

ОТСУТСТВИЕ НЕГАТИВАЦИИ КСР (РМП) ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ СИФИЛИСА

Дрофа Татьяна Александровна

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И. П. Павлова
drofaras@mail.ru

NO NEGATION OF COMPLEXSEROLOGICAL REACTIONS (RPR) AFTER SYPHILIS TREATMENT

T. Drofa

Summary. The article raises the problem of the lack of negation of the complex of serological reactions in patients with syphilis with the analysis of ideas about the causes of the formation of serological resistance. The data on immunological and molecular biological mechanisms of seroresistance development are presented. Modern methods of diagnosis of serological resistance are described. Various schemes and methods of treatment of serological resistance are given.

Keywords: syphilis, absence of negation, serological resistance, diagnosis, treatment of seroresistance.

Аннотация. В статье поднимается проблема отсутствия негативации комплекса серологических реакций у больных сифилисом с анализом представлений о причинах формирования серологической устойчивости. Приводятся данные по иммунологическим и молекулярно-биологическим механизмам развития серорезистентности. Описаны современные методы диагностики серологической резистентности. Приводятся различные схемы и методики лечения серологической резистентности.

Ключевые слова: сифилис, отсутствие негативации, серологическая резистентность, диагностика, лечение серорезистентности.

Одним из наиболее распространенных венерических заболеваний во многих странах мира является сифилис. По данным ВОЗ в мире ежегодно заболевает 12–15 миллионов человек [3]. Регламентированные методы специфической терапии не всегда обеспечивают негативацию серологических реакций, определяя развитие феномена серорезистентности (СР). Несмотря на успехи венерологии в вопросах терапии сифилитической инфекции, остается около 2–20% больных, у которых комплекс серологических реакций (КСР) не негативируется после проведенного лечения [10]. Серьезную обеспокоенность вызывают сообщения о случаях резистентности клинических проявлений сифилиса к традиционным антибактериальным препаратам: пенициллину и макролидам [20, 23]. Эти обстоятельства выдвигают чрезвычайно важную проблему, касающуюся развития серорезистентности после лечения сифилиса, интерпретация которой весьма противоречива как в практической, так и в теоретической сифилидологии.

Впервые понятие серологической резистентности ввел в венерологию Milian G., который в 1912 г. обратил внимание на возможность отсутствия негативации реакции Вассермана с кардиолипиновым антигеном у некоторых больных достаточно леченных по поводу сифилиса. Большое практическое значение, имеет классификация серологической резистентности, предложенная Миличем М.В., который различал истинную серорезистентность, относительную и псевдосерорезистентность. Истинная серорезистентность совпадает

с прогредиентным течением сифилитической инфекции, возникает после достаточного лечения больных с ранними формами сифилиса со сроком заражения не более 6 месяцев. Относительная серорезистентность поддерживается наличием в организме мало- и авирулентных цист. Об относительной серорезистентности можно говорить в тех случаях, когда больные с ранними формами сифилиса получили адекватную терапию при сроке заражения более 6 месяцев. Псевдорезистентность — это сохраняющиеся положительные серореакции, обусловленные нарушениями в иммунной системе, приводящие к постоянной активации иммунокомпетентных клеток. При псевдосерорезистентности трепонемы отсутствуют в организме человека, но антитела продолжают продуцироваться, определяемые при постановке различных серологических реакций («серологический рубец») [16].

Работы отечественных и зарубежных авторов посвящены изучению причин возникновения серологической резистентности. Многие учёные считают фактором возникновения сероустойчивости наличие скрытых очагов бледных трепонем, осумковавшихся глубоко в тканях, где они недоступны воздействию лекарственных препаратов. Это положение достаточно убедительно продемонстрировано в работах Collart P. et al., которым удалось создать экспериментальный сифилис у кроликов, зараженных материалом, взятым из лимфоузлов больных серорезистентным сифилисом, сформировавшимся после поздно начатого (от 6 месяцев до 2 лет) лечения вторичного рецидивного сифилиса [21].

