

Несмотря на достигнутые успехи современной венерологии в вопросах терапии сифилитической инфекции, остается группа больных 2-20%, у которых после лечения комплекс серологических реакций (КСР) не негативируется [1-7]. В настоящее время имеется тенденция к увеличению роста латентных и поздних форм сифилиса [8-11]. Вызывают серьезную обеспокоенность сообщения о случаях резистентности клинических проявлений сифилиса к традиционным антибактериальным препаратам: пенициллину [12], макролидам [13, 14]. Эти обстоятельства выдвигают чрезвычайно важную проблему, касающуюся развития серорезистентности после лечения сифилиса (СР), интерпретация которой весьма противоречива как в практической, так и в теоретической сифилидологии.

Изучение сущности, патогенеза и причин серологической резистентности, ее предупреждения и терапии остается актуальной и в настоящее время.

Необходимо отметить, что основные дискуссии о серорезистентности при сифилисе развернулись в 80-е годы, когда анализировали клинические материалы эпидемии 70-х годов [15-17]. Информационный анализ материалов этой дискуссии с участием ведущих дерматовенерологов выявил неоднозначные позиции и трактовку понятий «серорезистентный сифилис» и «серорезистентность после лечения сифилиса» [3,16,18, 19].

По классификации сифилиса, принятой в нашей стране, различали скрытый серорезистентный сифилис и скрытый серофиксированный сифилис, когда серологические реакции оставались положительными после дополнительного лечения, включая неспецифические методы воздействия, при условии, что комплексное обследование не выявляет патологии со стороны внутренних органов и центральной нервной системы [20].

В настоящее время некоторые авторы вынесенной на обсуждение по изменению классификации сифилиса исключили из нее понятие серологической резистентности после лечения сифилиса [21, 22]. Однако большинству специалистов, изучавших проблему серорезистентности при сифилисе, представляется это преждевременным и ошибочным [6, 23, 24]. По мнению И.М. Разнатовского и соавт., необходимо не только сохранить в классификации сифилиса термин «серорезистентность при сифилисе», но и ввести дополнение к нему, такое как «замедленная негативация серологических реакций» (с указанием первичного диагноза) [24]. По их мнению, внедрение в практику этого понятия имеет большое практическое значение, так как у некоторых больных негативация неспецифических серологических реакций запаздывает, растягиваясь на 2-3 года [24, 25]. Б.Г. Яровинский и соавт. (2001) предложили термин «реконвалесцентное носительство» для категории лиц с длительно остающимися положительными серологическими реакциями после лечения сифилиса [22]. В.И. Прохоренков в дискуссионном письме на статью «О реконвалесцентном носительстве» отметил, что авторы недостаточно обосновывают замену термина «серорезистентность при сифилисе» на «реконвалесцентное носительство» (РН), имеющее другое патогенетическое содержание [26]. Кроме того, авторы выбрали для установления РН метод ИФА-Ig G, по мнению их, обязательно свидетельствующий о наличии возбудителя БТ [26]. О.К. Лосева и другие авторы соглашаются в том, что положительный результат ИФА не всегда связан с наличием в организме БТ (в варианте носительства и персистенции) [22, 26], так как возможна относительная СР как иммунологический феномен [27]. Учитывая анализ многочисленных данных, позволил выделить три варианта серорезистентности после лечения: абсолютную, относительную и псевдорезистентность [27, 28]. Абсолютная (истинная) СР развивается после ранних форм, тогда как относительная и псевдорезистентность формируются преимущественно после поздних форм. В настоящее время нет убедительных методик для определения дифференцировки вариантов СР, а также прямого выявления возбудителя в организме в повседневной практике. Выбор дальнейшей тактики ведения основывается на клинико-анамнестических и серологических данных. В этом плане представляет интерес внедрение генодиагностики ПЦР (в том числе количественных методов), позволяющей выявить кластерные группы среди лиц СР с активным процессом, персистенцией и иммунологическим феноменом [26].

За рубежом широкое применение нашел способ очистки фракции Ig М крови с последующей постановкой реакции 19-Ig М-РИФ-абс. СИ. Даниловым и соавт. (1996) предложен механизм формирования относительной серорезистентности и ее диагностическое разделение от истинной модифицированным методом Ig М с последующей постановкой РИФ-абс. при сифилисе. Авторы [65] связывают ее возникновение с сетевыми идиотипическими взаимоотношениями в иммунной системе с выработкой аутоантиидиотипических антител (АИА), направленных на антитела к бледной трепонеме. Одним из важнейших свойств АИА является способность воспроизводить структурные и некоторые функциональные свойства антигенов БТ, в частности, вызывать специфический иммунный ответ, регистрируемый КСК.

