10.1084/jem.189.4.647
11. Chen C.Y., Chi K.H., Pillay A., Nachamkin E., Su J.R., Ballard R.C. Detection of the A2058G and A2059G 23S rRNA gene point mutations associated with azithromycin resistance in *Treponema pallidum* by use of a TaqMan real-time multiplex PCR assay. *J. Clin. Microbiol.*, 2013, vol. 51, no. 3, pp. 908–913. doi: 10.1128/JCM.02770-12

12. De Nobrega R., Manuel R.J., Amin A.K., Shemko M., Paul J., Ison C.A. Reaudit of laboratory diagnostic methods for syphilis 2011. *Sex. Transm. Infect.*, 2014, vol. 90, no. 1, pp. 63–64. doi: 10.1136/sextrans-2013-051245
13. Fan Y.M., Zeng W.J., Wu Z.H., Li S.F. Immunophenotypes, apoptosis, and expression of Fas and Bcl-2 from peripheral blood lymphocytes in patients with secondary early syphilis. *Sex. Transm. Dis.*, 2004, vol. 31, no. 44, pp. 221–224.
14. González-Duarte A., López Z.M. Neurological findings in early syphilis: a comparison between HIV positive and negative patients. *Neurol. Int.*, 2013, vol. 5, no. 4, pp. e19. doi: 10.4081/ni.2013.e19
15. Gross G., Flaig B., Rode S. Syphilis. Part 1: Introduction, pathology and clinical aspects. *Hautarzt.*, 2013, vol. 64, no. 10, pp. 771–788. doi: 10.1007/s00105-013-2598-x
16. Levchik N., Ponomareva M., Surganova V., Zilberberg N., Kungurov N. Criteria for the diagnosis of neurosyphilis in cerebrospinal fluid: relationships with intrathecal immunoglobulin synthesis and blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction. *Sex. Transm. Dis.*, 2013, vol. 40, no. 12, pp. 917–922. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000049
17. Marra C., Sahi S., Tantaló L., Godornes C., Reid T., Behets F., Rompalo A., Klausner J.D., Yin Y., Mulcahy F., Golden M.R., Centurion-Lara A., Lukehart S.A. Enhanced molecular typing of treponema pallidum: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis. *J. Infect. Dis.*, 2010, vol. 202, no. 9, pp. 1380–1388. doi: 10.1086/656533
18. Pastuszczak M., Zeman J., Jaworek A.K., Wojas-Pelc A. Cerebrospinal fluid abnormalities in HIV-negative patients with secondary and early latent syphilis and serum VDRL \geq 1:32. *Indian J. Dermatol.*, 2013, vol. 58, no. 4, 325 p. doi: 10.4103/0019-5154.113941
19. Pastuszczak M., Jakiela B., Wielowieyska-Szybinska D., Jaworek A.K., Zeman J., Wojas-Pelc A. Elevated cerebrospinal fluid interleukin-17A and interferon- γ levels in early asymptomatic neurosyphilis. *Sex. Transm. Dis.*, 2013, vol. 40, no. 10, pp. 808–812. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000024
20. Podwinska J., Lusiak M., Zaba R., Bowszyc J. The pattern and level of cytokines secreted by Th1 and Th2 lymphocytes of syphilitic patients correlate to the progression of the disease FEMS. *Immunol. Med. Microbiol.*, 2000, vol. 28, no. 1, pp. 1–14.
21. Wolters E.C., Hische E.A., Tutuarima J.A., Van Trotsenburg L., Van Eijk R.V., Bos J.D., Starink T.M., Emsbroek L.J., Van der Helm H.J. Central nervous system involvement in early and late syphilis: the problem of asymptomatic neurosyphilis. *J. Neurol. Sci.*, 1988, vol. 88, no. 1–3, pp. 229–239. doi: 10.1016/0022-510X(88)90220-1
22. Zhang H.L., Lin L.R., Liu G.L., Zeng Y.L., Wu J.Y., Zheng W.H., Tong M.L., Dong J., Su Y.H., Liu L.L., Yang T.C. Clinical spectrum of neurosyphilis among HIV-negative patients in the modern era. *Dermatology*, 2013, vol. 226, no. 2, pp. 148–156. doi: 10.1159/000347109
23. Zhao F., Wang S., Zhang X., Gu W., Yu J., Liu S., Zeng T., Zhang Y., Wu Y. Protective efficacy of a Treponema pallidum Gpd DNA vaccine vectored by chitosan nanoparticles and fused with interleukin-2. *Can. J. Microbiol.*, 2012, vol. 58, no. 2, pp. 117–123. doi: 10.1139/w11-115

Авторы:

Чухловина М.Л., д.м.н., профессор кафедры нервных болезней СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Россия;
Бичун Е.А., аспирант кафедры нервных болезней СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Chuhlovina M.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Nervous Diseases, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;
Bichun E.A., PhD Candidate, Department of Nervous Diseases, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 13.03.2015
Принята к печати 23.03.2015

Received 13.03.2015
Accepted 23.03.2015