В работах Маврова Г.И. показана возможность длительной персистенции бледных трепонем в организме человека, в которых впервые описан феномен разрушения *T. pallidum* базальной мембраны и десмосом эпидермиса, благодаря которому происходит направленная миграция бактерий в поверхностные слои эпидермиса, что позволяет возбудителю сифилиса уходить от макрофагов и цитотоксичных лимфоцитов в недоступные для этих клеток места [16]. О персистенции возбудителя в организме свидетельствует выработка специфического IgM [22]. Соколовским Е. В. и соавторами доказано, что уровни содержания специфического IgM в сыворотке крови при серорезистентном сифилисе соответствуют таковым при манифестных формах сифилиса. Повышение выработки специфического IgG, повышенный нейтрофильный фагоцитоз у больных с серорезистентным сифилисом связывают с присутствием инфекционного агента в организме [17]. Развитие серорезистентности может быть связано с генетическим дефектом макрофагов. У больных серорезистентным сифилисом отмечено повышение частоты носительства антигенов HLA-B8, DR-3, В-18 [7, 20]. Формирование серорезистентности после лечения сифилиса связывается с сохранением в организме больного бледных трепонем. Персистенция возбудителя в организме объясняется этими авторами нарушениями регуляции функционирования макрофагального звена иммунитета, развивающимися под действием инфекционного агента и/или связаны с генетической предрасположенностью. Важная роль в формировании серорезистентности отводится иммунологическим нарушениям макроорганизма. Ряд авторов считают, что у больных серорезистентным сифилисом снижается количество Т-лимфоцитов на 50%, а В-лимфоцитов на 20% ниже нормы и под действием пенициллинотерапии данные показатели нормализуются [6]. Другие авторы отмечают незначительное отличие содержания Т-лимфоцитов от среднестатистического уровня у больных серорезистентным сифилисом, а количество В-лимфоцитов достоверно повышено, что коррелировало с повышенным содержанием IgG и IgM в крови больных [8]. Установлены достоверные иммунные отклонения у больных с серорезистентным сифилисом: снижение Т-супрессоров, снижение количества В-лимфоцитов, увеличение содержания IgA и IgG, снижение пролиферативной активности лимфоцитов периферической крови и отсутствие восстановления пролиферативного ответа экзогенным интерлейкином-2 лимфоцитов, обработанных циклоспорином А [5].

Данилов С.И. указывает на то, что одной из причин относительной серорезистентности являются сетевые идиотипические взаимоотношения в иммунной системе с выработкой антиидиотипических аутоантител, направленных на антитела к бледной трепонеме. Они способны вызывать специфический иммунный ответ и сохраня-

ются после исчезновения инфекционного агента. Автор предложил определять степень активности процесса с помощью тестов РИФ-абс IgM и ИФА IgM, IgG, что позволяет провести дифференциальную диагностику истинной серологической резистентности от других её вариантов [4]. Серорезистентность может иметь место и при отсутствии признаков иммунодефицита, однако её частота наиболее высока именно у больных с иммуносупрессией. Наиболее наглядно это проявляется у ВИЧ — инфицированных больных сифилисом, у которых иммунодефицит вследствие ВИЧ-инфекции приводит к изменению клинических проявлений сифилиса и отрицательно влияет на эффективность лечения [23, 25].

В работе Семенухи К. В. (1996 г.) показано, что иммунологические нарушения — выраженное количественное и качественное угнетение Т и В — звеньев иммунитета, неспецифических факторов защиты (фагоцитарной активности лейкоцитов, титра комплемента), нарушение биоэнергетического обмена в иммунокомпетентных клетках, заключающиеся в снижении содержания адениловых нуклеотидов, энергезаряда, креатинин фосфата и прочее на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени, вредных привычек (алкоголизм, наркомания) играют важную роль в формировании серологической резистентности [15].

В настоящее время установлено, что различная видовая и индивидуальная чувствительность к инфекциям в значительной степени обусловлена наследственными механизмами. Высота иммунного ответа также генетически детерминирована. Гены, контролирующие силу иммунного ответа, находятся в тесной связи с главным комплексом гистосовместимости. Несмотря на многолетние усилия ученых, в настоящее время нет единого мнения о состоянии иммунологических реакций при серорезистентном сифилисе, а представленные результаты исследований весьма противоречивы [16].

