

14 Современное понимание механизмов развития и методы терапии серорезистентного сифилиса, осложненного вирусной инфекцией

Турчина И. П., Федотов В. П.

Особое место среди инфекций, передаваемых половым путем, и всей инфекционной патологии занимает сифилис. Сифилитическая инфекция представляет собой серьезную проблему современной медицины; это связано с тем, что в последнее время происходит структурное перераспределение клинических форм сифилиса с возрастанием числа ранних скрытых форм, а также поздних форм, среди которых все чаще наблюдается рост нейро- и висцерального сифилиса с манифестными тяжелыми клиническими проявлениями (Лосева О. К., Катунин Г. Л., 2004; Чеботарев В. В. и соавт., 2006; Максимова М. В., 2007).

Увеличение процента развития серорезистентности в последние годы у пациентов после проведенного полноценного специфического лечения сифилиса специалисты объясняют (В. С. Мыскин, О. К. Лосева, Г. Л. Катунин, 2003):

- высокой заболеваемостью сифилисом в период эпидемии 1990-х гг.;
- широким применением дюрантных препаратов пенициллина;
- укорочением продолжительности лечения;
- несоответствием длительности основного и дополнительного лечения принятым схемам.

Причины же роста заболеваемости сифилисом в эти годы можно объяснить:

- резким падением нравственности населения (ранние половые контакты, частая смена половых партнеров, гомосексуализм, проституция, наркомания, алкоголизм);
- недостаточностью просвещения населения о риске заболеваний, передающихся половым путем, и осложнениях, возникающих в случае некачественного лечения;
- развитием нелегальных коммерческих центров;
- бесконтрольным самолечением сифилиса и других половых инфекций;
- несвоевременным обращением к дерматовенерологу;
- недостаточным объемом обследований у смежных специалистов по поводу сифилиса в сочетании с другими инфекционными заболеваниями.

Эпидемическая ситуация, сложившаяся в середине 1990-х гг. в связи с экономическими и социальными проблемами, вызванными «перестройкой», выветила недостатки в клинико-лабораторном обследовании и терапии больных сифилисом. Одной из проблем, с которой сифилидологи и лабораторные работники вновь столкнулись в последнее время, явилась серорезистентность у больных после проведенного лечения; всё чаще стали отмечаться неудачи в лечении больных сифилисом, приводящие к увеличению случаев серорезистентности. Данный феномен после лечения сифилитической инфекции является актуальной проблемой не только современной сифилидологии, но и иммунологии.

М. В. Милич (1984) предлагал различать относительную, истинную и псевдорези-

стентность:

- **относительная резистентность** развивается у больных после полноценного специфического лечения, когда бледные трепонемы в тех или иных формах продолжают сохраняться в организме, и дополнительное лечение, как привило, эффекта не приносит; она развивается главным образом после лечения позднего скрытого и врожденного, вторичного рецидивного и раннего скрытого сифилиса, т. е. при длительном (более 6 мес.) нахождении трепонемы в организме больного;

- **истинная резистентность** обычно развивается при меньшей (до 5 мес.) продолжительности нахождения трепонемы в организме (первичный, вторичный и ранний скрытый сифилис) и определяется как результат прогрессивного течения сифилиса, когда после проведенной терапии не наступает микробиологической стерилизации организма; дополнительное лечение обычно приводит к негативации серологических реакций;

- под **псевдорезистентностью** следует понимать отсутствие возбудителя в организме после проведенного лечения при положительных серологических реакциях.

Под серорезистентностью при сифилисе в настоящее время понимают сохранение стойкой позитивности КСР (РМП) или отсутствие снижения титра антител в 4 и более раз в течение года после проведенного полноценного специфического лечения. В этих случаях назначается дополнительное лечение. Если через год после полноценного лечения негативация РСК или РМП не наступила, но отмечается снижение титра реактивов (по меньшей мере, в 4 раза) или снижение степени позитивности РСК – от резко положительной до слабо положительной, то эти случаи рассматривают как замедленную негативацию серореакций (согласно методическим указаниям «Лечение и профилактика сифилиса» 1999 г.).

Общие механизмы распространения заболеваний, передаваемых половым путем, часто ведут к одновременному инфицированию больного несколькими возбудителями бактериальной и вирусной природы. Эти инфекции часто сочетаются одна с другой, взаимно утяжеляя картину заболевания, а также затрудняя клинико-лабораторное обследование и лечение больных. Высокие темпы распространения таких заболеваний, с тенденцией к охвату всё более значительных групп населения диктуют необходимость коренного пересмотра комплекса мер по предупреждению, выявлению и лечению смешанных социально-значимых инфекций. Наряду с сифилисом и урогенитальными инфекциями, в Украине отмечен существенный рост такой социально значимой инфекции, как вирусные гепатиты.

Вирусные гепатиты играют одну из основных ролей в формировании хронических поражений печени, таких как хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак. По данным ВОЗ, в мире насчитывается от 170 до 200 млн. человек, имеющих иммунологические маркеры гепатитов *B* и *C*, и каждый 33-й житель планеты является носителем этих вирусов (Чернышева Л. М., 2003). С учетом роста заболеваемости и распространением наркомании, проблема профилактики, диагностики и лечения парентеральных вирусных гепатитов, а также вирусов гепатитов *B* и *C*, возможно, передаваемых половым путем, становится одной из ведущих в инфекционной патологии в Украине.

Проблема диагностики сочетанных ИППП, вызванных ассоциациями бактериальных и вирусных патогенных возбудителей, весьма актуальна.

Важной задачей является оптимизация терапевтического подхода при смешанной инфекционной патологии: сифилис, гепатит и вирусные заболевания. При этом следует учитывать, что лечение заболеваний, обусловленных присутствием одновременно нескольких патогенных возбудителей, должно проводиться с учетом взаимодействия препаратов, не являющихся антагонистами, под строгим и регулярным наблюдением специалистов соответствующего профиля (дерматовенеролог, гепатолог), а, в силу длительного применения сильнодействующих лекарственных препаратов, весьма целесообразным является строгий лабораторный контроль за функционированием органов и систем организма больного (Писклакова Т. П. и др., 2000; Сабаев М. И. и др., 2004).

