

ЭФФЕКТИВНАЯ ПРОФИЛАКТИКА СЕРОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАННИМИ ФОРМАМИ СИФИЛИСА

Н.В. Баткаева

ГОУ ДПО РМАПО Росздрава

ГКБ № 14 им. В.Г. Короленко, Москва

В Российской Федерации, начиная с 1990 г., заболеваемость сифилисом неуклонно росла. В 1990 г. она составила 5,4 случая на 100 тыс. населения, пик заболеваемости сифилисом был в 1997 г. (276,1 случая на 100 тыс. населения). Постепенно уровень данного показателя снижался, и в 2005 г. было зарегистрировано 68,6 случая на 100 тыс. населения, что в 12,7 раз выше показателя 1990 г. Современные методы специфического лечения сифилиса не всегда обеспечивают негативацию стандартных серологических реакций (КСР, РИБТ и РИФ), что приводит к формированию серорезистентности при сифилисе [6]. Под серорезистентностью при сифилисе понимают сохранение стойкой позитивности КСР (РМП) или отсутствие снижения титра антител в 4 и более раза в течение года после проведенного полноценного специфического лечения. Известно, что серорезистентность при сифилисе при лечении различными методиками, по данным разных авторов, составляет 15-30% [3].

Необходимо отметить значимость данной проблемы, связанной со значительными материальными затратами на диагностику и повторное лечение пациентов с серорезистентностью при сифилисе. Таким образом, повышение эффективности лечения сифилиса, снижающего риск развития серорезистентности, остается открытым.

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.

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 [4] у больных с ранней сифилитической инфекцией были выявлены значительные нарушения состояния иммунологической реактивности, в частности, выраженное угнетение Т-клеточного и В-клеточного звеньев иммунитета, существенное снижение количества Т-хелперных и увеличение количества Т-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 забо-

левания характер изменений иммунологической реактивности различается. Так, в ранней, острой стадии заболевания не происходит значительного снижения уровня Т-популяции (CD3+) лимфоцитов (первичный сифилис кожи и слизистых), но увеличивается количество Т-киллерных и активированных Т-лимфоцитов (первичный и вторичный сифилис кожи и слизистых). У больных со вторичным рецидивным сифилисом наблюдается значительное снижение числа как Т-, так и В-лимфоцитов. Латентный сифилис характеризуется не только выраженными количественными нарушениями в системе Т-клеточного иммунитета, но и сниженным уровнем активированных Т-лимфоцитов, и, что особенно важно, нарушением естественной цитотоксичности (снижение уровня естественных киллеров). Выраженность имеющихся нарушений иммунологической реактивности у больных усугубляется при длительном течении заболевания и отсутствии специфического лечения [4].

Кроме того, данные проведённых ранее исследований показывают, что у больных ранними формами сифилиса со стойко положительными серологическими реакциями после лечения, по сравнению с пациентами со своевременной негитивацией серологических реакций, имеются изначально более глубокие нарушения клеточного иммунитета и факторов естественной резистентности (значительное снижение количества Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов, низкий индекс иммунорегуляции, более высокий уровень активированных Т-лимфоцитов, снижение количества естественных киллеров). Эти изменения, возможно, имеют компенсаторное значение и свидетельствуют о наличии антигенной стимуляции, приводящей к более интенсивной выработке антитрепонемных антител. Снижение числа естественных клеток-киллеров у пациентов данной группы может быть свидетельством хронизации инфекционного процесса и низкой функциональной активности Т-хелперных лимфоцитов (в частности, Th-1, продуцирующих гамма-интерферон). Напротив, у пациентов со своевременной негитивацией серологических реакций имеет место более низкий уровень активированных Т-лимфоцитов (даже их значительное снижение) и существенное увеличение количества естественных киллеров [4].

При серорезистентном сифилисе иммунограмма имеет следующие особенности: повышение активности цитолитических Т-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 [2, 8].

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 [5].

Изменения уровней цитокинов у больных с серорезистентностью имеет разнонаправленный характер. Исходно отмечается снижение концентрации IL-2 и γ -IFN, некоторое повышение IL-1 β , IL-4 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 [7].