Важнейшей причиной развития серорезистентности является неполноценное или поздно начатое лечение [7]. За последние годы нашли широкое применение для лечения ранних форм сифилиса препараты пенициллина пролонгированного действия — экстенциллин, ретарпен (действующее вещество бензатин-бензил-пенициллин G). Как свидетельствует накопленный за это время опыт применения данных препаратов, частота серорезистентности после лечения больных ранними формами сифилиса экстенциллином варьирует от 1,7 до 10%, ретарпеном — от 2 до 5%. Оба эти препарата оказались достаточно эффективными при лечении первичного и вторичного свежего сифилиса. Серорезистентность после их применения отмечалась исключительно редко (1,5%) или отсутствовала [11, 14].

Лечение вторичного рецидивного сифилиса экстенциллином заканчивалось формированием серорезистентности в 49,2% случаев [9], а скрытого раннего сифилиса — в (42,3–57,4)% случаев. Негативация серологических реакций у пациентов, лечившихся экстенциллином по поводу вторичного рецидивного и раннего скрытого сифилиса, произошла лишь в 70% и 77% через 1,5 и 2,5 года соответственно [11]. Развитие нейросифилиса отмечено у больных, лечившихся экстенциллином и ретарпеном по поводу раннего скрытого и вторичного рецидивного сифилиса, чаще при лечении поздних рецидивов [11, 16]. Это обусловлено слабым проникновением антибиотика в спинномозговую жидкость [9, 21]. Для профилактики нейросифилиса рекомендуется использование в лечении раннего скрытого и вторичного рецидивного сифилиса неспецифических средств (пирогенал, пробенецид), которые улучшают проникновение пенициллина в спинномозговую жидкость [10]. Результаты лечения экстенциллином и ретарпеном больных вторичным рецидивным и скрытым ранним сифилисом оказались значительно хуже, чем больных первичным и вторичным свежим сифилисом, при этом существенной разницы в эффективности экстенциллина и ретарпена не отмечалось [20].

В работах Маврова Г.И. подчеркивается важность роли смешанного инфицирования в формировании серологической устойчивости. Сифилис и уретрогенные инфекции, передающиеся половым путём (ИППП) — хламидиоз, микоплазмоз, трихомониаз, герпес и др., имеют общие социальные и поведенческие факторы риска часто присутствуют в одной популяции. Уретрогенные ИППП выявляются у 60–70% больных ранними формами сифилиса. В результате смешанного инфицирования происходит изменение механизмов инфекционного процесса, что проявляется резистентностью к лечению. Уникальным бактериям *C. trachomatis* с внутриклеточным циклом развития, поражающим не только клетки эпителия мочеполовых органов, но и иммунной системы, в частности лимфоциты и макрофаги отводится особая роль. Можно предполагать, что ассоциация сифилиса с другими ИППП и урогенитальным хламидиозом, может быть важным фактором формирования серорезистентности и что причины последней обусловлены имеющимися у этих больных иммунологическими нарушениями [16].

Изучение морфологии бледной трепонемы с помощью электронного микроскопа позволило установить неизвестные ранее звенья патогенеза заболевания, возможность трансформации ее в L-формы, цисты, гранулы, трудно поддающиеся действию пенициллина, нахождение спиралевидных форм трепонем в полимембранных фагосомах, в инкапсулированных очагах клеток организма, недоступных для антибиотика [1]. При состоянии серологической резистентности, бледные трепонемы

проникают в маловаскуляризированные ткани, малодоступные для иммунокомпетентных клеток и антибиотиков. ДНК бледной трепонемы обнаружена в сухожилиях, лимфоузлах, костях у лиц с положительными серологическими реакциями крови. Присутствие бледной трепонемы в тканях поддерживает гуморальный иммунный ответ, что и проявляется положительными серологическими реакциями крови на сифилис [2].