Одним из актуальных направлений современной сифилидологии является изучение молекулярной, в том числе антигенной, структуры патогенных БТ, а также антителобразования у больных сифилисом [14, 27,30]. Генетические исследования возбудителя сифилиса начались в последние два десятилетия, но уже сейчас они внесли существенный вклад в выяснение механизма патогенности и причин антибиотикорезистентности патогенных штаммов БТ. В частности, определена полная последовательность генома БТ, составляющая 1 138 006 пар оснований, содержащих 1041 предсказанную ранее последовательность азотистых оснований, кодирующих белки. Анализ генома авторами выявил некоторое число потенциальных факторов вирулентности, включая семейство 12 белков, а также некоторые гемолизины и другие классы белков, представляющие значительный интерес [67, 69]. На сегодня эта проблема

наиболее тщательно изучена доктором Sheila Lucehart в содружестве с компетентными специалистами в области микробиологии и генетики, которые определили наличие несколько неожиданных повторяющихся участков, отвечающих за белки оболочки микроорганизма [71]. Этих белков 12, они отвечают за взаимодействие с иммунной системой организма. То, что БТ как бы «ускользает» от иммунной системы, связано с вариабельностью генов, кодирующих эти белки. Этот феномен способствует сохранению БТ в организме, в том числе при скрытой инфекции и, возможно, при серорезистентности [70].

Hayashi Izumi (1998), основываясь на современных подходах эффективности к проводимой терапии инфекционных заболеваний, выделил основные механизмы возможной резистентности - это модификация лекарственной мишени (бледная трепонема), ферментативная инактивация лекарственного средства, изменение мембранной проницаемости и передача устойчивости через плазмиды (К-факторы) [43].

Отечественными учеными проводились работы по изучению плазмид (микрохромосом) БТ, где был выявлен ряд признаков, кодируемых ими, - это способность к автономной репликации в клетках ряда бактерий-хозяев, способность конъюгативного переноса от одних бактерий к другим; устойчивость к антибиотикам [72]. Существующий целый ряд плазмидных признаков увеличивает вероятность развития серологической резистентности при сопутствующей урогенитальной инфекции (гонорея, трихомониаз, урогенитальный хламидиоз, кандидоз, бактериальный вагиноз и др.) и микст-инфекции [42, 52].

В то же время авторы [72] предполагают, что патогенность и вирулентность кодируются именно плазмидными элементами генома. Поэтому, несомненно, наиболее привлекательными остаются зарубежные исследования в области разработок ингибиторов бактериальных мишеней в виде небольших олигонуклеотидов, связывающих инактивирующие критические сегменты генов, ответственных за вирулентность и патогенность [66].

Выявленные между группами обследованных различия в продукции антител, взаимодействующих с рекомбинантными белками и синтетическим пептидом БТ, могут послужить основой для дифференциации истинной серорезистентности ложноположительных реакций на сифилис [27, 30]. При интерпретации позитивности трепонемных тестов следует принимать во внимание ложноположительные серологические реакции, которые могут наблюдаться при самой разнообразной патологии при красной волчанке, дисгаммаглобулинемии, беременности, генитальном герпесе, наркотической зависимости и других состояниях [31]. По данным Ю.С. Бутова и соавт. (1998), анализ соматического статуса показал, что у 50% больных серорезистентностью выявлены сопутствующие заболевания (аднекситы, склерополикистоз яичников, миома, эутиреоидный зоб, простатиты у мужчин) [52].

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 [44,45,46]. По мнению ряда исследователей, биологические свойства цист, L-форм бледных трепонем, в частности их реверсия в исходные формы с восстановлением вирулентности, дают основание считать, что они являются одной из основных причин серорезистентности у больных сифилисом [37, 46]. Необходимо отметить, что позиции некоторых врачей-лаборантов, занимающихся серологическими исследованиями на сифилис, и многих клиницистов диаметрально противоположны [27, 47]. Так, экспериментальные исследования зарубежных [45] и отечественных [25] авторов показали, что поздно начатое лечение неспособно полностью ликвидировать в организме больного все бледные трепонемы, которые сохраняются в осумкованных очагах в виде маловирулентных или невирулентных форм. Они же отмечали, что от больных этой группы, получивших полноценное лечение, удавалось заразить кроликов, используя материал, взятый из лимфатических узлов этих людей [45]. Поэтому такие случаи расценили как примеры неизлеченности сифилиса этих больных и основание для дополнительной терапии. По мнению других авторов, приведенные выше данные нуждаются в дополнительном подтверждении, где речь может идти о равновесии маловирулентных трепонем с защитными факторами организма [14, 24,48].

Большинство авторов, изучавших проблему серологической резистентности, соглашались с тем, что ее возникновение обусловлено сохранением в организме бледных трепонем, не утративших антигенных свойств и чувствительности к антибиотикам [23,32,33]. Так, отчетливая связь уменьшения числа больных СР с интенсификацией антибиотикотерапии дает основание авторам [33-36] понять, что основной причиной СР после лечения ранних форм сифилиса является сохранение в организме БТ [37, 38]. Изучая архивные материалы начала 90-х годов, И.М. Разнатовский и соавт. отмечали, что в этот период количество пациентов, состоящих на учете с СР, сократилось в два раза по сравнению с больными, лечившимися по схемам «Инструкции...» МЗ СССР 1976 г. [37]. Сравнение двух групп больных показало, что после перехода от комбинированных методов лечения сифилиса к перманентным за счет увеличения разовых и курсовых доз препаратов серорезистентность стала регистрироваться реже [37]. Однако они и другие авторы [37-40] обратили внимание на целесообразность осторожного подхода к назначению длуранных антибиотиков при вторичном рецидивном и раннем скрытом сифилисе и обязательному

исследованию спинномозговой жидкости. Е.В. Соколовский и соавт. (1996) отметили, что при обследовании групп больных с СР, до назначения дополнительного лечения, у 20% больных были выявлены специфические поражения нервной системы, при этом у 90% они протекали в виде скрытого менингита [41].

О.К. Лосева и соавт. проанализировали истории болезней трех больных с диагнозом нейросифилис [39], ранее лечившихся дюранными препаратами бензилпенициллина. При этом один пациент получил три инъекции экстенциллина, и на пятом месяце наблюдения у него возник острый генерализованный менингит; второй больной получил аналогичное лечение по поводу раннего скрытого сифилиса, через год у него возник прогрессивный паралич на фоне серорезистентности; третий больной лечился бициллином-3, а в дальнейшем по поводу серорезистентности получил еще три инъекции экстенциллина, у него возник менингovasкулярный сифилис. Поэтому не исключается возможность того, что СР является прелюдией к нейросифилису [3,9,41,42].

Развивающееся у части больных после лечения сифилиса состояние серологической резистентности связывается большинством исследователей с изменениями в иммунном статусе пациентов [53-57], при котором создаются условия для персистенции бледной трепонемы [37,43].

В своей работе Е.В. Соколовский и соавт. (1996) показали, что уровни содержания специфического Ig М в сыворотке крови при состоянии серорезистентности соответствует таковым, как при манифестных формах сифилиса. У пациентов с СР отмечено резкое достоверное увеличение продукции интерлейкина-1, при этом стимулирующим фактором синтеза авторы считали персистенцию бледной трепонемы в организме больного [33]. Авторы предполагали, что отсутствие подавления синтеза интерлейкина-1 обусловлено нарушениями регуляции функционирования макрофагов.

Вместе с тем работы зарубежных и отечественных исследователей [49,50] свидетельствовали о наличии у бледной трепонемы мукополисахаридной оболочки, которая защищает ее от фагоцитоза макрофагами и лишает рецепторы лимфоцитов способности к иммунологическому распознаванию, следствием чего является снижение клеточного иммунного ответа.

В последнее время уделяется внимание в развитии СР скрытой вирусной инфекции ВПГ, ЦМВИ, оказывающей наиболее активное воздействие на иммунную систему, и она может препятствовать восстановлению КСР [51].

Обращает на себя внимание то, что развитие серорезистентности может быть обусловлено генетическим дефектом макрофагов, так как существует корреляция между распределением гистосовместимости в разных группах больных сифилисом. В частности, у больных серорезистентным сифилисом отмечено повышение частоты носительства антигенов HLA-B7, DR-3, В-18 [58, 59].

Интересным представляются данные ряда авторов [60-62], которые указывают на аутоиммунный характер серорезистентности. По мнению ряда авторов [61], присутствующие в организме бактерии сами по себе могут вызывать появление антител к ДНК. Данное наблюдение позволяет предположить возможность участия патологических Ig G-аутоантител в формировании серорезистентности у части больных сифилисом. Преобладающим при этом является синтез Ig G-антител, относимых современными авторами к «патологическим» [63]. Кроме того, существуют данные [44] о поразительном сходстве строения некоторых, в особенности неспиралевидных, форм бледной трепонемы со структурой ДНК человека. Это подтвердили последние исследования состава жирных кислот и альдегидов БТ, повторяющие состав клеток организма хозяина. Не исключена возможность встраивания ДНК возбудителя в геном человека посредством трансцитоза [64].

Несомненно, плодотворным полем для дальнейших исследований остается разработка новых классических антибиотиков и изыскание новых средств потенцирующего действия. На наш взгляд, изучение иммунологических особенностей организма при сифилитической инфекции является наиболее перспективным направлением, результаты которого позволят прогнозировать и предупреждать развитие серологической резистентности при сифилисе. Таким образом, необходим поиск новых подходов к этой проблеме.