На основании вышеизложенного, можно сделать выводы, что с целью профилактики развития серорезистентности при сифилисе целесообразно сочетать специфическую антибактериальную терапию с иммуномодулирующими препаратами.

Современным иммуноактиватором, выпускаемым в России, является иммуномакс, используемый в нашем исследовании.

Иммуномакс – растительный инъекционный иммуномодулятор, в настоящее время широко применяющийся в различных областях медицины. Препарат представляет собой кислый пептидогликан с молекулярной массой 1000-40 000 кДа, выделенный из растений и очищенный до хроматографически гомогенного с помощью самых современных молекулярных технологий [1].

Имунофармакологические механизмы действия препарата состоят в том, что иммуномакс активирует разные звенья иммунной системы, влияя на клеточный и гуморальный иммунитет. Под действием препарата напрямую активируются NK-клетки и увеличивается их цитолитическую активность. Натуральные киллеры через 2-3 часа после воздействия иммуномакса усиленно экспрессируют молекулы активации CD69. Циркулирующие моноциты через 2-4 часа после активации Иммуномаксом начинают секретировать цитокины: IL-8, IL-1 и TNF. Секретируемый моноцитами интерлейкин-8 вызывает активацию нейтрофильных гранулоцитов, которая отчетливо проявляется через 24 часа после введения иммуномакса. Активация тканевых макрофагов проявляется в изменении морфологии этих клеток, усилении продукции бактерицидных субстанций и изменении активности 5'-нуклеотидазы. После введения препарата отмечается значительное усиление интенсивности продукции антител [1].

Таким образом, иммуномакс, влияя на разные этапы иммунного ответа, увеличивает защитные свойства макроорганизма и корректирует те звенья иммунитета, которые при сифилитической инфекции угнетаются, что приводит к неполной элиминации трепонем.

Нами было проведено лечение пациентов с ранними формами сифилиса с помощью дюранных форм пенициллина (ретарпена и экстенциллина) в комплексе с иммуномодулирующим препаратом иммуномаксом.

Группа пациентов с диагнозом вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек составила 30 человек. Возраст пациентов от 16 до 66 лет. Мужчин было 12 человек, женщин – 18 человек. У всех пациентов имелись клинические проявления вторичного сифилиса. Из них у 5 человек имелись остаточные явления твердого шанкра, розеолезно-папулезная сыпь на туловище присутствовала у всех 30 человек, папулы ладоней и подошв – у 7 человек, диффузная аллопеция головы, симптом Пинкуса – у 4 пациентов, гипертрофические папулы и широкие кондиломы перианальной области – у 5 пациентов.

Диагноз был подтвержден серологическими исследованиями, включающими постановку реакции Вассермана, РИБТ, РИФ, ИФА. Реакция Вассермана имела значение 4+ у 28 человек (93%) и 3+ у 2 пациентов (7%). Титр с кардиолипновым антигеном составил 1:80–1:320. Значения РИБТ колебались от 69% до 100%. Методом ИФА обнаруживались Ig M и Ig G у всех пациентов. РИФ₂₀₀ и РИФ_{abs} имели значение 4+ и 4+ соответственно у 27 человек и 3+/4+ у 3 больных.

Всем пациентам было проведено лечение сифилиса дюрантными формами пенициллина. Из них 20 человек (66 %) получили ретарпен 2,4 млн ЕД (№3) 1 раз в неделю и 10 человек (34%) – экстенциллин 2,4 млн ЕД (№3) в/м 1 раз в неделю. Все 30 пациентов с целью профилактики развития серорезистентности получили иммуномакс по 200 ЕД в/м (№3) на 1, 2 и 3 день от начала антибиотикотерапии. Данная схема назначения иммуномакса отличается от традиционной, при которой препарат назначается курсом из 6 инъекций на 1, 2, 3, 8, 9, 10 дни лечения, так как является более удобной для применения в амбулаторных условиях. Все больные хорошо перенесли лечение, побочных реакций не возникло. Реакция Герксгеймера после начала лечения отмечалась у всех 30 человек. Она наступала через 4-5 часов после первой инъекции ретарпена или экстенциллина и проявлялась в недомогании и повышении температуры тела в пределах 37,5-38,3°С, продолжаясь не более 7-8 часов. Сроки исчезновения розеолезных высыпаний после начала лечения составили 5 дней ($\pm 0,37$), папул на туловище – 9 дней ($\pm 0,29$), папулы ладоней и подошв исчезали через 12 дней ($\pm 2,05$), гипертрофические папулы и широкие кондиломы перианальной области – через 16 дней ($\pm 1,71$).