Описана реакция обострения, развивающаяся в начале специфической терапии больных сифилисом, с формированием в дальнейшем серологической устойчивости. Показано, что ни реакция обострения, ни степень её выраженности не имеют прогностической значимости в отношении формирования серорезистентности. Отмечена значимость таких факторов, как перенесенные и сопутствующие соматические заболевания, хроническая алкогольная интоксикация, длительность сифилитической инфекции. Наличие различных соматических заболеваний у больных сифилисом на современном этапе не является существенным фактором, влияющим на развитие серорезистентности, а формирование данного состояния обусловлено сроками от момента заражения до начала специфического лечения, а также недостаточностью лечения, назначаемого без учёта давности инфекционного процесса [13]. Для лабораторной диагностики сифилиса вообще, и серологической устойчивости после лечения сифилиса в частности применяется комплекс серологических реакций, включающий в себя специфические (трепонемные) и неспецифические (скрининговые) тесты. Среди неспецифических тестов рекомендовано применять реакцию микропреципитации с кардиолипидным антигеном РМП (в качественном и количественном вариантах) или реакцию быстрых плазменных реагинов РПР (RPR), который совершенно аналогичен как по принципу постановки, так и по чувствительности и специфичности и комплекс трепонемных тестов: иммунохроматографический метод (ИХГ), реакция прямой геммагглютинации (РПГА) — как скрининговые тесты (вместо РСКт), а также реакция иммунофлюоресценции РИФ-200, РИФ-абс, РИФ-ц, РИФ-абс — Ig M, реакция иммобилизации бледных трепонем РИТ(РИБТ), иммуноферментный анализ ИФА- Ig Σ, ИФА-Ig M, ИФА- IgG, метод иммуноблоттинга ИБТ (Western Blot) на определение антител к Ig M и Ig G к разным биологическим антигенам возбудителя, что увеличивает достоверность полученных результатов [16]. В каждом конкретном случае, будь то положительный результат отборочного теста при отсутствии клинических симптомов, подозрение на сифилис, основанное на клинической симптоматике, контакт с больным сифилисом или контроль проводимого лечения оптимальным является комплекс различных серологических методов, включающих наряду с РМП или РПР (RPR) и одним из трепонемных тестов ИХГ, РПГА, ИФА, ИБТ [12].

В клинической практике всё чаще используются молекулярно-биологические методы — обнаружения ДНК, РНК бледных трепонем методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), для диагностики заразных форм сифилиса, врождённого сифилиса, нейросифилиса [26].

Ведущее место в лечении сифилиса занимают антибиотики пенициллинового ряда. Они хорошо проникают в лимфу и лимфатические узлы, являющиеся резервуаром инфекции. Концентрация пенициллина в лимфатической системе соответствует таковой в крови и более длительно сохраняется в лимфе. Благодаря своей низкой токсичности, активному трепонемоцидному действию и хорошей переносимости, пенициллины являются препаратами выбора при лечении сифилиса [14].

Принципиальный подход к лечению сифилиса основывается на том, что пенициллин в концентрации 0,03 ЕД/мл и выше достаточно эффективен в период активного деления бледной трепонемы. Эту концентрацию необходимо поддерживать в организме в течение 15–20 суток. Данные сроки необходимы для перекрытия 5–10 циклов развития возбудителя при ранних формах сифилитической инфекции и 20–22 циклов при ранних скрытых формах, с учётом 28–33-часового периода размножения бледной трепонемы [8]. Однако для получения надёжного терапевтического эффекта концентрацию пенициллина следует повышать в 5–10 раз и удлинять курс терапии [19]. Для лечения больных серорезистентным сифилисом предложены различные методики комплексного применения специфических и неспецифических средств. Кроме применения фармакологических и физических средств, обладающих иммуномодулирующим

