

Ушедший XX век отмечен несомненными успехами в борьбе с сифилисом: в 1905 г. открыт возбудитель инфекции (Schaudinn и Hoffman), в 1906 г. Wassermann, Neisser и Brack, используя принцип реакции, разработанной Bordet и Gengon (1901), предложили метод серологической диагностики сифилиса. Следующие вехи сифилидологии были связаны с внедрением новых методов лечения сифилиса, когда на протяжении XX века на смену 400-летнему монополизму ртути пришли препараты мышьяка (П. Эрлих, 1909), висмута (1920), пенициллина (1943).

Особенности развития отечественной венерологии в советский период были в определенной степени связаны с феноменом некоторой ее «политической ангажированности» (В.А. Аковбян, В.И. Прохоренков, 1995).

М.В. Милич в своей работе «Эволюция сифилиса» (1987) рассмотрел ряд интересных проблем, частью спорных, но совершенно необходимых для правильного понимания сифилитической инфекции в условиях изменяющихся взаимоотношений человеческого организма и бледной трепонемы. М.В. Милич убедительно подверг сомнению мнение о фатальном заражении сифилисом, рассмотрел особенности патоморфоза сифилиса и связал его не только с применением медикаментов, но и с влиянием различных внешних факторов (в том числе циклов солнечной активности). Важной была концепция о возможности длительного бессимптомного течения приобретенного сифилиса.

Вместе с тем многие вопросы сифилитической инфекции остаются и в начале XXI века спорными.

Сифилис как фактор эволюции человека

Исследования Т.Cockburn и Е.Hudson показали, что трепонематозы, возникнув в Африке более 2 тысяч лет назад, с миграционными волнами распространились в Европу и Азию, и дальнейшая их эволюция привела к формированию фрамбезии, эндемического и эпидемического сифилиса, а также пинты (М.В. Милич, 1987).

Согласно другой точке зрения сифилис возник в Азии, затем распространился в Европу с расширением Арабской империи. Некоторые авторы считают, что первостепенное значение в эволюции трепонематозов имеют основные этапы цивилизации белой расы в последние 500 лет (D.G. Tramier, AM. Modica, 1972). Возможно, предками бледной трепонемы были трепонемы приматов, начавшие около 5 тысяч лет назад «приспосабливаться» к человеку (В.П. Эфроимсон, 1993).

В очерке «Родословная альтруизма» (1971), а затем в более обширной публикации «Генетика этики» (1993) известный ученый-генетик В.П. Эфроимсон впервые высказал научное предположение о том, что венерические болезни, в частности сифилис и гонорея, сыграли важную роль в эволюционном развитии человека в качестве факторов формирования человеческой этики. Сама задача анализа происхождения этических эмоций и типов поведения человека, а также роли естественного отбора и генетических факторов в их становлении является очень интересной. Проводя эволюционно-генетический анализ, автор показал, что человечество с самого начала своего развития проходило жесточайший, естественный отбор на закрепление тех инстинктов и эмоций, которые мы называем альтруистическими и этическими, что этот отбор связал все человечество единым органом - совестью. В.П. Эфроимсон считал, что моногамная семья и широкий круг связанных с ее поддержанием наследственных эмоций и влечений, в частности способность к индивидуальной любви, в значительной мере складывались в результате особой формы интенсивного естественного отбора, связанного с венерическими болезнями. По мнению автора, в эпоху группового брака люди жили столь разобщенными группами, что возбудители венерических болезней почти не могли адаптироваться к человеческому организму. Только много позднее, когда численность населения Земли стала исчисляться миллионами, возбудители сифилиса и гонореи получили возможность приспособиться к человеку, и венерические болезни приобрели широкое распространение. Именно с фактором венерических болезней В.П.Эфроимсон связывал усиление своеобразного, естественного отбора «на однолюбие, на способность к супружеской верности, на все эмоции, с этой верностью связанные».

В.П. Эфроимсон считал, что венерические болезни и гонорея даже больше, чем сифилис, устраняли из человеческого генофонда наследственные факторы сексуальных излишеств. Если воспаление мочевого канала не приводило мужчину к бесплодию, то эта болезнь резко снижала плодovitость женщины и, кроме того, нередко обрекала ее на рождение слепнувших от бленнореи детей. Отсутствие эмоций моногамной любви жестоко каралось из поколения в поколение естественным отбором, ибо венерическое заболевание обрекало на полное или частичное бесплодие. Автор писал: «Если до сих пор не догадывались о том, что именно венерические болезни как фактор отбора существенно перестраивали генофонд психических свойств человека, то это связано с недоразумением: ни сифилис, ни гонорея не летальны, а то, что отбор в данном случае определяется не летальностью болезни, а ее влиянием на эффективную плодovitость, недостаточно осознавалось».

При всей оригинальности вышеуказанных рассуждений с ними трудно безоговорочно согласиться. Наиболее слабым местом в этих построениях есть определение механизма влияния венерических болезней на генофонд как фактора отбора. Автор сам указывает, что даже в период эпидемии венерические болезни не являются летальными заболеваниями. Их влияние на фертильность и эффективную плодovitость не столь выражены, чтобы играть роль мощного фактора отбора.

Любую популяцию можно рассматривать как саморегулирующуюся подсистему саморегулирующейся экосистемы (Э. Пианк, 1981). При этом численность элементов регулируется отрицательной обратной связью по контурам «рождаемость - смертность» под давлением среды обитания биогеоценоза (Ч. Ли, 1970). Человеческая популяция при этом образует особую адаптивную систему - культуру, демпфер между популяцией и остальным миром (А.Н. Белковский, П.Ю. Черновитов, 1996). Таким образом, эволюция человека проходит в виде вектора между осями X (биологическая адаптация) и Y (культурная адаптация). На ранних стадиях развития человека вектор совпадает с осью X, например, существование австралопитеков в жесточайшем, естественном отборе по генофонду (культура - слабый демпфер между социумом и средой). Даже если фактор венерических болезней в фазе биологической адаптации и играл определенную роль в становлении нравственности и этики, то, несомненно, более высока роль данного фактора в фазе культурной адаптации. Историческая эра человека длится всего лишь 5 тысяч лет. За этот короткий срок формируются элементы духовной культуры, возрастает миграционная активность (А.А. Зубов, 1997). Именно в период исторической эры формировались этические нормы поведения. И не венерические болезни (само понятие о них возникло лишь 500 лет назад), а поражение кожи гениталий стало восприниматься древними как «алая буква» - наказание за сексуальное поведение, не соответствующее стандарту, определяемому богами, жрецами, религиозными догмами, общественными нормами. И далее в обществе сформировался взгляд на венерические болезни как наказание за отклонение в сексуальном поведении. Это предубеждение оставалось и остается до сих пор одним из факторов, регулирующих сексуальное поведение и этические нормы, с ним связанные.

Вопросы эпидемиологии сифилиса

Для того чтобы понять, почему эпидемии сифилиса повторяются через 10-11 лет, нужно понять пути передачи инфекции, как очаги связаны во времени и в пространстве и, главное, почему бледная трепонема способна персистировать в человеческой популяции.

Существует огромный исторический материал, указывающий, что социальные факторы играют важную роль в распространении ИППП в их истории и эволюции. Повышенное внимание к этим факторам объяснимо, с одной стороны, тем, что они изменились за последние 10 лет в связи с социально-экономическими изменениями в России, с другой стороны, в этой области лежит очень привлекательная, но на поверку только кажущаяся перспектива поиска и обретения социальных рычагов успешной борьбы с эпидемией. Вместе с тем гипертрофированное внимание к социальным факторам как к основополагающим, во-первых, не всегда закономерно, а во-вторых, зачастую, как это ни странно, не всегда указывает реальные перспективы борьбы с эпидемиями ИППП (В.И. Прохоренков и соавт., 1998).

Анализ эпидемиологических закономерностей, определяющих распространение ИППП в России, должен настроить на более внимательное отношение к исследованиям биологических закономерностей взаимодействия возбудителей и человеческой популяции.

В появившихся в последнее время работах (G.L. Oxman, 1996; D.P. Gornett, 1998) авторы, используя математический аппарат, изучали динамику передачи инфекции при сифилисе. В нашей стране такие попытки были предприняты О.Т. Тесаловой и соавт. (1981, 1985).

Особое внимание привлекает работа D.P. Gornett и соавт. (1998), в которой авторы изучали динамику передачи сифилиса по модели, основанной на естественном течении инфекции. На наш взгляд, работы с математической моделью сифилиса требуют очень четких клинических и патогенетических понимания. В последней работе используются достаточно спорные допущения: «после заражения сифилисом больные проходили через все стадии заболевания или умирали», «после лечения индивидуумы вновь (?) попадают в класс восприимчивых лиц или, приобретая иммунитет (?), даже не подвергаются риску заражения, переходя в класс иммунных» (?), «лечение латентной инфекции увеличивает заболеваемость вторичным сифилисом, но не оказывает влияние на уровень заболеваемости ранней стадией сифилиса». Есть в работе совершенно ошибочные допущения: «...лечение латентных случаев пополняет прослойку восприимчивых лиц и вероятно, приводит к увеличению общих популяций заболеваемости, а одновременно и частоты случаев первичного и вторичного сифилиса» (!). Здесь явно математический аппарат при формализации эпидемических процессов превалировал и искажал логику патогенетических представлений.

Спорной является и мысль о том, что «иммунная структура населения» не оказывает определяющего влияние на распространение сифилиса. Под иммунной структурой населения необходимо понимать лиц, переболевших сифилисом, но по-прежнему чувствительных к повторному заражению. В силу особенностей, в частности, сифилитической инфекции, а также особенностей инфекционного иммунитета такая часть населения на самом деле не создает «иммунной прослойки», столь характерной для других эпидемий. Ошибку совершают G.L. Oxman и соавт. (1996) и D.P. Gornett (1998), которые, моделируя распространение эпидемического сифилиса, ввели поправку на иммунитет свежеинфицированных лиц, удалив эту группу из числа восприимчивой популяции.

Утверждать без сомнения об отсутствии изменения вирулентности возбудителя сифилиса в настоящее время невозможно. Можно лишь констатировать, что в этом направлении практически нет работ, что связано в первую очередь со сложными технологиями исследований. Вместе с тем изменения вирулентности в популяции той же бледной трепонемы, несомненно, происходят со временем как в пределах одного человеческого организма, так и в пределах эпидемической цепочки или «эпидемического резерва» целого региона. Без этого не были бы зарегистрированы циклические изменения заболеваемости. Ведь не секрет, что наложение «графиков» периодических подъемов заболеваемости сифилисом на «графики» изменений общественной жизни в России не всегда совпадают. Эпидемические подъемы заболеваемости сифилисом в 20-, 40-, 70-, 90-е годы происходили в совершенно разных социально-экономических условиях. И во все эти периоды существовали такие социальные явления, как проституция, гомосексуализм, наркомания. Значит, причину циклических подъемов заболеваемости сифилисом нужно искать не столько в гелиомагнитных влияниях, сколько в биологических законах взаимодействия популяции бледной трепонемы и популяции человека. И, по всей видимости, динамика саморегуляции эпидемического процесса при сифилисе связана как раз с изменениями вирулентности бледных трепонем.

Полная последовательность генома *T. pallidum* в настоящее время определена и составляет 1 138 006 пар оснований, содержащих 1041 предсказанных ранее последовательностей азотистых оснований, кодирующих белки. Анализ генома выявил некоторое число потенциальных факторов вирулентности, включая семейство 12 белков, родственных Msp белку *T. dentikola*, а также некоторые гемолизины, и другие классы белков, представляющие значительный интерес (Е.М. Walker и соавт., 1995; G.N. Weinstock и соавт., 1998). Особенности генома определяют некоторые метаболические свойства бледной трепонемы. Участки репликации ДНК, транскрипции, трансляции и репарации сохранены, но катаболическая и биосинтетическая активность микроорганизма снижена до минимума. Количество определяемых белков-транспортёров незначительно; не была найдена фосфофенолпируватфосфотрансфераза карбогидратных транспортёров. Потенциальные факторы вирулентности включают в себя семейство 12 мембранных белков и несколько гемолизinov. Сравнение последовательности генома *T. pallidum* с геномом другой патогенной спирохеты, *Borrelia burgdorferi*, возбудителя болезни Лайма, выявило уникальные и общие гены, и составляет основу значительного разнообразия генетического материала среди патогенных спирохет (СМ. Fraser и соавт., 1998).

Sheila Lucehart, более 20 лет изучающая геном бледной трепонемы, считает наиболее выдающейся чертой генома наличие нескольких неожиданно повторяющихся участков, отвечающих за белки оболочки микроорганизма. Этих белков 12, они отвечают за взаимодействие с иммунной системой организма. То, что бледная трепонема как бы «ускользает» от иммунной системы, связано с вариабельностью этих поверхностных белков, что, в свою очередь, зависит от вариабельности генов, кодирующих эти белки. Этот феномен способствует сохранению бледной трепонемы в организме, в том числе при скрытой инфекции. Это же свойство белков оболочек спирохеты препятствует созданию вакцины против сифилиса (Е. Pennesi, 1998).

Академиком В.Д. Беляковым в 70-е годы описаны законы саморегуляции паразитарных систем. Он установил, что в самой эпидемии в силу гетерогенности возбудителя (по вирулентности и антигенности) и гетерогенности человеческой популяции (по восприимчивости) заложен механизм ее саморегуляции и «самотушения». Причем пассивирование микроорганизма через восприимчивые особи человеческой популяции приводит к нарастанию вирулентности, пассивирование через иммунные человеческие особи - к появлению маловирулентных форм (В.Д. Беляков и соавт., 1987).

Для понимания вопросов саморегуляции в системе «человеческая популяция - бледная трепонема» одним из основных является вопрос о скрытом сифилисе. Как показывает анализ эпидемиологической ситуации в Восточной Сибири, включая в том числе республики Бурятия, Тыва и Хакасия, с 1991 по 1997 год, по мере роста эпидемического процесса отмечается абсолютное и относительное увеличение числа больных скрытым сифилисом (от 10,5% в 1995 г. до 20,2% от всех форм сифилиса в 1999 г.).

В эпидемических очагах наибольшее количество больных скрытым сифилисом регистрировалось среди лиц, имевших половые контакты с больными вторичным свежим и вторичным рецидивным сифилисом. Вместе с тем установлено, что относительное число больных скрытым сифилисом среди всех других клинических форм являлось наибольшим среди лиц, имевших половые контакты с больными скрытыми формами сифилиса (17,25%). Таким образом, в эпидемических очагах со временем закономерно накапливаются скрытые формы сифилиса (В.И. Прохоренков и соавт., 1998).

Предварительные результаты изучения социально-гигиенических, эпидемиологических, конституциональных, иммунологических аспектов в группе больных скрытым сифилисом свидетельствуют о кластерном распределении данных признаков в изучаемой группе. По-видимому это связано с патогенетической разнородностью самого диагноза «скрытый сифилис», ибо диагноз этот «технологически» уязвим и зависит от уровня примененных диагностических технологий.

Дальнейшие перспективы в изучении скрытого сифилиса мы связываем, с одной стороны, с внедрением полимеразной цепной реакции, особенно ее полуколичественного метода, позволяющего выявить группы с

различной «микробной насыщенностью», с другой стороны, с применением новых диагностических технологий, дающих возможность диагностировать на ранних этапах поражения нервной системы и внутренних органов. Достаточно отметить, что 46,6% больных нейросифилисом были выявлены на фоне скрытого и неведомого сифилиса (В.И. Прохоренков и соавт., 1999).

При сифилитической инфекции, по-видимому, главную роль играет изменение вирулентности бледной трепонемы в динамике в течение 1-1,5 года заболевания. Наблюдения последнего времени показывают, что формирование скрытого сифилиса происходит как бы на индивидуальном уровне (у части больных в течение 6-12 мес. после инфицирования). Накопление скрытых форм сифилиса происходит также в конце эпидемической цепочки, развернутой во времени до 1,5-2 лет; аналогичный процесс накопления скрытых форм сифилиса наблюдается и в изолированных регионах, и в целом по стране. По-видимому, это и есть главная закономерность, связанная с ослаблением вирулентности бледной трепонемы, приводящая, в конце концов, к затуханию эпидемии и формированию «ядерных групп», в которых бледная трепонема десятилетиями находится в межэпидемическом периоде.

Предстоит изучить, какую роль в этих «ядерных группах» играют больные не только скрытым сифилисом в его классическом понимании, но и так называемым вассерман-негативным сифилисом. Возможно, огромную роль в таких «ядерных группах» играют больные, не имеющие положительных серологических реакций. Гипотеза о «ядерных группах» (М.Е. St. Louis, 1996) в условиях России практически не изучена, но в каждой стране эти группы имеют свой географический, этнический и культурный ареал, важно установить закономерности циркуляции трепонемы внутри этой группы и механизмы выхода ее в микропопуляцию.

Совпадают ли «ядерные группы» с такими социальными группами, как проститутки, гомосексуалисты, наркоманы? Возможно. Хотя более вероятно, что эти социальные группы риска являются «микрогруппами-активаторами», через которые бледная трепонема в начале эпидемии выходит в «большую» человеческую популяцию. Ведь данные группы отличаются прежде всего промискуитетом и большим количеством половых партнеров (В.И. Прохоренков и соавт., 1998).

Несомненно представляет собой интерес дальнейшее изучение причин и механизмов клинического полиморфизма сифилитической инфекции, имеющей два полюса проявления - гиперманифестные формы (злокачественный сифилис, пустулезные сифилиды) и скрытые (латентные) варианты течения (В.И. Прохоренков и соавт., 1999).

Результаты изучения патогенеза злокачественного (пустулезного) сифилиса позволяют выделить группу конституциональных (генетических), иммунологических и морфологических признаков, определяющих формирование данной формы сифилитической инфекции. Популяционный анализ показал, что течение сифилиса зависит от генетических факторов, о чем свидетельствовало распределение HLA антигенов у больных (Э.Г. Ким, 1992). Исследование Т- и В-клеточного звена иммунитета при сифилисе дают порой разноречивые результаты. Вместе с тем все авторы отмечают некоторый дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета при активизации гуморального (В-клеточного) иммунитета. Если расположить группы обследованных нами больных по схеме: скрытый сифилис - вторичный сифилис, вторичный сифилис с пустулезными сифилидами - прослеживается явно однонаправленная тенденция к большому угнетению Т-клеточного звена иммунитета (особенно у больных гиперманифестными формами) с одновременным усилением реакций гуморального и фагоцитарного звена. Это сказывается увеличением уровня В-лимфоцитов ($0,47 \pm 0,12$, в контрольной группе - $7,1 \pm 0,6$, $P < 0,01$). Одновременно отмечается разнонаправленное реагирование ПМЯЛ на специфический трепонемный антиген (при скрытом сифилисе он минимален, при вторичном с пустулезными высыпаниями - максимален). Исследования воспалительной реакции также указывает, что при нарастании деструктивных проявлений (по схеме папула - импетигозный элемент - эктима) при общем возрастании объема клеточного инфильтрата в нем прогрессивно уменьшается количество лимфоцитов, плазматиков и клеток Лангерганса, резко увеличивается число клеток гранулоцитарно-фагоцитарного ряда (от $8,4 \pm 0,4\%$ при сифилитической папуле до $31,5 \pm 3,2\%$ при эктиме, $P < 0,01$).

Таким образом, у лиц с угнетением Т-клеточного звена иммунитета (это может быть обусловлено как самой бледной трепонемой, так и вторичным поражением при алкоголизме, наркомании, сопутствующих заболеваниях или генетически обусловленной предрасположенности), фагоцитарное звено, филогенетически более древнее и устойчивое, превалируя в схеме патогенетических реакций на бледную трепонему определяет особенности течения сифилитической инфекции, в частности гиперманифестацию (В.И. Прохоренков и соавт., 2000). Углубленное исследование изменений иммунитета у больных сифилисом позволит прогнозировать тип течения инфекции и оптимизировать лечение больных.

Думается, если XX век был веком, ознаменовавшимся разработкой пенициллинотерапии сифилиса, то наступающий век будет веком иммунопрофилактики сифилиса и других ИППП.