Дальнейший анализ серологических реакций показал, что полная негативация реакции Вассермана произошла у 25 пациентов (83,3%) через 6 месяцев после терапии, у 2 пациентов (6,5%) сохранились исходные значения реакции 4+4+4+, при этом не изменился (по сравнению с исходным) титр 1:80 только у 1 пациента и у 2 пациентов (6,5%) – отр 3+2+ титр не определялся. Через год после окончания лечения лишь у 2 пациентов (6,5%) сохранялись значения 4+4+4+, титр 1:8 и 1:32, у 28 пациентов (93,5%) отмечалась полная негативация реакции Вассермана. Из двух случаев сохранения позитивности КСР негативация не произошла у 1 пациента, получавшего схему лечения – ретарпен 2,4 млн ЕД в/м (№3) и иммуномакс 200 Ед в/м на 1,2 и 3 день лечения,

и у 1 пациента получавшего лечение – экстенциллин 2,4 млн ЕД в/м (№3) и иммуномакс 200 Ед в/м на 1,2 и 3 день лечения (см. таблицу).

Сроки негативации реакции Вассермана после проведенного комплексного лечения иммуномаксом и ретарпеном (экстенциллином)

Результат лечения	Сроки после лечения							
	3 мес.		6 мес.		9 мес.		12 мес.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полная негативация	5	16,6	25	83,3	27	90	28	93,5
Снижение титра реакции Вассермана в 4 раза и более	15	50	29	96,6	30	100	-	-

На основании результатов проведенного клинического и лабораторного исследования пациентов с вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек, можно заключить, что предложенный нами метод лечения с использованием в комплексной терапии иммуномакса является высокоэффективным. Действуя не только на микроорганизмы (в случае монотерапии антибиотиками), но и на всю систему «паразит-хозяин» (в случае включения в комплексную терапию иммуномакса), осуществляется эффективная профилактика развития серорезистентности при лечении ранних форм сифилиса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атауллаханов Р.И., Пичугин А.В., Шишкова Н.М. и др. // Иммунология. – 2005. – № 2. – С. 111-120.
2. Баткаев Э.А., Шапаренко М.В., Щербаков М.А. // Матер. 5 междисциплинарного симпозиума: Новое в дерматовенерологии, андрологии, акушерстве и гинекологии: наука и практика. – М., 2000. – С. 5-6.
3. Баткаев Э.А., Шапаренко М.В., Щербаков М.А. // Матер. тюменской обл. конференции дерматологов. – Тюмень. – 2000. – С. 11-12.
4. Богущ П.Г., Важбин Л.Б., Чуксина Ю.Ю. Оценка иммунологической реактивности у больных сифилисом. – Новости «Вектор-Бест», 2003. – № 3.
5. Главинская Т.А., Резайкина А.В., Павловская В.Е. // Вестн. дерматовенер. – 1985. – № 6. – С. 67-71.
6. Избранные лекции по дерматовенерологии / Под. ред. Э.А. Баткаева. – М., 2006. – С. 7-15.
7. Радионов В.Г., Семиряд Ю.В., Радионов Д.В. – Актуальные вопросы рациональной иммунокоррекции у больных серорезистентным сифилисом. // Сб. науч. раб.: Диагностика, лечение и профилактика сифилиса у беременных и детей. – Луганск, 2004.
8. Щербаков М.А. Комплексное лечение больных серорезистентным сифилисом с использованием иммуномодулятора «Полиоксидоний» / Автореф. – 2001. – С. 1-8.