действием и повышающих неспецифическую резистентность организма, для лечения сифилиса и серологической устойчивости после лечения сифилиса, применяют антибиотики не пенициллинового ряда, в частности цефалоспорины 3 поколения — цефтриаксон [24], азалиды — азитромицин [18]. В странах Европы серологической резистентностью считается такое состояние, когда серологические реакции на сифилис остаются положительными спустя 1 год после адекватного специфического лечения ранних форм сифилиса. В таких случаях рекомендовано провести дополнительное лечение водорастворимым пенициллином по 1 млн. ЕД 6 раз в сутки внутримышечно — 20 суток, или прокаин-пенициллином G по 1,2 млн. ЕД 1 раз в сутки внутримышечно — 20 суток, или тремя внутримышечными инъекциями бензатин-бензилпенициллина по 2,4 млн. ЕД с интервалом в 7 дней, или цефтриаксоном по 1 г. 1 раз в сутки внутримышечно на протяжении 10 суток [23].

Несмотря на многочисленные исследования серорезистентного сифилиса, остаются невыясненными причины и механизмы развития данного состояния, нет чёткого ответа на вопрос: почему у одних больных развивается серорезистентность, а у других нет, на сколько опасны контакты с людьми с различными формами отсутствия негитивации. Актуальным продолжает оставаться изучение эпидемиологических особенностей, сопутствующей патологии, особенностей серологических реакций у больных с серологической устойчивостью после лечения сифилиса. Важно с практической точки зрения определить критерии, позволяющие прогнозировать развитие серорезистентности и, по возможности, предотвратить ее.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баткаева Н. В. Серорезистентность при сифилисе (обзор литературы) / Н. В. Баткаева // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2008. — № 6. — С. 45–52.
2. Безрученко А. А. Лечение больных серорезистентным сифилисом повышенными дозами препаратов группы пенициллина, доксициклина в сочетании с квантовой гемотерапией и гепатопротекторными средствами: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.20 / А. А. Безрученко. — Х., 2002. — 18 с.
3. ВОЗ. Перспективы внедрения принципов общественного здравоохранения в профилактику и лечение инфекций, передаваемых половым путем, в странах Восточной Европы и Центральной Азии. — 2002. — 27 с.
4. Данилов С. И. Критерии диагностики, иммунокоррекция и реабилитация больных с серорезистентностью после лечения сифилиса: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.11 / С. И. Данилов. — СПб., 1996. — 38 с.
5. Иванов О. Л. Оценка иммунного статуса больных ранним сифилисом и его прогностическое значение для негитивации серологических реакций. / О. Л. Иванов, К. М. Ломоносов, М. А. Стенина // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 1998. — № 6. — С. 47–51.
6. К проблеме серологической резистентности при сифилисе / А. Д. Юцковский, Н. В. Тихомиров, Я. А. Стефанович и др. // ИППП. — 2000. — № 1. — С. 23–27.
7. Ким Э. Г. Особенности иммуногенетики и иммуногенеза при сифилисе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.11 / Э. Г. Ким. — М., 1992. — 35 с.
8. Кубаова А. А. Концентрация пенициллина в сыворотке крови после однократного введения экстенциллина (бензатин-бензилпенициллина G) / А. А. Кубаова, И. П. Фомина, С. Е. Кулешов // Актуальные проблемы дерматологии и венерологии. — Екатеринбург. — 1994. — С. 45–46.
9. Лосева О. К. Анализ методов диагностики и лечения нейросифилиса в Москве в 1995–1996 гг. / О. К. Лосева, Э. Ш. Тактамышева, Л. В. Куприянова // Вестник дерматологии и венерологии. — 1997. — № 3. — С. 42–45.
10. Лосева О. К. Пробенецид как препарат, способствующий проникновению пенициллина в ликвор при лечении нейросифилиса / О. К. Лосева, Э. Ш. Тактамышева, А. М. Аминов // Вестник дерматологии и венерологии. — 2000. — № 3. — С. 73–75.