Как известно, феномен серорезистентности может быть связан со многими причинами:

- начало лечения в поздних стадиях сифилиса, поскольку при длительном существовании трепонемы в организме больного скорость ее деления замедляется, что снижает эффективность пенициллинотерапии. (Соколовский Е. В., 1995; Чимитова И. А., автореф. дисс. ... канд. мед. наук.);

- неполноценное лечение (недостаточные суточные и курсовые дозы противосифилитических средств) (Орлова Л. И. 2001; Чеботарев В. В., Павлик Л. В. 2003; Чеботарев В. В., Чеботарева Н. В., Земцов М. А., Павлик Л. В., 2003);

- наличие сопутствующих инфекций и соматических заболеваний, персистенция хронической инфекции в организме – туберкулез, лепра, малярия, лептоспироз (Глозман В. Н., 1991; Овчинников Н. М., 1987); так, системные заболевания, массивные очаги воспаления и регенерации, опухолевый рост могут привести к поликлональной активации лимфоидных клеток и, как следствие, образованию реактивов, взаимодействующих с кардиолипидным антигеном (Нестеренко В. Г., Аковбян В. А., 2005);

- хроническая алкогольная интоксикация (Соколовский Е. В., 1995; Завьялов А. И., 2001; Вислобоков А.В., 2005);

- употребление наркотиков (Завьялов А. И., 2001);

- «фоновая» иммунодепрессия – нарушение иммунитета под влиянием внешних или генетических факторов, а также при ВИЧ-инфекции (Соколовский Е. В., 1995);

- возможно, состояние серорезистентности при сифилисе обусловлено генетической предрасположенностью, т. к. у данных пациентов выявлено повышение частоты антигенов *HLA B8, DR3, B18*;

- острые и хронические гепатиты различной этиологии, сопровождаемые, как правило, цитолитическим синдромом, протекающие с нарушением глобулинового и липидного обмена (Вирусные гепатиты, 1998; Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. 2001; Шерлок Ш., Дули Дж. 1999); индикаторами цитолитического синдрома при повреждении гепатоцитов, в первую очередь их цитоплазмы и органоидов, являются ферменты сыворотки крови, прежде всего АсАТ и АлАТ; АлАТ определяется, в основном, в митохондриях и в небольшой степени – в цитоплазме гепатоцитов; наибольшая гиперферментемия наблюдается при остром гепатите, в меньшей степени – при хронических гепатитах различной

этиологии и циррозе (Шерлок Ш., Дули Дж., 1999); в работе Афонина А. В и соавт. при исследовании 486 пациентов с различными формами вирусного гепатита и 91 больного с серорезистентностью после проведенной полноценной терапии сифилиса сделаны следующие выводы: в 5,1 % случаев определялись биологические ложноположительные реакции на сифилис, а у 7,7 % больных сифилисом результаты серологического исследования оставались положительными, что, помимо прочего, может быть обусловлено и наличием гепатитов различной этиологии, в том числе вирусной;

- на пике заболеваемости сифилисом резко осложнилось эпидемическая ситуация с другими инфекциями: герпесом, гепатитом *B* и *C*, папилломавирусной и цитомегаловирусной инфекциями и др.; если учесть, что вирус может адсорбироваться на клеточной стенке и проникать в цитоплазму бактерий, изменяя ее структурно-функциональные характеристики, представляется возможным объяснить стойкие положительные серореакции у части больных сочетанными бактериально-вирусными инфекциями (Дмитриев Г. А., 1986; Афонин А. В., 2003; Федотов В. П., Дюдюк А. Д., Горбунцов В. В., Захаров В. К., 2011).

Важную роль в восприимчивости к сифилису, а так же в развитии серорезистентности играют иммуногенетические механизмы, в частности, наличие антигенов главного комплекса гистосовместимости (*MHC*). Человеческие антигены *MHC* носят название человеческие лейкоцитарные антигены (*HLA*); на сегодняшний день эти антигены обнаружены практически во всех клетках, имеющих ядро. Система *HLA* характеризуется чрезвычайно высоким уровнем полиморфизма, т. е. содержит гены, которые проявляются более чем в одной фенотипической форме и наследуются в связи с законами Менделя. Этот полиморфизм приводит к существованию необычайно сложной системы презентации антигена. У человека гены *MHC* расположены на коротком плече хромосомы 6. Антигены *HLA* подразделяются на две группы: антигены класса I и класса II. Антигены класса I образуют комплексы антигенов, расположенных в трех смежных локусах (*HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*). Антигены *HLA-D* организованы в комплексы, содержащие антигены *HLA-DR* (*D*-родственный), *HLA-DQ* и *HLA-DP*. В пределах комплекса *HLA* расположены и другие важные гены, кодирующие, например, ФНО- α и ФНО- β , родственный им лимфотоксин *LTB*.

До того как антигенспецифичная *CD4+* *T*-клетка сможет узнать экзогенные антигены, в том числе чужеродные молекулы или микроорганизмы, они должны быть подвергнуты интернализации, расщеплению на пептидные фрагменты (в процессе опосредованного рецепторами эндоцитоза или фагоцитоза) и связаны с пептидсвязывающей щелью молекулы *MHC*. Молекулы *MHC* могут активировать *CD4+* *T*-клетки, индуцировать их пролиферацию и секрецию различных цитокинов. В этом процессе важную роль играет фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), выделяемый антигенпрезентирующими клетками. Он приводит к образованию радикалов кислорода, способных уничтожать внутриклеточные микроорганизмы. Более того, активированные *CD4+* *T*-клетки могут стимулировать образование антител *B*-клетками. Оба механизма направлены на уничтожение внеклеточных патогенов, в том числе и на *Treponema pallidum* (Бурместер Г. Р., Пецутто А., 2007)

Так, в результате *HLA*-типирования у больных разными формами сифилиса различные авторы обнаруживали снижение частоты антигена *HLA-A9*, *HLA-CW4* и повышение

антигенов *HLA-B* группы; по данным Мажникова А. Т.:

- *HLA-B7* антиген при раннем сифилисе встречается чаще, чем у здоровых лиц и при позднем сифилисе;

- *HLA-B18* антиген повышен при всех видах сифилиса (ранних, поздних формах), а при серорезистентности его уровень значительно выше, чем при других видах сифилиса.

При типировании лимфоцитов больных сифилисом по локусу *HLA-DR* у них чаще, чем у здоровых, встречается антиген *HLA-DR2*. У больных серорезистентным сифилисом была повышена частота антигена *HLA-DR3* по сравнению как с больными другими формами сифилиса, так и со здоровыми лицами.

С антигенами *HLA-B7* и *HLA-DR2* связывают низкую *T*-клеточную иммунореактивность, при сохраненной активности *B*-клеточного иммунитета (Мажников А. Т., 1993). У всех больных сифилисом повышена частота встречаемости антигенов *HLA-A1*, *HLA-B17*, *HLA-B40*. в то же время частота встречаемости антигена *HLA-B5* у больных ниже, по сравнению со здоровыми донорами (Обухова А.П., 2007).

По данным Вязминой Е. С. и соавт., у больных с серорезистентностью при сифилисе уровень *sHLA-I* имеет пониженное значение, по сравнению с уровнем данного антигена у здоровых людей. Уровень растворимого *sCD50* антигена (*sCD50*-х антиген адгезии) в сыворотке крови больных серорезистентностью также значительно ниже уровня *sCD50* в группе здоровых доноров.

Механизм ассоциации аллелей *HLA* с предрасположенностью к заболеваниям и уровнем иммунореактивности выяснен не полностью и до сих пор служит предметом многочисленных исследований. Гипотеза о существовании входящих в систему *HLA Ir*-генов, аллели которые находятся в неравновесном сцеплении с аллелями других локусов *HLA* (вероятнее всего *B-D*), в настоящее время является наиболее правдоподобной (по данным Авербаха М. М. и соавт., 1985). Есть исследования, подтверждающие связь *HLA* с силой иммунного ответа человека против антигенов ряда возбудителей инфекционных заболеваний (Сочнев А. М. и соавт., 1967).

Кроме того, развитию серорезистентности при сифилисе благоприятствуют следующие условия:

- наличие сопутствующей микрофлоры, вырабатывающей пенициллиназу, нейтрализующую введенный в организм пенициллин (Чеботарев В. В., Гаевская О. В., 2001);

- трансформация бледных трепонем в *L*-формы, цисты, трудно поддающиеся действию пенициллина (Данилов С. И., Назаров П. Г., 2000; Кубанова А. А., Фриго Н. В., Китаева Н. В., Ротанов С. В., 2006);

- нахождение трепонем в полимембранных фагосомах клеток организма, недоступных для антибиотика; (Данилов С. И., Назаров П. Г., 2000);

- общее нарушение обмена веществ (изменения глобулинового и липидного обмена (Фриго Н. В., 2001);

- наличие трепонем в инкапсулированных очагах;

- снижение чувствительности бледной трепонемы к антибиотикам (так, Нестеренко В. Г., Аковбян В. А., 2005, говорят о штамме *Treponema pallidum*, слабочувствительном к эритромицину).

Длительное течение инфекционного процесса предрасполагает естественное развитие всего спектра иммунологических реакций, включая образование антиидиотипических антител, которые способны воспроизводить структурные и функциональные свойства номинального антигена. Хорошо известно, что присутствие в организме антигена – основное условие не только для начала, но и для поддержания иммунного ответа. Элиминация антигена прерывает иммунный ответ, предотвращая его развитие и приводя к отмене формирования всех его последующих этапов, в том числе иммунологической памяти (Gray D., Matzinger P., 1991). Можно предполагать, что при манифестном начале сифилитического процесса назначение антибиотиков прерывает как развитие инфекции, так и развертывание всего каскада иммунологических реакций, что, как известно, приводит в конечном итоге к выздоровлению больного и негативации серологических реакций.

В отличие от этого, у больных с длительным скрытым течением инфекции создаются условия продвижения к более поздним стадиям иммунного ответа с формированием идиотип–антиидиотипических сетевых реакций, которые, по-видимому, отличаются от иммунологических реакций начального периода меньшей зависимостью от патогенного микроорганизма и, следовательно, относительной чувствительностью к терапевтическому воздействию (применение антибиотиков). Совокупность этих факторов создает у таких больных условия для активации сетевых идиотип–антиидиотипических взаимодействий, приводя к формированию и длительной персистенции относительно замкнутого иммунологического цикла, не реагирующего на проводимое лечение даже после исчезновения инфекционного начала. Функционирование такого «стерильного» иммунологического цикла будет проявляться длительным поддержанием продукции антител к антигенам бледной трепонемы за счет индуцирующего влияния антиидиотипических антител на соответствующие идиотип-позитивные *T*- и *B*-клетки, составляющие клеточный банк иммунологической памяти.

Антифосфолипидный синдром (АФС) также может являться одной из причин развития серорезистентности и ложноположительных реакций на сифилис. АФС – симптомокомплекс, в основе которого лежит развитие аутоиммунной реакции и появление антител к широко распространенным фосфолипидным детерминантам, присутствующим на мембранах тромбоцитов, клеток эндотелия, нервной ткани.

Существует несколько классов мембранных фосфолипидов, различающихся по структуре и иммуногенности:

- наиболее распространены в организме «нейтральные» фосфолипиды:

- 1) фосфатидилэтаноламин;
- 2) фосфатидилхолин;

- «отрицательно заряженные» (анионные) фосфолипиды:

- 1) фосфатидилсерин;
- 2) фосфатидилинозитол;
- 3) кардиолипин (дифосфатидилглицерол), –

локализуются на внутренней поверхности биомембран и экспонируются в процессе клеточной активации.

Наличие в крови антител к фосфолипидам является одной из причин получения ложноположительных результатов исследований на сифилис в микрореакции преципитации с кардиолипиновым антигеном (*VDRL-тест – Venereal Disease Research Laboratory*). посредством *VDRL-теста* определяют агглютинацию (склеивание) липидных частиц, которые содержат холестерин и кардиолипин – отрицательно заряженный фосфолипид. Антитела к фосфолипидам присоединяются к кардиолипину этих частиц и вызывают их агглютинацию. Аналогичная реакция наблюдается у больных сифилисом, у которых ложноположительный характер *VDRL-теста* должен быть доказан отрицательными результатами специфических методов исследования на сифилис, которые выявляют непосредственно антитела к трепонемным антигенами, соотношение различных типов антител к фосфолипидам, выявляемых с помощью антикардиолипинового теста, теста на волчаночный антикоагулянт и ложноположительного *VDRL-теста* (*Hughes G. R. V*, 1993; *Duhaut P., Berruyer M., Pinede L.*, 1998; Уфимцева М. А., Герасимова Н. М., Сурганова В. И., 2003; Макацария А. Д., 2004; Уфимцева М. А., Герасимова Н. М. и соавт., 2005).

Известно, что течение и исход инфекции в значительной степени зависят от иммунологического состояния макроорганизма. Иммунологические сдвиги в организме при серорезистентности имеют важное значение не только для изучения патогенеза этого состояния, но и, в первую очередь, для разработки рациональных способов терапии пациентов с серорезистентностью при сифилисе.

Иммунитет при сифилисе – инфекционный и существует до тех пор, пока в организме имеется возбудитель. Безуспешные попытки создать противосифилитическую вакцину обусловлены тем, что этот микроорганизм не культивируется на питательных средах.

Иммунный ответ при сифилисе сопровождается продукцией широкого спектра антител, которые выявляются с помощью как неспецифического кардиолипинового или липоидного антигенов, так и специфического трепонемного антигена. Первичная реакция иммунной системы на инфекцию состоит в продукции специфических противотрепонемных антител класса *Ig M*, которые могут быть обнаружены в конце второй недели заболевания. *Ig G* к трепонемным антигенам начинают определяться позднее, приблизительно через 4 недели заболевания. Параметры иммунного ответа могут меняться как в результате проводимого лечения, так и при наличии у пациентов ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция может влиять на иммунный ответ при первичном сифилисе, вызывая снижение титров антител или приводя к удлинению серонегативного периода.

Изучение иммунологии сифилиса выявило угнетение ряда факторов клеточного и гуморального иммунитета при различных формах сифилиса, что является важной предпосылкой для применения иммуностимуляторов при лечении данного заболевания.

В результате проведенных исследований (П. Г. Богуш, Л. Б. Важбин, Ю. Ю. Чуксина, Е. Б. Редченко, 2003; Фаст, 2006) у больных с ранней сифилитической инфекцией были выявлены значительные нарушения состояния иммунологической реактивности, в частности:

- выраженное угнетение *T*-клеточного и *B*-клеточного звеньев иммунитета;
- существенное снижение количества *T*-хелперных и увеличение количества *T*-киллерных лимфоцитов;

- резкое снижение индекса иммунорегуляции;
- значительное увеличение уровня активированных лимфоидных элементов.

Показано, что у больных с острым, манифестным течением сифилиса и у больных с латентной формой заболевания характер изменений иммунологической реактивности различается. Так, в ранней, острой стадии заболевания не происходит значительного снижения уровня *T*-популяции (*CD3+*) лимфоцитов (первичный сифилис кожи и слизистых), но увеличивается количество *T*-киллерных и активированных *T*-лимфоцитов (первичный и вторичный сифилис кожи и слизистых). У больных со вторичным рецидивным сифилисом наблюдается значительное снижение числа как *T*- , так и *B*-лимфоцитов. Латентный сифилис характеризуется не только выраженными количественными нарушениями в системе *T*-клеточного иммунитета, но и сниженным уровнем активированных *T*-лимфоцитов и, что особенно важно, нарушением естественной цитотоксичности (снижением уровня естественных киллеров). Выраженность имеющихся нарушений иммунологической реактивности у больных усугубляется при длительном течении заболевания и отсутствии специфического лечения (П. Г. Богуш, Л. Б. Важбин, Ю. Ю. Чуксина, Е. Б. Редченко, Т. В. Чистякова, Г. В. Чулкова, 2003).

Эти данные подтверждаются исследованиями иммунологического статуса, проведенными Е. Е. Шушеначевой; установлено, что:

- абсолютное количество лейкоцитов у больных с серорезистентностью повышено по сравнению с контролем во всей выборке – и у мужчин и женщин;
- относительное и абсолютное содержание лимфоцитов в общей выборке, среди женщин и мужчин также превышало норму;
- *T*-лимфоциты в относительном количестве – в пределах нормы;
- *T*-лимфоциты в абсолютных числах превышали норму:
 - 1) во всей группе – у 48,3 % больных ($1543,8 \pm 85,3$);
 - 2) среди женщин – у 54,5 % ($1642,3 \pm 110,4$);
 - 3) среди мужчин – $1365,6 \pm 96,4$;
- *T*-хелперы в процентном соотношении превышали показатели контроля:
 - 1) по всей выборке – у 83,3 % ($53,8 \pm 1,12$);
 - 2) среди женщин – у 88,6 % ($55,0 \pm 1,2$);
 - 3) среди мужчин – $50,4 \pm 2,4$;
- *T*-хелперы в абсолютном числе были выше нормальных показателей:
 - 1) по всей выборке – у 52,3 % ($1245,9 \pm 76,2$);
 - 2) среди мужчин – $1070,0 \pm 84,7$;
 - 3) среди женщин – $1339,1 \pm 99$.
- *T*-супрессоры в относительном количестве во всех группах – ниже нормы;
- *T*-супрессоры в абсолютных числах были ниже нормы:
 - 1) по всей выборке – у 71,7 % ($298,5 \pm 23,5$);
 - 2) среди мужчин – у 75,0 % ($295,4 \pm 35,9$);
 - 3) среди женщин – у 70,4 % ($303,9 \pm 29,3$) ($P < 0.01$).
- за счет повышения *T*-хелперов и снижения *T*-супрессоров у 90,9 % всей выборки

был достоверно повышен;

- *CD56+* (натуральные киллеры) были снижены по сравнению с контролем:
 - 1) в относительном количестве – у 43,75 % мужчин ($7,8 \pm 1,5$);
 - 2) в абсолютном количестве – во всех группах .
- *B*-лимфоциты *CD22+* в процентном содержании у больных с СР при сифилисе отмечались в пределах нормы, в абсолютных числах были повышены:
 - 1) по всей выборке – $355,7 \pm 47,8$;
 - 2) среди женщин – $385,6 \pm 62,8$;
- уровень *IgM* немного превышал норму:
 - 1) по всей выборке – у 65,0 % ($1,5 \pm 0,1$);
 - 2) среди женщин – у 75,0 % ($1,6 \pm 0,1$);
- уровень *IgG* был незначительно снижен:
 - 1) по всей выборке – $12,4 \pm 0,5$;
 - 2) среди женщин и мужчин – у 56,25 %;
- уровень *IgA* был повышен
 - 1) по всей выборке – у 56,7 % ($2,1 \pm 0,1$);
 - 2) среди 50,0 % мужчин и 59,0 % женщин – недостоверно;
- уровень *IgE* превышал норму у 25,0 % мужчин ($150,2 \pm 67,7$);
- ЦИК были в пределах нормы.

Таким образом, у больных с серорезистентностью при сифилисе выявлены следующие изменения иммунного статуса:

- повышение *T*-лимфоцитов за счет *T*-хелперов;
- снижение *T*-супрессоров (достоверное в абсолютных числах);
- снижение натуральных киллеров;
- *B*-лимфоциты были в пределах нормы;
- повышены уровни *IgA* и *IgM*;
- отмечено снижение уровня *IgG*;
- показатели фагоцитарного числа и индекса были снижены;
- НСТ-тест спонтанный был повышен;
- НСТ-тест индуцированный – снижен.

Кроме того, данные проведенных ранее исследований показывают, что у больных ранними формами сифилиса со стойко положительными серологическими реакциями после лечения, по сравнению с пациентами со своевременной негативацией серологических реакций, имеются изначально более глубокие нарушения клеточного иммунитета и факторов естественной резистентности:

- значительное снижение количества *T*-хелперной субпопуляции лимфоцитов;
- низкий индекс иммунорегуляции;
- более высокий уровень активированных *T*-лимфоцитов;
- снижение количества естественных киллеров.

Эти изменения, возможно, имеют компенсаторное значение и свидетельствуют о наличии антигенной стимуляции, приводящей к более интенсивной выработке антитре-

понемных антител. Снижение числа естественных клеток-киллеров у пациентов данной группы может быть свидетельством хронизации инфекционного процесса и низкой функциональной активности *T*-хелперных лимфоцитов (в частности, *Th*-1, продуцирующих гамма-интерферон). Напротив, у пациентов со своевременной негативацией серологических реакций имеет место более низкий уровень активированных *T*-лимфоцитов (даже их значительное снижение) и существенное увеличение количества естественных киллеров (П. Г. Богуш, Л. Б. Важбин, Ю. Ю. Чуксина, Е. Б. Редченко, Т. В. Чистякова, 2003).

При серорезистентном сифилисе иммунограмма имеет следующие особенности: повышение активности цитолитических *T*-клеток и натуральных киллеров, что типично для хронического течения инфекции. В то же время отмечаются признаки декомпенсации иммунной защиты. Цитолитический потенциал *NK* уменьшен вследствие снижения содержания *CD16+* *NK*-клеток, обладающих самой высокой среди *NK*-клеток цитолитической активностью (Баткаев Э. А., Шапаренко М. В., Щербаков М. А., 2000; Щербаков М. А., 2001). Количество моноцитов значительно превышает норму. Абсолютное и относительное содержание нейтрофилов в крови больных вторичным сифилисом также повышено, что, вероятно является результатом компенсаторной реакции вследствие выраженного снижения функции этих клеток. Несмотря на то, что интенсивность и активность фагоцитоза соответствует уровню нормальных значений, отмечается снижение показателей индуцированного НСТ-теста, низкий уровень фагоцитарного числа. Все эти изменения в сочетании с существенным снижением функционального резерва нейтрофилов у больных свидетельствуют об истощении бактерицидных кислородозависимых механизмов и показывают, что система фагоцитоза работает на пределе своих возможностей (Фаст М. В., 2006).

При изучении гуморального звена иммунитета были выявлены следующие особенности: увеличение содержания β -глобулинов и α -глобулинов, начиная со стадии вторичного сифилиса. На ранних стадиях инфекции достоверно увеличивается только количество *IgM*, позднее происходит также нарастание уровня и *IgG*. В то же время, усиленный синтез иммуноглобулинов при ранних формах сифилиса сочетается со снижением гемолитической активности сыворотки (Главинская Т. А., Резайкина А. В., Павловская В. Е., 1985, Мажников А. Т., 1993), при чем при вторичном сифилисе кожи и слизистых гемолитическая активность комплемента имеет наименьшее значение. У больных с серорезистентным сифилисом отмечается высокий уровень лимфобласттрансформации, что позволяет судить о высоком гуморальном иммунном ответе.

Изменения уровней цитокинов у больных с серорезистентностью имеет разнонаправленный характер. Исходно отмечается снижение концентрации *IL*-2, *IL*-10 и γ -*IFN*, некоторое повышение *IL*-1 β , *IL*-4, *IL*-6 и *TNF* α . Повышение уровня *IL* -4 у больных с серорезистентностью при сифилисе может указывать на преобладание реакций гуморального иммунитета, которые, в отличие от клеточно-опосредованных реакций, приводят не к элиминации трепонем, а к длительной персистенции возбудителя в макроорганизме (Радионон В. Г., Семиряд Ю. В., Радионон Д. В., 2004; Максимова М. В., 2007).

На основании вышеизложенного, можно сделать выводы, что с целью профилакти-

ки развития серорезистентности при сифилисе целесообразно сочетать специфическую антибактериальную терапию с иммуномодулирующими препаратами.

Ранее проводимые клинико-диагностические исследования с применением в комплексной терапии ранних форм сифилиса иммуномодуляторов показывают высокую эффективность данных схем лечения. Использование параллельно с трепонемоцидными антибиотиками специфических и неспецифических стимуляторов иммунитета, таких как Беталейкин, Бестим, метилурацил, Пирогенал приводит к ускорению регресса клинических проявлений сифилиса, снижению риска развития серорезистентности и практически полной негативации реакции Вассермана в течении 1,5 лет (Фаст М. В., 2006; Бивалькевич Е. В., 2002; Косиа А. М., 1982).

В настоящее время, согласно методическим указаниям, венерологи имеют в своем арсенале набор методов и препаратов для лечения сифилиса. Однако сравнительный анализ результатов лечения различными препаратами показывает их различную эффективность в отношении данной инфекции.

Препараты пенициллина и его производные являются основным препаратами в лечении сифилитической инфекции, но всё чаще встречаются случаи непереносимости пенициллина и его дюрантных форм, проявляющиеся в виде кожного зуда, аллергического дерматита, крапивницы, иногда анафилактического шока (Хазизов И. Е., Смирнова В. С., 1989; *Pirozzi D. J.*, 1973; *Rudolph A. H., Price E. V.*, 1973) В связи с этим, в 1973 г. впервые в нашей стране при непереносимости препаратов пенициллина и его производных был рекомендован в качестве альтернативы антибиотик широкого спектра действия эритромицин. В последующие годы в качестве резервных антибиотиков стали применяться тетрациклины, доксициклин, Олететрин, азитромицин, цефамезин, цефтриаксон. (инструкции и метод указания по лечению сифилиса 1976, 1988, 1993, 1999 гг.). В работах Завьялова А. И. и соавт. оценивается эффективность терапии антибиотиками резерва больных с ранними формами сифилиса. На анализе лечения 116 пациентов было показано, что у двух из 48 пациентов, получавших доксициклин, и у двух из пяти пациентов, получавших Сумаamed, развилась серорезистентность. У одного пациента из 9, лечившихся Олететрином, и у одного из пяти, лечившихся эритромицином, развился клинико-серологический рецидив. В целом была показана достаточная эффективность применения антибиотиков резерва, а также отмечено более быстрое разрешение клинических проявлений при лечении цефтриаксоном (Завьялова А. И., Оркин В. Ф., Бакулев А. А., Румянцева Е. В., 2003). В связи с высокой трепонемоцидной активностью, а так же способностью проникать в ткани и полости организма, включая спинномозговой канал, для лечения поздних форм сифилиса и нейросифилиса был рекомендован цефтриаксон, который хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и быстро создает трепонемоцидную концентрацию в сыворотке крови и ликворе (Афонин А. В., 2008.)

Итак, представленные материалы свидетельствуют о наличии чрезвычайно важной проблемы серорезистентности при лечении больных сифилисом. В данное время отсутствуют высокоэффективные научно обоснованные методы терапии, нет новых работ по данной тематике, хотя в этом имеется большая необходимость, поскольку число та-

ких пациентов не уменьшается, а наоборот – существенно увеличивается. Поэтому мы решили поделиться своим научно-практическим опытом в лечении больных серорезистентным сифилисом.

Наше внимание привлекло частое сочетание сифилиса и вирусной инфекции (гепатиты, папилломавирусная и герпесвирусная инфекции, цитомегаловирусная патология и др.) и возможное влияние на возникновение серорезистентности, перенос спирохетой вирусов. Учитывая широкое распространение вирусной инфекции среди населения, мы попытались в комплексной терапии серорезистентности использовать противовирусные препараты, тем более что многие из них обладают мощным иммуномоделирующим действием, наряду со специфическими лечебными средствами.

В качестве специфического средства мы использовали препарат третьего поколения цефтриаксоновых антибиотиков – Аксеф (*Aksef, Nobel Pharma*, Турция), который содержит цефуроксим, с достаточно широким спектром действия. Препарат устойчив к действию бета-лактомаз, он блокирует действие пенициллинсвязывающих белков, обладающих ферментативной активностью и необходимыми для синтеза специфическими биополимерами. Препарат ингибирует синтез пептидогликана – полимерного вещества, которое является основой клеточной мембраны микроорганизмов. Препарат не оказывает токсического действия на макроорганизм, т. к. пептидогликан и пенициллинсвязывающие белки отсутствуют в клеточной мембране млекопитающих. Действует как на аэробы, так и на анаэробы, хорошо адсорбируется и подвергается гидролизу в кишечнике и попадает в кровоток в виде цефуроксима. Максимальная плазменная концентрация после внутримышечного введения достигается через 30-45 мин. Период полувыведения составляет 60-70 мин. Степень связи с белками плазмы – 50 %. В течение 6 часов выводится большая часть препарата, а через 24 часа остаётся 10 %. Выводится почками в неизменённой форме. Весьма важно, что Аксеф хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Взрослым препарат назначают в виде инъекций по 750-1500 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения – 10 дней.

В качестве противовирусного и иммуномоделирующего средства мы использовали Панавир, активной субстанцией которого является высокомолекулярный растительный биологически активный полисахарид, повышающий неспецифическую резистентность организма к различным инфекциям. Полисахарид относится к классу гексозных гликозидов и состоит из:

- глюкозы (38,5 %);
- галактозы (14,5 %);
- рамнозы (9,0 %);
- маннозы (2,5 %);
- ксилозы (1,5 %);
- уроновых кислот (3,5 %).

Панавир – очищенный экстракт растения *Solanum tuberosum*, изготовленный по разработкам лауреата Нобелевской премии акад. Н. Н. Семёнова, обладает противовирусным эффектом при различных инфекциях, которые вызываются вирусом, содержащим

как РНК, так и ДНК. Механизм противовирусного действия осуществляется как на этапе формирования нуклеиновых кислот вирусного агента, так и на этапе формирования вирусной оболочки. Для клинического использования разработана и зарегистрирована лекарственная форма в виде изотонического раствора с концентрацией препарата 0,004 % (производитель ФГУП Мосхимпрепараты им. Н. А. Семашко).

Панавир относится к фармакологической группе противовирусных препаратов и является новым лекарственным средством, созданным на основе физико-химических процессов выделения биологически активных веществ из растительных клеток, которые быстро делятся.

Кроме противовирусного действия, Панавир также повышает неспецифическую резистентность организма, является индуктором интерферона и одновременно способствует угнетению синтеза противовоспалительных цитокинов и профилиративной активности некоторых иммунокомпетентных клеток. Экспериментально доказано, что действие Панавира направлено на активацию моноцит/макрофагального звена иммунной системы, а индукция ИФН придаёт препарату антимикробное, антипролиферативное, иммуномоделирующее и противоопухолевое действие. Препарат губительно действует на ВПГ-1, ВПГ-2, цитомегаловирус, вирус гепатита *C*, вирус гриппа *A* и *B*, аденовирусы.

Апробация показала отсутствие мутагенного, тератогенного, канцерогенного, аллергизирующего и эмбриотоксического действия препарата.

Клинический опыт применения Панавира в лечении инфекций, вызванных вирусами, которые содержат ДНК и РНК, продемонстрировал хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов.

Панавир выпускается в ампулах для внутривенного введения, в свечах ректальных массой 1,2 г, Панавир – 200 мкг, в виде геля и спрея.

В исследование были включены 13 больных с серорезистентным сифилисом (6 мужчин и 7 женщин возрастом от 20 до 53 лет); среди них было 6 семейных пар. В прошлом первоначально все получили полноценное стационарное лечение в условиях кожно-венерологического диспансера с использованием дюрантных препаратов пенициллина по поводу:

- латентного сифилиса – 7 больных;
- раннего рецидивного сифилиса – двое больных;
- позднего рецидивного сифилиса – 4 больных;

все они закончили основной курс лечения 1,5 года назад. В период наблюдения – как сразу же после лечения, так и в период дальнейшего контроля КСР и реакция микропреципитации были положительные РИБТ (35-50 %) и РИФ. Такие же реакции оказались и в момент нашего обследования. Всех больных мы клинически и лабораторно тщательно обследовали на наличие вирусных инфекций; выявлены:

- клинически:

- 1) папиллома-вирусная инфекция – у трёх больных;
- 2) герпес-вирусная – у 6 больных;

- в анамнезе:

- 1) вирус гепатита *C* – у двух больного,

- 2) перенесенный в прошлом гепатит В – у двух;
- 3) гепатит А – у одного больного.

Лабораторные данные (обнаружение методом полимеразной цепной реакции и прямой иммунофлюоресценции ДНК или антигена ВПГ в соскобе с очага поражения) подтвердили наши данные анамнеза и клинические проявления. Учитывая проведенный анализ анамнестических данных, клинических особенностей и течения инфекции, серологических и иммунологических результатов обследования, неэффективности предшествующего лечения серорезистентности, мы вправе утверждать, что имеем дело с истинной серорезистентностью и наличием в организме изменённых бледных трепонем (*L*-формы, цисты и др.) с серьёзными нарушениями иммунного статуса.

Методика, разработанная нами, заключалась в введении Аксефа:

- утром – 750 мг внутривенно;
- вечером – 1500 мг внутримышечно.

Курс лечения – 10 дней, на курс – 22,5 г антибиотика. При необходимости этот курс лечения повторяли через 3 месяца.

Одновременно внутривенно вводили 5 мл 0,004-процентного раствора Панавира через 48 часов, на курс – 5 вливаний. Через 2 недели после окончания внутривенных вливаний назначали ректально свечи Панавира ежедневно, 10 суппозиториев. При необходимости этот курс можно повторить через 2-3 месяца. Из сопутствующих препаратов рекомендовали витамины, гепатопротекторы, ферменты.

При иммунологическом обследовании наблюдаемых больных отмечено статистически значимое ($p < 0,05$):

- снижение, по сравнению с контрольной группой, уровня лейкоцитов – $6,17 \pm 0,3 \times 10^9 / \text{л}$;
- повышение относительного уровня лимфоцитов – $39,51 \pm 1,34 \%$;
- повышение уровня *CD16+* – $19,16 \pm 0,99 \%$ и $0,35 \pm 0,03 \times 10^9 / \text{л}$;
- повышение уровня *IgG* – $1,99 \pm 0,08$ г/л;
- повышение уровня специфических *IgM* – до $18,2 \pm 0,9$ г/л.

Показатели соотношения *CD4+*/*CD8+* были снижены до $1,21 \pm 0,09$, наблюдалось увеличение *NK*-клеток и активированных *DR+* *NK*-клеток, дисбаланс в субпопуляциях натуральных киллеров; у остальных больных – повышение уровня ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-6 и снижение цитокина (ИЛ-10).

В результате проведенного лечения (у 4 больных – 3 курса, у 3 – 2 курса и у одного – 1 курс) КСР и реакция преципитации оказались отрицательными, у двух больных была слабopоложительная РИФ и у трёх – РИБТ (у больных был сопутствующий гепатит В и С).

Побочных явлений при применении указанных препаратов не отмечено ни у одного из пациентов. Наблюдение за больными проводили на протяжении 1-2 лет после проведенного лечения.

В результате проведенного лечения отмечена нормализация иммунологических показателей, особенно через 1 год после окончания лечения, что свидетельствует о правильной тактике терапии.

Общая оценка эффективности лечения Аксефом и Панавиром в указанных дозиров-

как была расценена врачом и пациентом как хорошая. Положительная оценка лечения подтверждалась уменьшением частоты рецидивов герпесвирусной и папилломавирусной инфекций, негативацией серологических реакций. Оставались положительными иммунологические тесты на вирусы при гепатитах *A*, *B*, и *C*, что требовало дальнейшей противовирусной терапии у врачей-инфекционистов.

Таким образом, наши исследования показали, что предложенная нами комплексная терапия больных серорезистентным сифилисом способствует негативации серологических реакций на сифилис, нормализации основных иммунологических показателей, устранению ряда вирусных процессов, улучшая тем самым качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Атауллаханов Р. И.* Клеточные механизмы иммуномодулирующего действия препарата Иммуномакс / Р. И. Атауллаханов, А. В. Пичугин, Н. М. Шикрова и др. // *Иммунология*. - 2005. - № 2. - С. 111-120.
2. *Афонин А. В.* Гепатиты различной этиологии как причина серорезистентности при лечении сифилитической инфекции / А. В. Афонин, А. О. Буеверов, Е. О. Перецманс, Е. В. Лебедева, О. М. Драпкина // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. - 2002. - № 3. - С. 72-74.
3. *Афонин А. В.* Гепатиты как причины серорезистентности при сифилисе и ложноположительных серореакций / А. В. Афонин, В. А. Молочков, А. О. Буеверов // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. - 2003. - № 2. - С. 48-50.
4. *Афонин А. В.* Влияние гепатитов различной этиологии на серологические реакции, используемые при обследовании на сифилис / А. В. Афонин, В. А. Молочков // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. - 2002. - № 6. - С. 28-32.
5. *Баткаев Э. А.* Отдаленные результаты лечения больных ранними формами сифилиса стандартными методами / Э. А. Баткаев, Д. В. Рюмин, Н. В. Баткаева и др. // *Актуальные проблемы диагностики и терапии дерматовенерологии*. - 2008. - С. 140-141.
6. *Баткаева Н. В.* Эффективность Ронколейкина в комплексной терапии серорезистентности при сифилисе // *Вестник последипломного образования*. - 2007. - №1. - С. 35-37.
7. *Богущ П. Г.* Оценка иммунологической реактивности у больных сифилисом. / П. Г. Богущ., Л. Б. Важбин, Ю. Ю. Чуксина и др. // *Новости «Вектор-Бест»*. - 2003. - № 3. - 29 с.
8. *Вислобоков А. В.* Факторы, способствующие возникновению серорезистентности // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. - 2005. - № 4. - С. 20-23.
9. *Вязьмина Е. О.* Особенности иммунного ответа организма на *Treponema pallidum*: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2002. – 22 с.
10. *Герасимова Н. Ш.* Гепатит и сифилис. Клинико-лабораторные параллели / Н. Ш. Герасимова и др. // *Вестн. дерматол. и венерол.* - 2000. - № 4. - С. 41-44.
11. *Данилов С. И.* Новая концепция формирования серорезистентности после лечения сифилиса. / С. И. Данилов, П. Г. Назаров // *Инфекции, передаваемые половым путем*. - 2000. - № 2. - С. 16-19.
12. *Дмитриев Г. А.* О возможной причине возникновения серорезистентности при сифи-

- литической инфекции / Г. А. Дмитриев, А. В. Афонин // Вестн. дерматол. и венерол. - 2003. - № 2. - С. 47-48.
13. *Егорова О. Н.* Первый опыт применения Панавира при ревматологических заболеваниях / Егорова О. Н., Балабанова Р. М., Чувилов Г. Н. // Тез. докл. XII Рос. нац. кон. «Человек и лекарство». - М., 2005.- С. 376-377.
 14. *Завьялова А. И.* Нарушение иммунного статуса у больных с серорезистентным сифисом и методы его коррекции / Завьялов А. И., Оркин В. Ф., Бакулев А. А. и др. // 8-й Всероссийский съезд дерматовенерологов: Тезисы научных работ. - М., 2001. - Ч. 2. - С. 10.
 15. *Калюжная Л. Д.* Случаи серорезистентности после лечения сифилиса / Калюжная Л. Д., Камнева И. М. // Дерматол. та венерол. - 2003. - № 4 (22). - С. 25-28.
 16. *Кубанова А. А.* Опыт использования метода иммуноблотинга для диагностики сифилиса / Кубанова А. А., Фриго Н. В., Ротанов О. В. // Вестн. дерматол. и венерол. - 2006. - № 2. - С. 4-11.
 17. *Максимова М.В.* Клинико-диагностическое обследование и лечение больных серорезистентным сифилисом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 2006. - 28 с.
 18. *Милич М. В.* Серологическая резистентность при сифилисе. – М.: Медицина, 1984. – 48 с.
 19. *Носик Н. Н.* Динамика индукции лейкоцитарного интерферона при однократном и повторном применении Панавира / Носик Н. Н., Колобухина Л. В., Меркулова Л. Н. // Панавир в клинической практике. – М., 2004. – С. 7-10.
 20. *Чеботарёв В. В.* Серорезистентный сифилис – современная актуальная проблема / Чеботарёв В. В., Павлик И. В., Чеботарёв Н. В. // Клиническая дерматология дерматология и венерология. - 2003. - № 3. - С. 20-22.
 21. *Щербаков М. А.* Комплексное лечение больных серорезистентным сифилисом с использованием иммуномодулятора «Полиоксидоний»: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – С. 1-8
 22. *Шушеначева Е. Е.* Совершенствование методов лечения серорезистентного сифилиса путем применения дифференцированной иммунокорректирующей терапии, чрескожного лазерного облучения крови и КВЧ-терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Новосибирск, 2006. - 19 с.
 23. *Элахи А. Р.* Лечение больных серорезистентным сифилисом низкоинтенсивным лазерным излучением / Элахи А. Р., Ломоносов К. М., Грабовская О. В. и др. // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2005.- № 1. - С. 46-49.
 24. *Эглстоун С. И.* Серологическая диагностика сифилиса. / С. И. Эглстоун, Дж. Л. Тернер // Инфекции, передаваемые половым путем. - 2001. - № 3. - С. 4-9.