11. Отдаленные результаты лечения экстенциллином больных ранними формами сифилиса / О. К. Лосева, О. В. Доля, А. Г. Чиханатова, Г. А. Дмитриев // Вестник дерматологии и венерологии. — 1998. — № 3. — С. 70–73.
12. Радионов Д. В. Серезистентность после лечения сифилиса и некоторые причины ее возникновения / Д. В. Радионов // Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2014. — № 1 (52). — С. 7–12.
13. Разнатовский И. М. Причины и факторы, способствующие развитию серологической резистентности после современного лечения сифилиса / И. М. Разнатовский, Е. В. Соколовский, Т. В. Красносельских // Журнал дерматовенерология и косметология. — 1996. — № 1. — С. 60–66.
14. Ретарпен в лечении раннего сифилиса / А. Л. Машкиллейсон, М. А. Гомберг, Н. А. Асташкина, Н. Л. Колесникова // Журнал дерматовенерология и косметология. — 1996. — № 1. — С. 72–75.
15. Семенуха К. В. Комплексная дифференцированная корригирующая терапия больных серорезистентным сифилисом с учетом клинических данных, состояния Т- и В- звеньев иммунитета, функции нейтрофилов: автореф дис. ... канд. мед. наук: 14.01.19 / К. В. Семенуха. — Харьков, 1996. — 19 с.
16. Современные представления о серологической резистентности при сифилисе (обзор литературы) / Бондаренко Г. М., Безрученко А. А., Никитенко И. Н., Кутюва В. В., Щербакова Ю. В., Губенко Т. В. // Дерматологія та венерологія. — 2015. № 4 (70). — С. 5–16.
17. Соколовский Е. В. Оценка состояния иммунитета больных сифилисом на различных этапах развития инфекции / Е. В. Соколовский, И. С. Фрейдлин, Г. Н. Соколов // Вестник дерматовенерологии и косметологии — 1996. — № 1. — С. 39–45.
18. Сравнительные данные амбулаторного лечения больных сифилисом различными дюранными препаратами пенициллина и азитромицина (сумамед) / Л. А. Петренко, Н. С. Устенко, О. В. Девохина, Г. В. Аковбян // Вестник дерматовенерологии и косметологии — 1996. — № 5. — С. 28–32.
19. Фармакокинетика пенициллина в эксперименте при изучении солей бензилпенициллина и бициллинов, вводимых изолированно и в сочетании с хитотрипсином и лазиксом / В. Н. Беднова, Т. И. Новолоцкая, Т. И. Миконова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. — 1991. — № 6. — С. 26–31.
20. Цераиди Н. Ф. Антигены HLA у больных ранним, поздним и серорезистентным сифилисом / Н. Ф. Цераиди, А. Т. Мажников, Л. В. Поспелов // Вестник дерматологии и венерологии. — 1992. — № 8. — С. 14–18.
21. Collart P., Borel L., Durel P. Study of the affect of penicillin in late syphilis persistence of Treponema pallidum following treatment // I.— Ann. Inst. Pasteur.— 1962. — Vol. 102. — P. 596–615.
22. Evidence of seropersistent VDRL test reactivity in an elderly Treponema pallidum infected population / V. Muić, M. Ljubičić, I. Vodopija, V. Mayer // Acta Dermatoven. APA.— 2000. — Vol 9, № 1. — P.23–28.
23. Goh B. T. European guideline for the management of syphilis / B. T. Goh, P.C. van Voorst Vader // Int. J. of STD and AIDS.— 2001. — № 12 (Suppl. 3). — P. 14–26.
24. Hook EW 3d Ceftriaxone therapy for incubating and early syphilis / E.W 3d Hook, R. E. Roddy, H. H. Handsfield // J Infect Dis.— 1988. — № 158.— P.881–884.
25. Schöfer H Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group / H. Schöfer, M. Imhof, E. Thoma-Greber // Genitourin Med.— 1996. — № 72. — P.176–181.
26. Wicher K., Noordhoek G. T., Abbruscato F. Detection of Treponema pallidum in early syphilis by DNA amplification // J. Clin. Microbiol.— 1992. — № 30.— P.497–500. 47. Wicher K., Abbruscato F., Wicher V. Identification of persistent infection in experimental syphilis by PSR // Infect. Immun.— 1998. — Vol.66, № 6.— P.2509–2513.

© Дрофа Татьяна Александровна (drofaras@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова