МОРДОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

**ИМЕНИ Н.П. ОГАРЕВА**

РЕЦЕНЗИЯ

НА ДИПЛОМНУЮ РАБОТУ

“**ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ РАННИМИ ФОРМАМИ ПРИОБРЕТЕННОГО СИФИЛИСА**”

Выпускницы медицинского факультета

Михалевской Елены Андреевны

по специальности “Лечебное дело” 0401

**Руководитель дипломной работы:** доцент курса кожных и венерических болезней, к.м.н. А.А. Бахмистерова.

**Объем дипломной работы:** 53 страницы, 9 таблиц, 10 рисунков. Состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, списка использованных источников.

**Актуальность разрабатываемой темы.** Сифилис – это хроническое инфекционное заболевание, протекающее по типу специфического воспаления системного характера. Развитие сифилитической инфекции и успешность специфической терапии зависят от качества противоинфекционной защиты. Увеличение случаев раннего висцеросифилиса, рост числа больных с большой давностью заболевания и скрытым его течением, неудачи в лечении косвенно свидетельствуют об иммунологической недостаточности у больных сифилисом, что требует изучения с целью оптимизации терапии.

**Научная новизна исследований.** Проведено исследование иммунного статуса у больных ранними формами приобретенного сифилиса в тестах I и II уровней до и после пенициллинотерапии.

**Цель и задачи исследований.** Изучение состояния неспецифической резистентности, клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных ранними формами приобретенного сифилиса до и после пенициллинотерапии.

**Анализ методики исследований.** Автором использованы современные методы исследования показателей иммунитета. Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерной программы Medstat-2.

**Оценка и анализ результатов исследований.** Автором сделаны выводы о том, что развитие сифилитической инфекции сопровождается иммунологическими изменениями, максимально выраженными при манифестных формах и минимально – при скрытом ее течении; развивается дисбаланс в Т-системе иммунитета, что выражается в снижении общего количества Т-лф, Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса и повышении количества Т-супрессоров; снижается количество B-лф при одновременном повышении их функциональной активности, что выражается в гиперпродукции Ig A, M, G; повышается фагоцитарная активность нейтрофилов и снижается уровень комплемента, что максимально выражено в начале сифилитического процесса и в меньшей степени – по мере увеличения давности заболевания; после пенициллинотерапии основные патогенетически значимые отклонения в иммунном статусе сохраняются; при всех формах сифилиса целесообразно применение иммуномодулирующих средств.

**Практическая ценность полученных результатов.** Работа имеет важное научно-практическое значение, результаты рекомендуются к внедрению в клиническую практику.

**Заключение о степени соответствия выполненной работы дипломному заданию и требованиям, предъявляемым к дипломным сочинениям.** Работаполностью соответствует дипломному заданию, цель достигнута. Дипломная работа по своему оформлению и полученным результатам соответствует требованиям, предъявляемым к дипломным работам и может быть допущена к публичной защите.

**Мнение рецензента о возможности представления дипломной работы на конкурс.** Работа может быть представлена на внутривузовский и Всероссийский конкурс студенческих научных работ.

**Заключение о подготовленности выпускника самостоятельно решать научные, технологические, экономические и производственные задачи и присвоение ему квалификации.** Выпускница Михалевская Е.А. подготовлена самостоятельно решать научные и практические задачи и достойна присвоения квалификации “Врача общей практики”.

**Рецензент:**

зав. кафедрой иммунологии, микробиологии и

вирусологии, к.м.н., доцент Новикова Л.В.

«\_\_\_\_» июня 2001г.

**МОРДОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**ИМЕНИ Н.П. ОГАРЕВА**

МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

КАФЕДРА ПРОПЕДЕВТИКИ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ С КУРСОМ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

**“УТВЕРЖДАЮ”**

Зав.курсом, к.м.н.

\_\_\_\_ О.В. Дикова

**ЗАДАНИЕ НА ДИПЛОМНУЮ РАБОТУ**

Студентке 625 группы Михалевской Е.А.

Тема: “Особенности иммунного статуса у больных ранними формами приобретенного сифилиса” утверждена приказом по Мордовскому государственному университету № 3640 - с от 11. 10. 2000.

Срок предоставления работы к защите: «\_\_\_» июня 2001г.

Исходные данные: больные с ранним приобретенным сифилисом.

Содержание дипломной работы:

1. Литературный обзор содержит 71 отечественных и 27 зарубежных источников литературы.

2. Методы исследования:

Клинический

Иммунологический

Расчетно-графическая часть: 10 рисунков, 9 таблиц.

Руководитель работы: доцент курса, к.м.н. \_\_\_\_\_\_\_\_А.А. Бахмистерова

Задание к исполнению приняла

студентка 625 группы \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Е.А. Михалевская

**РЕФЕРАТ**

**Дипломная работа содержит:** 53 страницы, 9 таблиц, 10 рисунков, 98 использованных источников.

**Перечень ключевых слов:** сифилис, иммунитет, патогенез, венерология.

**Цель работы:** Изучение особенностей иммунного статуса у больных ранними формами приобретенного сифилиса до и после пенициллинотерапии.

**Объект исследования:** больные с ранними формами приобретенного сифилиса.

**Методики исследования:**

Иммунологические методы исследования с определением:

1. Общего количества лейкоцитов и форменных элементов крови методом подсчета в камере Горяева

2. Количества Т- и В-лимфоцитов методом Е- и М- розеткообразования

3. Количества Т- хелперов, Т- супрессоров в теофиллиновом тесте

4. Уровня Ig M, G, A методом радиальной иммуно-диффузии по Mancini

5. Фагоцитарной активности нейтрофилов с помощью частиц латекса

6. ЦИК методом осаждения

Общей комплементарной активности микрометодом по Л.В. Вавиловой

Клиническое наблюдение.

**Полученные результаты.** 1. Развитие сифилитической инфекции сопровождается иммунными нарушениями (снижением общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса, повышением Т-супрессоров; снижением количества В-лимфоцитов на фоне их функциональной гиперактивности, что выражается в гиперпродукции Ig M, G, A; повышением фагоцитарной активности нейтрофилов, снижением уровня комплемента), которые максимально выражены при манифестных формах и минимально – при скрытом ее течении.

2. После специфической терапии основные патогенетически значимые отклонения в иммунном статусе сохраняются.

**Область применения:** венерология.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

В-лф – В-лимфоциты

ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа

ГНТ – гиперчувствительность немедленного типа

ЗППП – заболевания, передаваемые половым путем

ИЛ 1 – интерлейкин 1

ИЛ 2 – интерлейкин 2

КСР – комплекс серологических реакций

РАЛ – реакция агломерации лейкоцитов

РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов

РИБТ – реакция иммобилизации бледных трепонем

РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов

Т-лф – Т-лимфоциты

Т-с – Т-супрессоры

Т-х – Т-хелперы

ФА – фагоцитарная активность

ФГА – фитогемагглютиннин

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЦЭЛ – цитотоксический эффект лимфоцитов

Ig A – иммуноглобулины А

Ig G – иммуноглобулины G

Ig M – иммуноглобулины M

L I s/n – сифилис первичный серонегативный

L I s/p – сифилис первичный серопозитивный

L II rec – сифилис вторичный ранний

L II rd – сифилис вторичный рецидивный

L lat – сифилис ранний скрытый

RW – реакция Вассермана

**СОДЕРЖАНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие сведения о патогенезе сифилитической инфекции

1.2. Иммунологические аспекты сифилитической инфекции

1.2.1. Факторы неспецифической резистентности при сифилисе

1.2.2. Клеточное звено иммунитета при сифилисе

1.2.3. Гуморальное звено иммунитета при сифилисе

1.2.4. Иммунологические механизмы серорезистентности при сифилисе

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

2.2. Методы исследования

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика больных сифилисом

3.2. Факторы неспецифической резистентности у больных сифилисом до и после специфической терапии

3.3. Клеточное звено иммунитета у больных сифилисом до и после специфической терапии

3.4. Гуморальное звено иммунитета у больных сифилисом до и после специфической терапии

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

ВЫВОДЫ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

**ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время заболевания, передаваемые половым путем, являются самыми распространенными в мире среди всех инфекционных болезней (Родионов А.Н., 1997; Бычко-Токовой И.С. и соавт., 1998; Калмыкова Т.Д., 1998; Аковбян В.А., 1999). Из всех “классических” венерических болезней сифилис наиболее грозная инфекция. В последние годы заболеваемость сифилисом как в России, так и за рубежом, значительно повысилась (Скрипкин Ю.К. и соавт., 1985; Борисенко К.К. и соавт., 1989; Калмыкова Т.Д., 1998; Лосева В.Л. и соавт., 1999). Социальная значимость заболевания определяется не только его высокой распространенностью, но и тяжестью последствий для человека, опасностью для общества, влиянием на потомство. Факторами, способствующими ухудшению эпидемиологической ситуации, по данным литературы (Шапошников О.К., 1991; Родионов А.Н., 1997; Бычко-Токовой И.С. и соавт., 1998; Базиков И.А. и соавт., 1999; Карапетян А.Ф., 1999; Лосева В.Л. и соавт., 1999; Кубанова А.А. и соавт., 2000; Rathore A.S. et al., 1998; Ebrahim Shahul H. et al., 1999), являются социально-экономические потрясения, миграция населения, проституция, рост употребления алкоголя и наркотиков, в том числе и подростками, ранние беспорядочные сексуальные связи, неправомерная выдача лицензий по венерологии, широкое распространение услуг частнопрактикующих врачей, негосударственных учреждений и самолечения.

В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению количества скрытых форм сифилиса (Прохоренков В.И. и соавт., 2000; Haustein U.F. et al., 1993), уменьшению частоты случаев первичного сифилиса и увеличению частоты вторичного (Писклакова Т.П. и соавт., 1998; Юцковский А.Д. и соавт., 2000) и врожденного (Michel E. Et al., 1998; Wasserheit Judith N., 1998); рост заболеваемости среди детей (Калмыкова Т.Д., 1998; Rarthore A.S. et al., 1998); развитие ранних нейро- и висцеропоражений (Соловых Н.Н. и соавт., 1998), почвой для которых является несовершенная противоинфекционная защита.

В связи с этим в последние годы все больше внимания уделяется изучению состояния иммунитета при сифилитической инфекции. Ведь патогенез сифилиса представлен противоборством двух глобальных процессов, происходящих в организме на присутствие возбудителя: развитием инфекционной аллергии и противоинфекционной защиты, что, в целом, является продуктом деятельности иммунитета. При проведении многочисленных исследований было установлено, что при сифилитической инфекции в иммунной системе происходят значительные отклонения, хотя данные отдельных авторов разнятся. В связи с этим не совсем понятно, почему в инструкции по лечению сифилиса вопрос о неспецифической иммунотерапии оставлен без внимания. Хотя в последние годы большинство исследователей в различных областях медицины сошлись во мнении, что оптимальнее подхода к лечению многих хронических заболеваний, в том числе и сифилиса, чем “придумала” природа, разработать невозможно. Таким образом, даже теоретически фармакотерапия сифилиса не должна сводиться только лишь к этиотропной терапии, но для разработки патогенетического подхода необходимо знание самого патогенеза, а в данном случае иммуногенеза.

**Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**1.1. Общие сведения о патогенезе сифилитической инфекции**

Сифилис – это хроническое инфекционное заболевание, поражающее все органы и ткани организма человека, продолжающееся без лечения многие годы и способное передаваться потомству.

Сифилитическая инфекция ровесница человечества. Возраст самого раннего из дошедших до нас описаний этой болезни превышает 6500 лет. Историю сифилиса можно условно разделить на два периода. Первый, длившийся до начала XX века, характеризуется изучением клинических особенностей сифилиса попытками определить его место среди других инфекционных заболеваний. Второй период (современный) изучения сифилиса связан с достижениями биологии и медицины XIX-XX вв. (Родионов А.Н., 1997). В 1903 г. И.И. Мечников и Roux произвели успешное заражение сифилисом шимпанзе и тем самым положили начало экспериментальному изучению сифилиса. В 1905 г. ученик Коха микробиолог Schaudin и клиницист Hoffman открыли возбудителя сифилиса – бледную трепонему. В 1906 г. Bartarelli установил возможность заражения сифилисом кроликов в переднюю камеру глаза, а в 1907 г. – в яичко и мошонку. В это же время начинает успешно развиваться серологическая диагностика сифилиса. В 1906 г. Вассерман, Нейссер и Брук использовали для этих целей реакцию связывания комплемента (RW), затем был предложен ряд осадочных реакций. Получение культуральной авирулентной бледной трепонемы позволило Нельсону и Мейеру в 1949 г. разработать принципиально новую наиболее специфичную серологи-ческую реакцию для диагностики сифилиса - РИБТ. Дальнейшее развитие иммунологии позволит совершенствовать и разрабатывать новые серологические реакции, а также уточнять некоторые аспекты патогенеза болезни.

Возбудитель сифилиса – Treponema pallidum относится к порядку Spirochaetales, семейству Spirochaetaeceae, роду Treponema. В настоящее время хорошо изучено ее ультраструктурное строение. Известно, что под влиянием сыворотки больных сифилисом, антибиотиков, противосифилитических препаратов она способна образовывать цисты и L-формы. Это обеспечивает устойчивость возбудителя к неблагоприятным воздействиям окружающей среды (антибиотики и антитрепонемные антитела) и является одной из причин скрытого длительного течения заболевания, возможной причиной рецидива и устойчивости к лекарственным препаратам. Особенностью цист является их способность сохранять антигенные свойства, что выявляется положительными серологическими реакциями. Количество инцистированных форм бледных трепонем резко увеличивается по мере давности заболевания, достигая максимума при вторичном рецидивном сифилисе (Родионов А.Н., 1997). L – формы обладают высокой репродуктивной способностью и сохраняют способность реверсироваться в обычные спиралевидные трепонемы. Они чрезвычайно устойчивы к воздействию антибиотиков, не обладают антигенными свойствами или они слабо выражены, в связи с чем КСР не развиваются. Их существование может определять серорезистентность у больных после лечения, серорецидив или серофиксированность (Шапошников О.К., 1991; Роди-онов А.Н., 1997; Бычко-Токовой и соавт., 1998). Важно отметить также существование фильтрующихся форм Tr. pallidum, которые не выявляются лабораторно, но обладают не меньшей вирулентностью, чем спиралевидные спирохеты (Бычко-Токовой И.С. и соавт., 1998). Известно, что Tr. pallidum имеют сложный антигенный состав, причем основная часть антигенов локализуется в клеточной стенке (Скрипкин Ю.К. и соавт., 1985; Родионов А.Н., 1997; Бычко-Токовой И.С. и соавт., 1998). Наиболее изученными из них являются: протеиновые, липидные и антигены полисахаридной природы.

Сифилитическая инфекция отличается крайне своеобразным течением, характеризующимся двумя особенностями:

1- волнообразная смена активных её проявлений периодами скрытой, латентной инфекции. Это обусловлено развитием инфекционной аллергии, сенсибилизацией организма больного к возбудителю, что и определяет клинику болезни. К моменту перехода заболевания в скрытый период в организме больного развивается своеобразное иммунобиологическое состояние, не обеспечивающее полной гибели возбудителя, но вызывающее своеобразную устойчивость по отношению к нему, хотя известны случаи, когда иммунная реактивность достигала такой силы и качества, что происходило самоизлечение сифилиса (Шапошников О.К., 1991; Родионов А.Н., 1997; Прохоренков и соавт., 2000).

2- постепенное и последовательное изменение в клиническом и патологоанатомическом отношении характера поражений органов и тканей, вызываемых бледной трепонемой, принимающих по мере удаления от начала заболевания всё более выраженный и тяжелый характер. Таким образом, в организме больного уже в начале болезни, когда ещё нет какой-либо клинической симптоматики, под влиянием антигенных свойств возбудителя реактивность организма подвергается глубоким изменениям. Это проявляется, с одной стороны, повышением его противоинфекционной защиты (специфический иммунный ответ), а с другой стороны, изменением чувствительности тканей к бледной трепонеме (инфекционная аллергия). Эти два биологических феномена следует рассматривать как две стороны одного и того же биологического процесса – изменения реактивности организма под влиянием сифилитической инфекции (Шапошников О.К., 1991; Родионов А.Н., 1997; Бычко-Токовой И.С. и соавт., 1998; Родин Ю.А., Родин А.Ю., 2000). Обладая причинной связью, они имеют различное, то параллельное, то противоборствующее развитие, обуславливающее богатую и разнообразную гамму клинических, физиологических и патоморфологических изменений, то есть эволюцию сифилитической инфекции. Это предполагает различные варианты клинического течения и исхода сифилитического процесса (Шапошников О.К., 1991; Родионов А.Н., 1997).

**1.2. Иммунологические аспекты сифилитической инфекции**

В настоящее время считается, что истинный иммунитет при сифилисе отсутствует, и, следовательно, у человека естественной невосприимчивости к сифилису нет (Родионов А.К., 1997; Бычко-Токовой И.С. и соавт., 1998). Однако, полагают, что этот вопрос нельзя считать окончательно решенным, особенно в связи с проблемой не заражения некоторых людей сифилисом в тех случаях, когда оно, казалось бы, неизбежно должно было произойти. Не исключается, что дальнейшие исследования позволят доказать, что существуют люди с генетически обусловленной устойчивостью к заражению сифилисом. Например, М.В. Милич (1987), проанализировав большое число эпидемиологических, клинических и экспериментальных данных, пришел к выводу, что до 60 % людей проявляет природную невосприимчивость к сифилису, о чём свидетельствуют неодинаковые клинические проявления болезни у разных людей (мозаичность проявлений). Дифференциальную восприимчивость людей он связывает с неодинаковым иммунобиологическим состоянием их организмов, что может быть обусловлено наследственными особенностями макромолекулярного строения соответствующих структур (Милич М.В., 1987).

Механизм иммунитета при сифилисе окончательно не установлен, однако имеются достаточно убедительные данные о том, что в этом процессе участвуют все звенья иммунной системы.

**1.2.1. Факторы неспецифической резистентности при сифилисе**

Многочисленными исследователями (Буданова Н.П., Сазонова Л.В.,1979; Овчинников Н.М.,1981) показано, что при заразных формах сифилиса происходит снижение показателей неспецифической резистентности, о чём, в частности свидетельствует снижение общей иммунологической реактивности, фагоцитарной реакции нейтрофилов, уровня комплемента, лизоцима и др. факторов. Г.Э. Шинский и др. исследователи отмечают тенденцию этих показателей к увеличению и достижению физиологической нормы у больных скрытым сифилисом.

Важнейшим фактором системы иммунитета является фагоцитоз, который в последнее время вновь привлекает всё больше внимание. Мысль о возможном фагоцитозе бледных трепонем форменными элементами крови впервые высказал Дж. Эрман (Капкаев Р.А. и соавт., 1988). Известно, что успех борьбы организма с микробной клеткой обеспечивает лишь фагоцитоз в завершенном виде. При сифилитической же инфекции этот процесс носит в основном незавершенный характер (Овчинников Н.М., 1981; Капкаев Р.А. и соавт., 1988; Родионов А.Н., 1997), то есть имеет место эндоцитобиоз. Следует отметить, что фагоцитоз бледных трепонем осуществляется не только макрофагами и нейтрофильними лейкоцитами, но и другими клетками (фибробластами, лимфоцитами, плазматическими, эндотелиальными и шванновскими клетками, перицитами нервных волоко (Родионов А.Н., 1997; Мавров Г.И., 1999; Родин Ю.А., Родин А.Ю., 2000; Musher D.M., 1976). После гибели фагоцита бледные трепонемы высвобождаются вместе с мембраной фагосомы и остаются малодоступными для действия лекарственных средств. Показано, что при пенициллинотерапии наблюдается резкая активация профессиональных макрофагов в первые три часа лечения, а внутриклеточное переваривание трепонем нарастает в течение первых суток (Овчинников М.Н., 1981).

Фагоцитоз плазматическими клетками. Именно с длительным нахождением трепонем внутри клеток связывают формирование стойких серологических реакций при серорезистентном сифилисе. При этом бледная трепонема может находиться в цистернах эндоплазматического ретикулума в обычных фагосомах, либо быть изолирована многослойным мембранным покрытием. В результате внутриклеточного размножения возбудителя могут формироваться многотрепонемные фагосомы, что чаще встречается при вторичном рецидивном сифилисе (Овчинников М.Н., 1981).

Одной из негативных сторон является фагоцитоз трепонем лимфоцитами. Наличие у них миграционного цикла свидетельствует о диссеминации возбудителя в отдалённую лимфоидную ткань и длительном сохранении его в организме (Овчинников М.Н., 1981; Радионов А.Н., 1997).

При иммунологическом исследовании было выявлено повышение фагоцитарной активности нейтрофилов при первичном серопозитивном, вторичном, скрытом раннем сифилисе и при серорезистентности (Соколовский Е.В. и соавт., 1996). В других исследованиях выявили снижение данного показателя у больных ранними формами сифилиса, особенно при патологических изменениях в спинномозговой жидкости (Бурдак В.Н. и соавт., 1989). Было показано, что фагоцитарный индекс и фагоцитарное число при скрытом позднем сифилисе выше, чем при скрытом раннем, что может быть использовано для дифференциальной диагностики этих форм заболевания (Буданова Н.П., 1979). У больных со всеми формами сифилиса под влиянием интенсивной терапии количество лейкоцитов, способных к фагоцитозу возрастает, но способность фагоцитов к захвату микроорганизмов падает. Это можно объяснить тем, что массивные дозы пенициллина и висмутовые препараты подавляют способность лейкоцитов к фагоцитозу. В ответ на это в ретикулоэндотелиальной системе происходит усиление созревания и формирования новых фагоцитов, что проявляется некоторым увеличением фагоцитарного числа (Антоньев А.А., 1977). Известно, что усиление поглощения кислорода при фагоцитозе сопровождается образованием свободных радикалов и формирует аппарат кислородозависимой биоцидности. Как показали исследования, возбуждённое состояние покоящихся нейтрофилов наиболее выражено у больных первичным серопозитивным и вторичным свежим сифилисом. Об этом свидетельствует усиление спонтанной хемилюминисценции. А исследование стимулированной хемилюминисценции доказывает наличие достаточного функционального потенциала фагоцитирующих нейтрофилов периферической крови (Цераиди Н.Ф., 1986).

Содержание сывороточного комплемента при первичном серонегативном и серопозитивном сифилисе не отличается от такового у здоровых, а при вторичном и скрытом раннем сифилисе снижается (Есенин А.А., 1983). В ходе комплексного лечения (пенициллин в соответствующей курсовой дозе, препараты висмута, пирогенал и др.) у больных различными формами сифилиса отмечено нарастание активности комплемента в сыворотке крови (Есенин А.А., 1983). По другим данным (Соколовский Е.В. и соавт., 1996), при первичном серопозитивном, вторичном рецидивном, скрытом раннем сифилисе и при серорезистентности содержание комплемента повышается. Наиболее низкий уровень комплемента в сыворотке крови отмечен у больных вторичным свежим сифилисом. На фоне лечения выявлено снижение показателя при вторичном свежем сифилисе и повышение его при вторичном рецидивном (Соколовский Е.В. и соавт., 1996). Как известно, при вторичном свежем сифилисе освобождается большое количество продуктов распада бледных трепонем в ходе активной элиминации инфекционного агента. Вероятно, потреблением комплемента при этом и объясняется его наиболее низкий уровень на данной стадии заболевания. Хотя нельзя исключить, что это может быть и из-за низкой секреторной активности макрофагов (Paul W.E., 1984). В других исследованиях было установлено, что данный показатель существенно снижен на всех стадиях сифилиса, а на фоне только пенициллинотерапии он снижается ещё больше (Главинская Т.А. и соавт., 1987).

У всех больных, независимо от формы сифилиса, до лечения выявляется повышенная активность лизоцима. При первичном серонегативном, серопозитивном и вторичном свежем сифилисе концентрация лизоцима оказывается выше, чем при вторичном рецидивном и раннем скрытом сифилисе (Есенин А.А., 1983). По данным других авторов этот показатель у больных со всеми формами сифилиса существенно снижен (Главинская Т.А. и соавт., 1987). После курса специфической терапии содержание сывороточного лизоцима снижается, но остается выше по сравнению со здоровыми людьми, и разницы в его содержании у больных с различными формами сифилиса не отмечается (Есенин А.А., 1983; Главинская Т.А. и соавт., 1987).

Значительные нарушения при сифилитической инфекции выявлены в интерфероновом статусе. При сохраненной способности лейкоцитов продуцировать альфа-интерферон, уровень его продукции у больных снижен более чем в 2 раза, а уровень гама-интерферона – в 4,2 раза по сравнению со здоровыми (Некрасова Л.В., 2000). Одним из показателей активности воспалительного процесса у больных ранними формами сифилиса можно назвать повышение уровня сывороточного интерферона, который у здоровых лиц обнаруживается лишь в следовых количествах (Некрасова Л.В., 2000). Учитывая вышесказанное, было предложено использовать наряду с антибиотикотерапией низкомолекулярный индуктор интерферона – амиксин, после чего отмечена нормализация показателей гуморального и клеточного иммунитета (Некрасова Л.В., 2000).

До начала лечения у больных сифилисом было отмечено значительное снижение бактерицидной активности сыворотки крови по сравнению со здоровыми. Наиболее низким этот показатель был выявлен при первичном и вторичном свежем сифилисе. В ходе лечения (пенициллинотерапия) наблюдалось дальнейшее значительное снижение бактерицидной активности сыворотки крови, при этом разницы в показателях у больных с различными формами сифилиса после завершения первого курса лечения не наблюдалось (Есенин А.А., 1983; Главинская Т.А. и соавт., 1987). По мнению Т.В. Васильева и соавт. (1979), более высокий уровень наблюдался у больных поздним скрытым сифилисом по сравнению с больными ранним скрытым сифилисом, позволяет использовать этот показатель в качестве дополнительного теста дифференциальной диагностики этих форм заболевания.

Из всех бактерицидных систем нейтрофилов самыми активными и универсальными по механизму бактерицидного действия признаны неферментные катионные белки, имеющие генетическое родство с ядерными гистонами. В основе их антибактериального действия лежит способность разрушать структуру клетки микроорганизма. Они оказывают неспецифическое действие и к ним не возникает устойчивости микроорганизмов. Катионные белки оказывают своё действие не только внутри клетки, но и внеклеточно. У больных с активными проявлениями первичного серопозитивного, и вторичного сифилиса, по сравнению со здоровыми, количество нейтрофилов, содержащих катионные белки, повышено. С увеличением срока болезни возрастает и количество этих клеток. Комплексное лечение сифилиса препаратами пенициллина по перманентным методам в сочетании с неспецифическими средствами (метилурацил, пирогенал) приводит к снижению и нормализации показателей катионных белков (Лаврик А.У., 1982). Совокупность полученных данных свидетельствует о неодинаковой напряженности факторов неспецифической резистентности при различных формах сифилиса. Наиболее выраженные изменения наблюдаются при заразных формах, тогда как переход заболевания в скрытое состояние сопровождается нормализацией показателей. В связи с этим целесообразно рекомендовать уже с первого курса терапии, независимо от стадии заболевания, сочетание противосифилитических средств с методами неспецифической терапии, о чем говорил Жан Альфред Фурнье ещё в 1899 году (Студницин А.А., Рукавишникова В.М., 1982). Так же следует отметить, что общеукрепляющая терапия была необязательной частью общей терапии в прежней инструкции по лечению сифилиса от 1993 г. (сводилась к применению витаминов, метилурацила, пирогенала) и совсем не упоминается в новой. С целью иммунокоррекции при сифилисе рекомендуется применение целого ряда препаратов (Ломоносов К.М., 1998; Завьялов А.И. и соавт.).

**1.2.2. Клеточное звено иммунитета при сифилисе**

Известно, что повышение продукции ИЛ 1 клетками моноцитарного ряда развивается в ответ на их стимуляцию антигенами микроорганизмов и является пусковым фактором активации иммунной системы организма. В отдельных работах было показано, что по мере развития иммунного ответа при сифилисе выработка ИЛ 1 подавляется метаболитами арахидоновой кислоты по механизму обратной связи (Tomai M.A., Fitzegald T.J., 1991). Кроме того, подавление выработки ИЛ 1 может осуществляться многими цитокинами (Paul W.E., 1984). Экспериментально было установлено, что введение бледных трепонем в организм кролика вызывает развитие повышенной продукции ИЛ 1 в течение 24 часов, затем уровень синтеза монокина начинает подавляться вырабатывающимися простогландинами (Fitzgerald T.J. et al., 1991). Но у пациентов с различными формами раннего приобретённого сифилиса не обнаружено повышение продукции ИЛ 1 (Соколовский Е.В. и соавт., 1996). Это можно объяснить тем, что запуск иммунного ответа, начинающийся у больных ещё в инкубационном периоде и сопровождающийся повышением продукции ИЛ 1, уже произошел, и к моменту манифестации клинических проявлений продукция ИЛ 1 снизилась до нормальных значений. Достоверное повышение уровня продукции ИЛ 1 было выявлено у пациентов с серорезистентностью (Соколовский Е.В. и соавт., 1996). Стимулирующим фактором синтеза ИЛ 1 может являться персистирующая в организме бледная трепонема. О персистенции возбудителя в организме свидетельствует выработка специфических Ig M (Paul W.E., 1984) и Ig G. Остаётся неясным, почему при серорезистентности не происходит снижение синтеза ИЛ 1 клетками моноцитарного ряда по механизму обратной связи. Предполагается, что отсутствие подавления синтеза ИЛ 1 обусловлено нарушением регуляции функционирующих макро-фагов, что может быть спровоцировано самой бледной трпонемой, которая в результате длительной персистенции приобретает новые свойства. Нельзя ис-ключать и возможность наличия генетического дефекта макрофагов. У больных сифилисом была показана корреляция между определёнными генетическими маркёрами и различным течением инфекции (Ким Э.Г., 1992). При исследованиях иммуногенетических маркёров было установлено, что лица с локусами HLA-антигенов А1, В7, В8 имеют гораздо больший риск заразиться сифилисом, чем лица с локусом В17, которые инфицируются почти в 4 раза реже (Капкаев Р.А. и соавт., 1989). Следует также учитывать, что помимо макрофагов вырабатывать ИЛ 1 могут и В-лимфоциты (Кетлинский С.А. и соавт., 1992). Активация макро-фагов при серорезистентности не сопровождается повышением уровня неоп-терина [[1]](#footnote-1)\*(Hubert C., 1984; Wachter H. et al., 1989), что отличается от состояния активации моноцитов при манифестных формах сифилиса. В сочетании с менее выраженным, по сравнению с манифестными формами, повышением в крови бе-та-2-микроглобулина[[2]](#footnote-2)\*\*, это говорит не только о более низком уровне активации иммунокомпетентных клеток, но и об изменении антигенпрезентирующей функ-ции макрофагов.

По данным отдельных авторов при серорезистентности и вторичном свежем сифилисе наблюдается повышение продукции ИЛ 2 (Соколовский Е.В. и соавт., 1996). В других исследованиях было установлено, что самый высокий уровень ИЛ 2 наблюдается при раннем и позднем скрытом сифилисе (Podwinska J. et al., 1995). Повышение уровня ИЛ 2 происходит на фоне увеличенного количества ИЛ 1 и повышенного относительного содержания Т-лф. Последнее может быть связано с действием ИЛ 2, как росткового фактора Т-лф. ИЛ 2, действуя на активированные липополисахаридами бледной трепонемы макрофаги, может вызвать стимуляцию представления ими антигенов. Бледная трепонема, увеличивая цитотоксическую активность, выступает в роли макрофагактивирующего фактора (Tomai M.A. et al., 1989). За счет действия ИЛ 2 на пролиферацию В-лф, развивается увеличение относительного содержания В-лф и увеличение продукции ими специфических Ig G при серорезистентности. Однако следует заметить, что ИЛ 2 активирует только те В-лимфоциты, которые предварительно имели специфическую стимуляцию (Кетлинский С.А. и соавт., 1992).

Как показали исследования, клеточный иммунитет при сифилитической инфекции развивается значительно быстрее, чем гуморальный, и имеет первостепенную роль в иммунологической перестройке организма (Антоньев А.А. и соавт., 1977; Резникова Л.С. и соавт., 1980; Федотов В.П. и соавт., 1981; Мануйлова Л.А. и соавт., 1983; Шапошников О.К., 1991; Родионов А.Н., 1997). Как известно, реакции клеточного иммунитета формируются за счет двух субпопуляций Т-лф (антигенреактивных и эффекторных) и протекают в условиях организма стадийно. Выраженность стадий отражается в кожных тестах ГЗТ. Результаты этих тестов при сифилисе следует рассматривать как показатель угнетения первичного иммунологического ответа вследствие определённых функциональных нарушений активности Т-лф, особенно их резервных возможностей в иммунологических реакциях. Причем при поздних формах сифилиса угнетение данной реакции наиболее выражено. Абсолютная анергия кожи отмечалась у больных сифилисом с патологическими изменениями в ликворе, пустулёзными элементами, широкими кондиломами, алопецией и лейкодермой (Федотов В.П. и соавт., 1981; Мануйлова Л.А. и соавт., 1983). Отчётливо выявлялось дальнейшее угнетение иммунных реакций клеток и снижение возможности их адекватного ответа на антигенное раздражение у больных с длительным инфекционным процессом и продолжительным воздействием на организм продуктов жизнедеятельности бледной трепонемы. Можно предположить и отрицательное влияние при этом аутоиммунных процессов, развивающихся в очагах инфекции вследствие денатурации белков и превращения их в аутоантигены (Федотов В.П. и соавт., 1981).

Выявлено неблагоприятное влияние сифилитической инфекции на количественное содержание Т-клеток, резкое снижение числа которых наблюдается уже на ранних этапах заболевания, особенно у ослабленных больных и при наличие осложнений (Мануйлова Л.А. и соавт., 1983; Главинская Т.А. и соавт., 1987; Соколовский Е.В. и соавт., 1996; N`Gom P.T. et al., 1997). В тоже время при первичном и вторичном свежем сифилисе наблюдается увеличение количества О- и D-клеток, нарушение процессов их пролиферации и дифференцировки (Главинская Т.А. и соавт., 1987). Наиболее низкое содержание Т-лф наблюдается при вторичном свежем сифилисе (Цераиди Н.Ф., 1987; Иванов О.Л. и соавт., 1998). Снижение числа Т-клеток и их функции сопровождается недостаточными титрами специфических реагинов в RW, что можно расценивать как вторичную супрессию В-клеток. При дальнейшем развитии инфекции абсолютное количество Т-лф увеличивается. Достоверное повышение данного показателя было выявлено у больных скрытым сифилисом с длительностью болезни больше года (Соколовский Е.В. и соавт., 1996; Иванов О.Л. и соавт., 1998). В других исследованиях было отмечено снижение количества Т-клеток, особенно при раннем скрытом сифилисе в сочетании с сопутствующими заболеваниями (Нестеренко Г.Б., Захаров В.К., 1983). В отношении субпопуляций Т-лф были получены следующие данные: количество Т-хелперов снижается на ранних стадиях сифилиса, особенно при первичном серопозитивном и вторичном свежем сифилисе, количество Т-супрессоров недостоверно снижено при первичном серопозитивном, вторичном свежем, рецидивном и раннем скрытом сифилисе (Родионов А.Н., 1997; Иванов О.Л. и соавт., 1998). У больных первичным серопозитивным, вторичном свежем сифилисе отмечается снижение иммунорегуляторного индекса (Т-х / Т-с) (Цераиди Н.Ф., 1987; Иванов О.Л. и соавт., 1998), а при вторичном рецидивном и раннем скрытом сифилисе он не отличается от нормы (Иванов О.Л. и соавт., 1998).

Тенденция к увеличению количества Т-лф в сыворотке крови наблюдается по мере нарастания патологических изменений в ликворе (Зорин П.М., Кондратенко Л.А., 1979). При этом первичный клеточный ответ угнетен. Т-лимфоцитоз объясняется компенсаторными реакциями иммунной системы при нарушении гематоэнцефалического барьера и дополнительным антигенным воздействием на нервные центры, способствующим продукции Т-лф и выбросу их в кровь. Подобное следует расценивать как доброкачественный защитный ответ иммунокомпетентных органов на дальнейшее распространение инфекции в организме.

В то же время по мере нарастания патологических изменений в ликворе количество В-лф имеет тенденцию к снижению (Бурдак В.Н. и соавт., 1989). Эти различия в характере иммунных сдвигов у больных ранними формами сифилиса авторы объясняют либо компенсаторными реакциями организма с целью снижения титра антител, либо, что вероятнее всего, развитием иммунодепрессии В-звена для сдерживания развивающихся аутоиммунных процессов.

Как показали исследования, РБТЛ и РТМЛ более выражены на ранних этапах заболевания. При вторичном рецидивном и латентном сифилисе их интенсивность снижается причем параллельно с уменьшением титров специфических реагинов (Мануйлова Л.А. и соавт., 1983; Sandhofer M., Fritz J., 1976). Уже в первичной серонегативной стадии сифилиса в увеличенном лимфатическом узле содержались лимфоциты, обладающие узкой антигенспецифичностью к трепонемам, в то время как в перифирической крови у этих больных комитированных Т-лф было еще мало (Долгов А.Д., 1978; Barret L.K. et al., 1996). РБТЛ на ФГА у больных скрытым сифилисом снижена, а РБТЛ с трепонемным и кардиолипиновыми антигенами повышена. Причем при использовании трепонемного антигена активность Т-лф более выражена, т.е. антигены с разной специфичностью вызывают у Т-лф различную по интенсивности реакцию, указывающую на неодинаковый иммунный ответ на разные антигены, присущие бледной трепонеме (Нестеренко Г.Б., Захаров В.К., 1983).

Следует отметить, что в 1969 году Левене в плазме больных с вторичным сифилисом выявил присутствие фактора, который снижает способность нормальных лимфоцитов трансформироваться в бласты. В последующем было установлено наличие супрессорного фактора (мукополисахарид) в крови больных сифилисом людей, инфицированных бледной трепонемой экспериментальных животных и в жидкости из сифилитических орхитов кроликов. В результате проведенных исследований было выявлено, что патогенные трепонемы в отличие от непатогенных имеют на своей поверхности мукополисахаридный слой, который закрывает доступ иммунокомпетентным клеткам к антигенным детерминантам их клеточной стенки (Попов В.Е., Дмитриев Г.А., 1983). Как оказалось, мукополисахариды, попадая из очагов поражения в кровь, оседают на поверхности лимфоцитов, и, закрывая их рецепторы, препятствуют процессу иммунологического распознавания, что ведет к снижению выраженности клеточного иммунного ответа.

Необходимо также упомянуть о реакции агломерации лейкоцитов. Данная реакция положительна уже в серонегативной стадии сифилиса, в то время как КСР еще отрицательны (Антоньев А.А. и соавт., 1977; Резникова Л.С. и соавт., 1980). Аналогичные результаты получены и при экспериментальном сифилисе (Родин Ю.А., Звягницева Л.Е., 1978). Интенсивность РАЛ зависит от напряженности клеточного иммунитета, обусловленного специфической сенсибилизацией лейкоцитов к продуктам обмена бледной трепонемы. По мере развития сифилитического процесса наблюдается повышение процента агломерации лейкоцитов, достигающего максимума у больных вторичным рецидивным сифилисом. При третичном, латентном сифилисе, нейросифилисе напряженность клеточного иммунитета несколько ниже, но все же довольно высока (Антоньев А.А. и соавт., 1977; Резникова Л.С. и соавт., 1980).

Рассматривая состояние клеточного иммунитета при сифилисе, нельзя не упомянуть о феномене суперинфекции, когда реакция организма больных сифилисом на новое заражение зависит от периода болезни. Как показали исследования, наиболее точной характеристикой сущности взаимоотношений возбудителя сифилиса и организма при суперинфекции является тканевая ареактивность. В свете полученных данных об активации супрессии при ранних формах сифилиса можно объяснить характерные черты иммунной реакции и клинической картины болезни. Так, депрессию иммунного ответа, выявленную у больных с ранними формами сифилиса на примерах РБТЛ, РТМЛ, ЦЭЛ правильнее рассматривать не как отсутствие клонов антигенореактивных клеток вследствие их элиминации, а как стимуляцию супрессорных регуляторных механизмов. Помимо выявленных сывороточных факторов изменения количественного содержания иммунокомпетентных клеток, активация Т-супрессоров являются главными факторами в поддержании толерантности организма к возбудителю. Снижение иммунного ответа, выявляемое в РБТЛ, РТМЛ, ЦЭЛ, Е-розеткообразование, иммунорегуляторном коэффициенте сопровождается высоким уровнем индекса супрессии (Мануйлова Л.А., 1987; Цераиди Н.Ф., 1987; Соколовский Е.В. и соавт., 1996). Одним из возможных объяснений падения содержания Т-лф и индекса Т-х / Т-с в крови больных может быть присутствие ЦИК, блокирующих Fc-рецепторы на лимфоцитах с нарушением регуляции их функционирования (Цераиди Н.Ф., 1986). Показано, что больные сифилисом после появления первичного аффекта не реагируют сколько-нибудь заметным образом на новое заражение извне – состояние, характеризуемое как “шанкерный иммунитет” (Зорин П.М., Кондратенко Л.А., 1979; Цераиди Н.Ф., 1987). Однако, если рассматривать первичную сифилому как проявление ГЗТ (Родин Ю.А., Звягницева Л.Е., 1978; Зорин П.М., Кондратенко Л.А., 1979; Резникова Л.С. и соавт., 1980; Цераиди Н.Ф., 1987), помимо прямого ингибиторного влияния возбудителя на ткани, отсутствие иммунного ответа является следствием преимущественной активации супрессорных клеток, отвечающих за формирование ГЗТ in vivo. На это указывает то, что антигенспецифические Т-супрессоры содержат клетки памяти, которые обеспечивают глубокое подавление иммунного ответа при повторном контакте с антигеном. Наблюдаются так называемые конкурентные взаимоотношения между клеточным иммунным ответом, депрессия которого сопровождается отсутствием резистентности к интрацеллюлярным микроорганизмам, и гуморальным иммунитетом, активация которого уже при раннем сифилисе не обеспечивает все же уничтожение возбудителя (Цераиди Н.Ф., 1987; Соколовский Е.В. и соавт., 1996).

Патогенез последовательных шанкров при первичном сифилисе и гранулемы при третичном отражает функциональную активность мононуклеаров, участвующих в формировании ГЗТ (вследствие увеличения антигенреактивных клеток) и определяющих резистентность к инфекциям (вследствие активации макрофагов лимфоцитами и формирования эпителиоидных клеток), и поэтому не является показательным для отличия кожной анергии от явлений резистентности. Папулезные и розеолезные сифилиды, появляющиеся вследствие внедрения инфекции у больных вторичным сифилисом, являются отражением чувствительности организма к суперинфекции, что влечет за собой характерную клиническую симптоматику, обусловленную функционированием гуморального звена и действием механизмов ГНТ при депрессии клеточно-опосредованного иммунитета. При наличие резистентности происходит уничтожение возбудителя без гематогенной диссеминации инфекции, а на месте внедрения возбудителя отмечаются клинические проявления ГЗТ (Зорин П.М., Кондратенко Л.А., 1979; Цераиди Н.Ф., 1987).

Функциональная активность лимфоцитов, ответственных за ГЗТ и клеточный иммунитет, возрастает по мере увеличения длительности инфекции и не зависит от наличия или отсутствия возбудителя; так называемый “вертикальный спектр” иммунного реагирования – предопределенное, зависящее от временного интервала изменение (увеличение) резистентности к инфекции. На это указывает отсутствие повторного заражения у больных с поздними формами сифилиса, когда на месте внедрения возбудителя наблюдается гиперэргическая (гранулематозная) реакция – показатель высокой степени резистентности к инфицирую-щему агенту (Цераиди Н.Ф., 1987).

**1.2.3. Гуморальное звено иммунитета при сифилисе**

Установлено, что гуморальный иммунный ответ активирован на разных стадиях сифилиса. При этом активация В-звена иммунитета в начальные периоды заболевания не препятствует дальнейшему проградиентному течению инфекции (Соколовский Е.В. и соавт., 1996; Родионов А.Н., 1997). Сифилитические антитела могут быть неспецифическими (реагины) и специфическими (противотрепонемными). Реагины направлены против липидных антигенов бледной трепонемы и против аутоантигенов, возникающих вследствие деструкции клеток организма. Специфические антитрепонемные антитела (Ig M, Ig G) направлены против бледной трепонемы и также, как и антиген трепонемы могут быть группоспецифичными и видоспецифичными. Эксперименты на животных подтверждают роль гуморального иммунитета при сифилисе. Гипериммунная сыворотка от больных животных, введенная кроликам, приводит к их частичной иммунизации и замедляет течение сифилиса (Овчинников Н.М., 1980; Родионов А.Н., 1997). Об активизации гуморального иммунитета на ранних стадиях сифилиса свидетельствует появление в крови больных противосифилитических антител, которые относятся к различным классам иммуноглобулинов (реагины – к Ig M, иммобилизины - к Ig G, флюоресцеины – к Ig A) (Шапошников О.К., 1991; Родионов А.Н., 1997). Рань-ше всего (еще до развития первичной сифиломы) появляются флюоресцирующие антитела, затем – антитела на протеиновые антигены, потом – реагины и в последнюю очередь – иммобилизины. В первичном серонегативном периоде сифилиса в крови накапливаются противосифилитические антитела, относящиеся к Ig M, которые не выявляются в КСР (Антоньев А.А. и соат., 1977; Никольская Е.П. и соавт., 1977; Шапошников О.К., 1991; Родионов А.Н., 1997). Максимальная продукция Ig M отмечена при первичном серопозитивном сифилисе с постепенным снижением при дальнейшем развитии инфекции, наиболее низкое значение выявлено при вторичном свежем сифилисе (Главинская Т.А. и соавт., 1987; Соколовский Е.В. и соавт., 1996). В других исследованиях максимальное содержание Ig M выявлено при первичном серонегативном сифилисе (Иванов О.Л. и соавт., 1998). При раннем скрытом сифилисе, при давности заболевания не более 3 – 6 месяцев, также повышается содержание Ig M (Буданова Н.П., 1979; Нестеренко Г.Б., Захаров В.К., 1983; Atwood W.G., Miller J.L., 1970). При большей давности количество Ig M нормальное или несколько повышено (Антоньев А.А. и соавт., 1977), такие же изменения отмечаются и при позднем врожденном сифилисе (Никольская Е.П. и соавт., 1977). Значительное увеличение содержания Ig M наблюдалось при третичном сифилисе (Антоньев А.А. и соавт., 1977), а при сифилисе нервной системы – его снижение (Никольская Е.П. и соавт., 1977). Выработка специфического Ig M свидетельствует о персистенции возбудителя (Родионов А.Н., 1997; Прохоренков В.И. и соавт., 2000).

Ig G достигают более высоких титров, чем Ig M (Шапошников О.К., 1991; Родионов А.Н., 1997; Некрасова Л.В., 2000). Антитела этого класса могут длительно сохраняться даже после клинического излечения больного. Наибольшее содержание Ig G отмечается при вторичном свежем и вторичном рецидивном сифилисе (Никольская Е.П. и соавт., 1977). Имеется связь между усиленной продукцией Ig G при ранних формах сифилиса, сочетающейся со снижением гемолитической активности комплемента, и дисбалансом Т-клеточного иммунитета (Соколовский Е.В. и соавт., 1996). При этом снижение устойчивости организма объясняется активизацией Т-супрессоров под действием образовавшихся у больных заразными формами сифилиса иммунных комплексов, приводящих к потреблению комплемента (Цераиди Н.Ф., 1987). По другим данным содержание Ig G при ранних формах сифилиса не превышает нормы, хотя у некоторых больных оно достоверно повышено (Иванов О.Л. и соавт., 1998).

Содержание Ig A при ранних формах сифилиса в одних исследованиях достоверно не изменяется (Главинская Т.А. и соавт., 1987; Бурдак В.Н. и соавт., 1989; Соколовский Е.В. и соавт., 1996; Иванов О.Л. и соавт., 1998), а в других – оно снижено при первичном серонегативном и серопозитивном сифилисе, повышено при вторичном свежем и вторичном рецидивном (Никольская Е.П. и соавт., 1977). По другим данным при ранних формах сифилиса этот показатель снижен (Некрасова Л.В., 2000).

Необходимо отметить, что под влиянием пенициллинотерапии существенной динамики содержания иммуноглобулинов не выявляется (Главинская Т.А. и соавт., 1987; Соколовский Е.В. и соавт., 1996), кроме снижения содержания Ig A при серорезистентности (Соколовский Е.В. и соавт., 1996). Однако применение комплексного лечения, с использованием индуктора интерферона – амиксина приводило к нормализации противотрепонемного Ig M, в том числе и у больных с замеделенной негативацией серологических реакций (Некрасова Л.В., 2000)

Имеются данные об изменении титра полных гетерофильных антител[[3]](#footnote-3)\* у больных скрытым сифилисом. У больных ранним скрытым сифилисом он имеет тенденцию к повышению (Нестеренко Г.Б., Захаров В.К., 1983), что свидетельствует об активно текущем процессе и указывает на усиление неспецифической им-мунологической активности. Снижение их титра у больных поздним скрытым сифилисом и у больных ранним скрытым сифилисом со сроком инфицирования более 12 месяцев указывает на последующие угнетения неспецифических факторов гуморального иммунитета (Нестеренко Г.Б., Захаров В.К., 1983). Нарастание титра антител в процессе лечения следует рассматривать как показатель хорошей компенсаторной иммунологической реактивности, а резкое их снижение как снижение иммунологической реактивности.

Необходимо отметить, что серологическая верификация диагноза врожденный сифилис у детей до 4 – 6 месяцев затруднена из за наличия в сыворотке материнских Ig G. Единственным способом, позволяющим подтвердить специфический антителогенез, является выявление противоспирохетных Ig M (Молочков В.А. и соавт., 1999; Рассказов Н.И. и соавт., 1999).

При ранних формах сифилиса отмечается повышение содержание В-лф (Главинская Т.А. и соавт., 1987). По данным других исследований их количество остается неизменным (Иванов О.Л. и соавт., 1998). Отдельными исследователями отмечено снижение относительного содержания В-лф при первичном серопозитивном и скрытом раннем сифилисе, абсолютного содержания В-лф при первичном серопозитивном, вторичном свежем и вторичном рецидивном сифилисе (Соколовский Е.В. и соавт., 1996). Снижение количества В-лф отмечается и в процессе лечения пенициллином (Главинская Т.А. и соавт., 1987; Соколовский Е.В. и соавт., 1996).

У всех больных сифилисом зарегистрировано усиление реакции аутоиммунного гемолиза, что свидетельствует о повышенном содержании в организме этих больных иммуннокомпетентных клеток, вырабатывающих аутоантитела (Антоньев А.А. и соавт., 1977; Давыдова Р.З. и соавт., 1977; Фриго Н.В. и соавт., 1998; Smitt P., 1997). При вторичном сифилисе количество данных клеток увеличивается в 2,5 – 3 раза по сравнению с первичным сифилисом (Антоньев А.А. и соавт., 1977). При латентном сифилисе наблюдается почти такая же интенсивность в выработке аутоантител, как и при вторичном рецидивном сифилисе (Антоньев А.А. и соавт., 1977). Это свидетельствует о том, что по мере прогрессирования сифилитического процесса увеличивается аутоагрессия в организме больных. Было высказано предположение, что аутоантитела не являются строго специфичными и направлены против обобщенных антигенных компонентов, локализованных в различных органах и тканях (Давыдова Р.З. и соавт., 1977). После проведенного курса специфической терапии отмечалось уменьшение продукции аутоантител к тканям сердца, мозга, почек.

Необходимо также упомянуть о, так называемой, реакции Яриша – Герксгеймера. Она возникает только в случае применения специфических препаратов, причем чаще, если они оказывают сильное и быстрое трепонемоцидное действие, как, например, антибиотики пенициллинового ряда. Это приводит к одномоментному разрушению большого количества трепонем, с высвобождением эндотоксина, который является специфическим антигеном. Антитела, выработанные в организме, взаимодействуют с ним, образуют комплексы, что сопровождается появлением биологически активных веществ. Подъем температуры тела при данной реакции также обусловлен пирогенными свойствами липополисахаридной субстанции бледных трепонем, высвобождающейся одновременно с протеиновой фракцией (Шакиров М.Т., 1980).

Наблюдения показали, что данная реакция тем сильнее, чем выше титр антител и чем большее количество возбудителя находится в организме (Добржанская Р.С., 1978; Буценец Т.В. и соавт., 1998). В зависимости от количества возникающих комплексов антиген-антитела количество биологически активных веществ не одинаково, что обуславливает, естественно, различную силу ответной реакции макроорганизма. Чаще реакция Яриша – Герксгеймера встречается при вторичном свежем сифилисе, несколько реже – при первичном серопозитивном и вторичном рецидивном (Добржанская Р.С., 1978). Для определения антител в сыворотке крови больного используют различные серологические реакции, отличающиеся друг от друга чувствительностью, специфичностью, сложностью постановки и стоимостью. Серологические реакции позволяют выделить иммунные сдвиги в организме больного в ответ на размножение в нем возбудителя (Родионов А.Н., 1997; Альпидовский В.К., 1998; Бычко-Токовой И.С. и соавт., 1998; Plesner T., 1980).

В ряде случаев может происходить спонтанная негативация серологических реакций без лечения (Овчинников Н.М., 1982; Родионов А.Н., 1997).

**1.2.4. Иммунологические механизмы серорезистентности при сифилисе**

Своеобразную иммунологическую проблему при сифилисе представляет серорезистентность (СР). У некоторых больных, несмотря на полноценное лечение, серологические реакции остаются положительные в течение года после окончания лечения. В этих случаях речь идет о СР. Есть немало исследований, авторы которых не безуспешно пытались установить причины и факторы способствующие возникновению СР. Сообщалось, что причиной СР может служить наличие в организме больного скрытых очагов сифилитической инфекции. Не исключено, что в большинстве случаев СР является прелюдией к нейросифилису (Шапошников О.К., 1991). У 20% пациентов с СР при обследовании перед дополнительным лечением выявлено специфическое поражение нервной системы, причем у 90% из них в виде скрытого менингита (Mohr J.A., 1976; Hotson J.R., 1981; Lukehart S.A. et al., 1988; Wolters E.C. et al., 1987). Согласно литературным данным, СР способствует целый ряд факторов (Овчинников Н.М., 1983; Разнатовский И.М. и соавт., 1996; Цераиди Н.Ф. и соавт., 1998; Ломоносов К.И., 2000; Юцковский А.Д. и соавт., 2000; Ochiulet I., 1960; Tramont E.S., 1976). Существует также точка зрения, что СР у лиц, получивших полноценное специфическое лечение и не имеющих никаких признаков сифилиса является результатом аутоиммунных реакций (Овчинников Н.М., 1983; Родионов А.Н., 1997) или формирования иммунологической памяти (Милич М.В., 1987; Разнотовский Н.М. и соавт., 1996)

Допускают, что продолжающаяся на протяжении многих лет выработка антител поддерживается какими - либо повторными неспецифическими стимулами. В таком случае можно говорить об анамнестической реакции.

У больных с СР до лечения достоверно снижено абсолютное содержание Т-лф, уровень Т-хелперов и Т-супрессоров (Бахметьева Т.М. и соавт., 1987; Соколовский Е.В. и соавт., 1996). Абсолютное количество В-лф не отличается от показателей у здоровых людей (Бахметьева Т.М. и соавт., 1987). Наблюдается снижение уровня IgG, увеличение IgM (Бахметьева Т.М. и соавт., 1987). Уровень IgA остается в пределах нормы (Бахметьева Т.М. и соавт., 1987; Соколовский Е.В. и соавт., 1996). Уровень ЦИК значительно повышен, в их составе повышено содержание IgM и IgG (Бахметьева Т.М. и соавт., 1987).

Терапия СР препаратами пенициллина, висмута в сочетании с пирогеналом оказывает положительное влияние в основном на В-систему иммунитета, не устраняя нарушений в Т-звене, комплексообразовании. Включение спленина в проводимое лечение ликвидирует дефицит Т-клеточного иммунитета, снижая образование ЦИК и уровень IgM в их составе (Бахметьева Т.М. и соавт., 1987). Как указывалось выше, помимо инфекционного иммунитета, своеобразие клинического течения сифилиса во многом объясняется развитием инфекционной аллергии. Это особенно выражено в картине твердого шанкра, напоминающей феномен Артюса, в течение гуммозного процесса и паренхиматозного кератита, в которых отмечается сходство с аллергической реакцией замедленного типа. В литературе (Павлов С.Т. и соавт., 1985; Шапошников О.К., 1991; Родионов А.Н., 1997) приводится ряд доказательств развития инфекционной аллергии при сифилисе.

Определение антигистаминного фактора, который является хотя и неспецифическим тестом, все же дает возможность вместе с другими показателями судить о состоянии аллергии, особенно если его уровень резко снижен (Брусиловская Д.А., Каганович Е.Л., 1978). При изучении реакций лейкоцитолиза и дегрануляции базофилов оказалось, что они наиболее выражены при первичном сифилисе, при вторичном свежем число положительных реакций несколько снижается, а при вторичном рецидивном вновь становится более высоким (Брусиловская Д.А., Каганович Е.Л., 1978; Резникова Л.С. и соавт., 1981). То есть наблюдается определенная волнообразность аллергической реактивности в зависимости от стадии болезни, а значит и от характера противоинфекционной защиты.

**Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**2.1. Материалы исследования**

Под нашим наблюдением находилось 75 больных с ранними формами приобретенного сифилиса. Все больные были разделены на 5 клинических групп, каждая из которых включала по 15 человек: это группы больных с lues I seronegativa et seropositiva, lues II recens et recidiva, lues latens praecox. Диагноз был выставлен на основании эпидемиологических, клинических, микроскопических и серологических данных в РКВД. Лечение водорастворимым пенициллином проводилось в соответствии с инструкцией МЗ РФ от 1993 г. Иммунологическому исследованию подвергалась кровь больных сифилисом, взятая до и после специфической терапии. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров.

**2.2. Методы исследования**

Всем больным до и после лечения проводилось иммунологическое исследование в тестах I и II уровня по унифицированным методикам, предложенным Институтом иммунологии МЗ России (Р.В. Петров и соавт., 1987). В венозной периферической крови определяли общее число лейкоцитов в камере Горяева, проводили подсчет лейкоцитарной формулы с определением абсолютного и относительного количества лимфоцитов и нейтрофилов в мазках, окрашенных по методу Романовского-Гимзы. Определяли абсолютное и относительное содержание Т-лф и В-лф после постановки реакции Е- и М-розеткообразования; содержание Т-хелперов и Т-су-прессоров в теофиллинчувствительном тесте; уровень иммуноглобулинов М, G и А методом радиальной иммунодиффузии по Mancini; фагоцитарную активность нейтрофилов с помощью стандартных меланинформальдегидных частиц латекса размерами 1,5 – 2 мкм производства ВНИИ биологического приборостроения; определение ЦИК методом осаждения; общей комплементарной активности микрометодом по Л.В. Вавиловой. Результаты исследований обработаны статистически с помощью компьютерной программы Medstat-2. Учитывались показатели M±m, критерий Стъюдента (t) и коэффициент вероятности ошибки (p). Результаты считались достоверными при р<0,05 и 0,01.

**Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**3.1. Клиническая характеристика больных**

Под нашим наблюдением находилось 75 больных приобретенным сифилисом, из них 43 мужчины и 32 женщины. Возраст обследованных больных варьировал от 16 до 50 лет. Из них 32% были в возрасте от 16 до 30 лет, 48% - от 31 до 40 лет и 20% от 41 до 50 лет (рис.3.1). При этом возрастное распределение в клинических группах выглядело следующим образом:

1- в возрастной группе от 16 до 30 лет первичный сифилис наблюдался в 56%, вторичный свежий и рецидивный с одинаковой частотой – 16%, ранний латентный – 12%;

2- в возрастной группе от 31 до 40 лет первичный сифилис наблюдался в 40%, вторичный свежий – в 25,7%, вторичный рецидивный – в 14,3%, ранний латентный – в 20%;

3- в возрастной группе от 41 до 50 лет первичный и вторичный свежий сифилис наблюдался с одинаковой частотой – 13,3%, вторичный рецидивный – в 40%, ранний латентный – в 33,3%.



# Рис.3.1. Распределение больных ранним приобретенным сифилисом по возрасту.

Важно отметить, что 7 больных сифилисом имели давность заболевания более 6 месяцев, из них 4 – с lues II recidiva и 3 – c lues latens praecox. Сопутствующие ЗППП были исключены у всех больных.

На фоне проведенной терапии отмечался 100% регресс всех клинических проявлений заболевания. На фоне специфической терапии у 46,7% больных наблюдалась реакция Яриша-Герксгеймера, причем у мужчин чаще (19 человек), чем у женщин (12человек); из них у 5 человек – с lues I seropositiva, у 15 – с lues II recens, у 6 – lues II recidiva, у 5 – с lues latens praecox. По окончании лечения у 5,3% больных отмечалась незначительная эозино-филия (6% – 8%), что, очевидно, свидетельствует о развившейся сенсибилизации к пенициллину. Больные с развившейся клинической аллергической реакцией на пе-нициллин были исключены из исследования.

**3.2. Факторы неспецифической резистентности у больных сифилисом до и после специфической терапии**

При иммунологическом обследовании у всех больных ранними формами приобретенного сифилиса было выявлено достоверное повышение фагоцитарной активности нейтрофилов по сравнению с показателями группы контроля.

Таблица 1

**Показатели неспецифической резистентности у больных первичным сифилисом**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Здоровые доноры | Lues I seronegativa | | lues I seropositiva | |
| до лечения | после лечения | до лечения | После лечения |
| Общее число лейкоцитов, (х109/л) | 6,4±1,2 | 6,37±0,34 | 5,15±0,2\*\* | 6,78±0,17 | 5,39±0,2\*\* |
| Нейтрофилы отн., %  Абс. | 52,3±4,1  3671,0±  789,0 | 58,13±1,62  3823,5±  239,0 | 60,73±0,79  3586,3±  177,8 | 57,13±0,72  4400,3±  245,5 | 59,0±0,72  3558,6±  293,6 |
| ФА, % | 62,8±7,3 | 86,67±2,1\*\* | 77,2±1,78\*\*\* | 91,4±1,61\*\* | 88,3±1,24\*\*\* |
| Комплемент (усл. ед.) | 4,95±0,05 | 3,72±0,15 | 4,83±0,13\* | 3,85±0,06 | 4,36±0,15\*\* |

Примечание: верхний индекс – по сравнению с нормальным показателем; нижний индекс – по сравнению с показателем до лечения;

\* - р<0,05; \*\* - р<0,01.

В процессе лечения отмечено достоверное снижение этого показателя при всех формах сифилиса, кроме вторичного рецидивного, но его значение оставалось все же достоверно выше, чем в контроле (табл.1 – 3)[[4]](#footnote-4)\*.Достоверное снижение содержа-ния комплемента по сравнению с уровнем контрольной группы отмечалось при вторичном свежем сифилисе, при других формах оно было недостоверным, а при раннем латентном сифилисе это значение практически не отличалось от нормы. Достоверная динамика в ходе лечения на-блюдалась при первичном серопозитивном и серонегативном (повышение пока-зателя) и при раннем латентном (снижение показателя) сифилисе (табл.1 – 3).

До лечения общее число лейкоцитов существенно не отличалось от показателей группы контроля. В ходе лечения при всех формах сифилиса наблюдалось досто-верное снижение этого показателя, при этом достоверных различий с группой контроля выявлено не было (табл.1 – 3).

Таблица 2

**Показатели неспецифической резистентности у больных вторичным сифилисом**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Здоровые доноры | lues II recens | | lues II recidiva | |
| до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Общее число лейкоцитов, (х109/л) | 6,4±1,2 | 7,0±0,11 | 5,59±0,16\*\* | 5,61±0,16 | 4,9±0,15\* |
| Нейтрофилы отн., %  абс. | 52,3±4,1  3671,0±  789,0 | 57,4±0,45  4012,3±  318,7 | 60,2±0,81\*\*  3839,3±  232,1 | 57,1±0,89  3527,3±  210,7 | 56,7±0,75  3096,5±  175,2 |
| ФА, % | 62,8±7,3 | 92,7±1,5\*\* | 79,7±1,8\*\*\* | 83,7±1,9\*\* | 78,5±1,8\*\* |
| Комплемент (усл. ед.) | 4,95±0,05 | 3,6±0,08\* | 3,3±0,25\* | 4,29±0,1 | 4,43±0,09\*\* |

Относительное и абсолютное количество нейтрофилов достоверно не отли-чалось от нормальных показателей во всех клинических группах, хотя макси-мальное увеличение относительного их количества можно было отметить при раннем латентном сифилисе, а абсолютного – при первичном серопозитивном. После лечения выявлено достоверное увеличение относительного количества нейтрофилов при вторичном свежем сифилисе. При других формах заболевания достоверной динамики этого показателя не отмечалось. Абсолютное количество нейтрофилов в ходе лечения снижалось, но также недостоверно (табл.1 – 3).

Таблица 3

**Показатели неспецифической резистентности у больных ранним скрытым сифилисом**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Здоровые доноры | lues latens praecox | |
| до лечения | после лечения |
| Общее число лейкоцитов, (х109/л) | 6,4±1,2 | 5,36±0,13 | 4,9±0,03\*\* |
| Нейтрофилы  отн., % абс. | 52,3±4,1  3671,0±789,0 | 61,7±0,8  3257,0±131,8 | 59,9±0,7  3339,3±131,2 |
| ФА, % | 62,8±7,3 | 76,8±5,38\*\* | 72,5±5,2\*\* |
| Комплемент  (усл. ед.) | 4,95±0,05 | 4,8±0,12 | 3,9±0,09\*\* |

**3.2. Клеточное звено иммунитета у больных сифилисом до и после специфической терапии**

Наблюдалось недостоверное повышение относительного количества лимфоцитов на всех стадиях развития сифилитической инфекции и абсолютного количества лимфоцитов при первичном серонегативном, первичном серопозитивном и вторичном свежем сифилисе. При вторичном рецидивном и раннем латентном сифилисе абсолютное количество лимфоцитов было недостоверно снижено. После лечения отмечается достоверное снижение относительного количества лимфоцитов при первичном серонегативном, вторичном свежем сифилисе и абсолютного – при первичном серонегативном сифилисе. В остальных группах происходило недостоверное снижение этих показателей, за исключением некоторого увеличения абсолютного количества лимфоцитов при вторичном рецидивном и раннем латентном сифилисе (табл.4 – 6).

До лечения относительное и абсолютное количество Т-лф снижалось при всех формах сифилиса, кроме раннего латентного, при котором эти показатели практически не отличались от показателей контроля. При этом достоверное снижение относительного количества Т-лф по сравнению с группой контроля наблюдалось лишь при первичном серонегативном и вторичном свежем сифилисе.

Таблица 4

**Показатели клеточного иммунитета у больных первичным сифилисом**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Здоровые доноры | lues I seronegativa | | lues I seropositiva | |
| до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Лимфоциты  отн., %  абс. | 30,4±5,5  2021,0±38,5 | 33,63±2,56  2576,0±  148,4 | 29,38±2,1\*\*  2241,4±  74,9\* | 35,75±2,5  2605,9±  111,6 | 29,81±2,2  2269,2±82,9 |
| Т-лф  отн., % абс. | 68,4±3,2  1608,4±30,0 | 57,7±1,56  1129,6±49,6 | 64,33±1,0\*\*  1684,3±50,2 | 51,9±1,36\*  881,0±74,7 | 55,3±1,15\*  1091,6±112,7 |
| ТФР-лф, % | 38,1±2,1 | 33,4±0,81 | 33,8±0,59 | 28,3±1,9 | 28,9±2,05 |
| ТФЧ-лф, % | 12,1±0,69 | 17,3±0,39 | 16,87±0,28 | 17,5±0,45\* | 16,33±0,68 |
| Индекс | 2,3±0,31 | 1,92±0,04 | 2,01±0,02 | 1,76±0,04\*\* | 1,97±0,01\*\* |

После лечения отмечалось достоверное повышение относительного количества Т-лф при первичном серонегативном и серопозитивном сифилисе, при других же формах достоверной динамики данного показателя не наблюдалось. Абсолютное количество Т-лф не достоверно увеличивалось при первичном серонегативном, серопозитивном, вторичном свежем сифилисе и уменьшалось при вторичном рецидивном и раннем латентном (табл.4 – 6).

До лечения количество Т-хелперов было снижено при всех формах сифилиса. Достоверное снижение данного показателя по сравнению с контролем отмечалось лишь при вторичном свежем сифилисе. Количество Т-супрессоров превышало но-рмальные показатели при всех формах сифилиса, но недостоверно. После лечения существенной динамики в содержании Т-хелперов и Т-супрессоров не наблюдалось.

Таблица 5

**Показатели клеточного иммунитета у больных вторичным сифилисом**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Здоровые доноры | lues II recens | | lues II recidiva | |
| до лечения | после лечения | до лечения | После лечения |
| Лимфоциты  отн., %  абс. | 30,4±5,5  2021,0±38,5 | 37,4±0,59  2556,7±  106,1 | 33,2±1,06\*\*  2532,3±77,0 | 36,3±0,68  1875,0±  74,04 | 35,8±0,65  2019,0±92,2 |
| Т-лф  отн., % абс. | 68,4±3,2  1608,4±30,0 | 49,07±2,0\*\*  991,1±95,5 | 50,9±1,7  1017,6±70,7 | 50,1±5,1  1119,3±112,4 | 51,8±5,02  1087,2±99,4 |
| ТФР-лф, % | 38,1±2,1 | 27,4±0,69\*\* | 27,75±1,9 | 31,3±0,83 | 31,4±0,43 |
| ТФЧ-лф, % | 12,1±0,69 | 15,3±0,43 | 15,3±0,16 | 16,3±0,33 | 15,7±0,19 |
| Индекс | 2,3±0,31 | 1,8±0,02\*\* | 1,9±0,02\*\* | 1,9±0,04 | 2,0±0,02 |

Таблица 6

**Показатели клеточного иммунитета у больных ранним скрытым сифилисом**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Здоровые доноры | lues latens praecox | |
| до лечения | после лечения |
| Лимфоциты  отн., %  абс. | 30,4±5,5  2021,0±38,5 | 32,3±0,68  1828,5±178,6 | 32,3±0,88  1897,9±138,0 |
| Т-лф  отн., %  абс. | 68,4±3,2  1608,4±30,0 | 68,0±1,06  1785,6±69,1 | 66,6±0,74  1604,3±95,6 |
| ТФР-лф, % | 38,1±2,1 | 31,6±0,63 | 30,6±0,7 |
| ТФЧ-лф, % | 12,1±0,69 | 14,7±1,17 | 13,7±1,07\* |
| Индекс | 2,3±0,31 | 1,9±0,02 | 2,04±0,04\* |

До лечения значение иммунорегуляторного индекса было снижено при всех формах заболевания по сравнению со здоровыми донорами. Достоверное различие имело место у больных первичным серопозитивным и вторичным свежим сифилисом.

В ходе лечения отмечалось повышение данного показателя, причем достоверно при первичном серопозитивном и вторичном свежем сифилисе, однако в целом значение его оставалось все же ниже по сравнению с нормой.

**3.3. Гуморальное звено иммунитета у больных сифилисом до и после специфической терапии**

Как видно из табл. 7 – 9, относительное количество В-лф до лечения снижено при первичном серонегативном и вторичном свежем сифилисе, при других формах этот показатель мало отличался от показателей контрольной группы. Абсолютное количество В-лф было снижено при первичном серонегативном, вторичном рецидивном и раннем латентном сифилисе, но также недостоверно, а при первичном серопозитивном и вторичном свежем сифилисе оно оказалось повышенным.

Таблица 7

**Показатели гуморального иммунитета у больных первичным сифилисом**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Здоровые доноры | lues I seronegativa | | lues I seropositiva | |
| до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| B-лф  отн., %  абс. | 11,0±0,42  210,7±9,5 | 8,8±0,87  176,6±15,4 | 9,5±0,7  194,5±15,6 | 11,07±0,63  256,6±15,9 | 9,5±0,32  189,4±16,3 |
| Ig M, мг % | 110,7±3,7 | 153,5±7,12\*\* | 144,3±7,2 | 218,2±14,1\*\* | 129,4±11,3 |
| Ig G, мг % | 1100,0±17,6 | 1352,7±91,7 | 1233,2±47,9 | 1443,1±79,7 | 1190,7±59,2 |
| Ig A, мг % | 172,5±5,0 | 165,1±9,3 | 131,3±7,3\*\* | 245,2±8,3 | 135,0±11,8\* |
| ЦИК  (усл. ед.) | 16,2±5,2 | 13,1±0,98 | 17,7±0,77\*\* | 17,8±1,12 | 18,2±1,2\*\* |

После лечения значительной динамики данных показателей не отмечалось, лишь при вторичном свежем сифилисе наблюдалось достоверное снижение абсолютного количества В-лф.

До лечения содержание Ig М было повышено во всех исследуемых нами клинических группах. Достоверное его повышение отмечалось при первичном серо-негативном, вторичном свежем, раннем латентном сифилисе и максимально – при первичном серопозитивном. После лечения происходило снижение данного показателя при первичном серонегативном, серопозитивном, вторичном свежем сифилисе и его некоторое повышение при вторичном рецидивном и раннем латентном. Однако во всех случаях его значение оставалось все же выше показателя группы контроля (табл.7 – 9).

Содержание Ig G до лечения было недостоверно повышено при всех формах раннего приобретенного сифилиса, но максимально при вторичном рецидивном сифилисе. После лечения наблюдалось снижение уровня Ig G при всех формах сифилиса, кроме вторичного свежего, хотя его значение оставалось все же выше, чем в контроле. При вторичном свежем сифилисе этот показатель даже несколько увеличивался (табл.7 – 9).

Таблица 8

**Показатели гуморального иммунитета у больных вторичным сифилисом**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Здоровые доноры | lues II recens | | lues II recidiva | |
| до лечения | после лечения | до лечения | После лечения |
| B-лф  отн., %  абс. | 11,0±0,42  210,7±9,5 | 8,8±0,85  298,2±13,5 | 8,47±0,47  247,4±7,4\*\* | 10,0±0,52  182,1±14,5 | 9,47±0,32  183,6±8,9 |
| Ig M, мг % | 110,7±3,7 | 195,9±8,3\* | 182,9±8,1 | 134,8±7,5 | 148,0±5,5 |
| Ig G, мг % | 1100,0±17,6 | 1362,3±73,9 | 1512,7±63,9 | 1464,7±64,5 | 1303,3±54,7 |
| Ig A, мг % | 172,5±5,0 | 187,8±8,9 | 185,0±5,9 | 139,1±6,2 | 153,3±5,02 |
| ЦИК  (усл. ед.) | 16,2±5,2 | 34,9±1,67\* | 24,0±1,76\*\* | 20,5±2,58 | 16,7±1,3 |

Содержание Ig A до лечения было повышено при первичном серопозитивном и вторичном свежем сифилисе, при других формах отмечалось снижение данного показателя. После лечения наблюдалось достоверное снижение содержания Ig A при первичном серонегативном и первичном серопозитивном сифилисе и недостоверное – при вторичном свежем. При вторичном рецидивном и раннем латентном сифилисе уровень Ig A недостоверно повышался (табл.7 – 9).

До лечения отмечалось увеличение ЦИК при первичном серопозитивном, вторичном свежем и вторичном рецидивном сифилисе, но достоверно, по сравнению с группой контроля, только при вторичном свежем. При первичном серо-негативном и раннем латентном сифилисе этот показатель недостоверно снижался. После лечения достоверное увеличение количества ЦИК отмечалось при первичном серонегативном, серопозитивном и раннем латентном сифилисе. При вторичном свежем и вторичном рецидивном данный показатель снижался, но достоверно лишь при вторичном свежем сифилисе (табл.7 – 9).

Таблица 9

**Показатели гуморального иммунитета у больных ранним латентным сифилисом**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Здоровые доноры | lues latens praecox | |
| до лечения | после лечения |
| B-лф  отн., %  абс. | 11,0±0,42  210,7±9,5 | 11,3±0,49  173,1±11,0 | 9,9±0,38  153,9±9,8 |
| Ig M, мг % | 110,7±3,7 | 119,0±6,3\* | 132,3±8,1 |
| Ig G, мг % | 1100,0±17,6 | 1208,1±96,8 | 1172,5±83,4 |
| Ig A, мг % | 172,5±5,0 | 165,7±4,5 | 177,4±7,6 |
| ЦИК  (усл. ед.) | 16,2±5,2 | 9,8±1,2 | 22,7±1,7\*\* |

**Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о неодинаковой напряженности факторов неспецифической резистентности у больных с различными формами приобретенного сифилиса. Наиболее выраженные изменения наблюдаются при манифестных формах сифилиса, тогда как при скрыто протекающей инфекции эти показатели близки к норме.

Так, повышение активности нейтрофильного фагоцитоза по сравнению с контрольной группой имело место при всех исследуемых формах сифилиса, что можно связать с активацией фагоцитов в ответ на присутствие в организме инфекционного агента (рис. 4.1). Однако, следует отметить, что при сифилитической инфекции фагоцитоз носит незавершенный характер, то есть наблюдается изменение функционального состояния фагоцитов, что выражается в снижении их переваривающей способности (качества), несмотря на увеличение их активности (количества) (Овчинников Н.М., Делекторский В.В., 1981; Капкаев Р.А. и соавт., 1988; Родионов А.Н., 1997).



Рис.4.1. Фагоцитарная активность нейтрофилов у больных различными формами сифилиса (\* - р<0,05 по сравнению с показателем до лечения).

При всех формах раннего приобретенного сифилиса наблюдается снижение содержания комплемента, наиболее выраженное при вторичном свежем сифилисе (рис. 4.2). Это можно объяснить, во-первых, присутствием в организме антигена (бледной трепонемы), что приводит к выраженным иммунобиологическим реакциям с активным потреблением комплемента (особенно в период массивной септицемии при вторичном свежем сифилисе, доказательством чему служит существенное повышение ЦИК); во-вторых, нельзя исключить, что низкий уровень комплемента отражает низкую секреторную активность макрофагов.



Рис.4. 2. Содержание комплемента у больных различными формами сифилиса.

Общее число лейкоцитов до лечения повышается при всех исследуемых формах сифилиса, кроме вторичного рецидивного и раннего латентного (показатель снижается), хотя и недостоверно в обоих случаях. Лейкоцитоз можно объяснить ответной неспецифической реакцией организма на внедрение инфекции.

Остальные показатели неспецифической резистентности при сифилисе не претерпевают существенных изменений.

После курса специфической терапии происходит снижение активности нейтрофильного фагоцитоза при всех формах сифилиса, однако, его значение остается все же значительно выше, чем в контроле, что, вероятно, связано с присутствием раздражающего фактора. Содержание комплемента после пенициллинотерапии при первичном серонегативном, серопозитивном и вторичном рецидивном сифилисе несколько повышается, но не достигает нормы, а при вторичном свежем и раннем латентном сифилисе даже снижается, что, вероятно, связано с достаточно высоким уровнем ЦИК и активным его потреблением. Общее число лейкоцитов во всех клинических группах также снижается, причем данный показатель становится существенно ниже показателя группы контроля. Это, скорее всего, связано с тем, что пенициллин, как и большинство антибактериальных препаратов, оказывает иммунодепрессивное действие на иммунокомпетентные клетки, в том числе и лейкоциты, или же с его токсикогенным эффектом.

Полученные данные свидетельствуют о том, что только специфической терапией нельзя ликвидировать изменения неспецифической резистентности, вызванные сифилитической инфекцией и в некоторых случаях усиливающиеся на фоне массивной пенициллинотерапии. В связи с этим целесообразно уже с самого начала лечения больных, независимо от стадии заболевания, сочетать этиотропные средства с методами неспецифической терапии, повышающими естественную резистентность организма, и, главным образом, функциональную активность фагоцитарно-макрофагального звена.

Как видно из рис. 4.3, 4.4, существенные изменения при сифилисе затрагивают клеточное звено иммунитета.



Рис.4.3. Относительное содержание Т-лф у больных различными формами сифилиса.

Относительное и абсолютное количество Т-лф снижается лишь при манифестных формах сифилиса, причем наиболее выражено при вторичном свежем, когда выраженность инфекционной аллергии максимальна. Подобным образом изменяется и количество Т-хелперов, количество же Т-супрессоров превышает показатели контроля, хотя и недостоверно. При этом наибольшее содержание последних наблюдается в начале заболевания – при первичном сифилисе. Соответственно субпопуляционным изменениям в Т-клеточном звене при всех формах сифилиса снижается и иммунорегуляторный индекс. После лечения каких-либо значимых изменений в Т-клеточном звене иммунитета не происходит (рис. 4.3, 4.4).



Рис. 4.4. Иммунорегуляторный индекс у больных различными формами сифилиса.

Полученные данные соответствуют представлениям о дисбалансе Т-клеточного звена иммунитета на ранних стадиях развития инфекции: считается, что активация Т-супрессоров является одним из главных факторов в поддержании толерантности организма к возбудителю (Мануйлова Л.А., 1987; Цераиди Н.Ф., 1987; Соколовский Е.В. и соавт., 1996). Развитию супрессии иммунной системы при сифилитической инфекции могут способствовать, во-первых, сама бледная трепонема, которая на своей поверхности имеет мукополисахаридный слой, закрывающий доступ иммунокомпетентным клеткам к антигенным детерминантам и блокирующий рецепторы на самих лимфоцитах; во-вторых, эндогенная интоксикация, возникающая на фоне развития инфекции и применения антибиотиков; в-третьих, в связи с возможным генетическим дефектом иммунной системы; в-четвертых, применение антибиотиков при лечении данного заболевания способствует развитию дисбактериоза (в том числе и кандидоза), а значит, выраженной иммуносупрессии, индуцированной как кандидами, так и собственно действием химиопрепаратов (Попов В.Е., Дмитриев Г.А., 1983; Капкаев Р.А. и соавт., 1989; Шапошников О.К., 1991; Родионов А.Н., 1997). Не исключено, что активация Т-супрессоров происходит и под действием образовавшихся у больных заразными формами сифилиса ЦИК.

Одним из возможных объяснений снижения количества Т-лф, Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса также может быть присутствие ЦИК, которые блокируют Fc-рецепторы на лимфоцитах, чем нарушают процессы клеточной регуляции.

Изменения в гуморальном звене иммунной системы у больных сифилисом носят разнонаправленный характер. Относительное и абсолютное количество В-лф снижается при первичном серонегативном, вторичном рецидивном, раннем латентном сифилисе. В начале антителогенеза – при первичном серопозитивном и вторичном свежем сифилисе относительное количество В-лф практически не отличается от показателей группы контроля, а абсолютное – недостоверно повышается (рис. 4.5).



Рис. 4.5. Относительное содержание В-лф у больных различными формами сифилиса.

Однако, несмотря на снижение количества В-лф до лечения наблюдается повышение их функциональной активности, что выражается в увеличении содержания Ig M и Ig G во всех клинических группах. При этом максимально количество Ig M увеличивается при первичном серопозитивном сифилисе, а Ig G – при вторичном рецидивном (рис. 4.6, 4.7). Содержание Ig A повышается при первичном серопозитивном и вторичном свежем сифилисе, а при других формах его концентрация снижается (рис. 4.8).

Как видно из рис. 4.9, до лечения количество ЦИК снижено при первичном серонегативном и раннем латентном сифилисе; при других формах оно повышено, причем максимально при вторичном свежем, что связано, скорее всего, с септицемией и отсутствием до этого периодов латенции.



Рис. 4.6. Содержание Ig M у больных различными формами сифилиса.

После проведенного лечения существенной положительной динамики показателей гуморального иммунитета не наблюдается (рис. 4.5 – 4.9). При вторичном свежем сифилисе отмечается еще большее снижение абсолютного числа В-лф. Содержание Ig M, Ig A снижается по сравнению с показателями до лечения при первичном сифилисе, вторичном свежем и увеличивается по мере увеличения давности заболевания – при вторичном рецидивном и раннем латентном сифилисе. Содержание Ig G также снижается при всех клинических формах, кроме вторичного свежего сифилиса (показатель еще больше увеличивается). Хотя уровень иммуноглобулинов при различных формах сифилиса после лечения в основном становится ниже, он все же не достигает нормальных значений, оставаясь выше или ниже в отдельных классах (А, М, G) – диспротеинемия.



Рис. 4.7. Содержание Ig G у больных различными формами сифилиса.

Функциональная гиперактивность В-лф может объясняться тем, что они способны активироваться непосредственно макрофагами, в связи с чем вырабатываются и непротивотрепонемные антитела, а так же развитием аутоиммунных процессов по мере увеличения давности заболевания.



Рис. 4.8. Содержание Ig A у больных различными формами сифилиса.

После лечения снижение количества ЦИК происходит при вторичном сифилисе, но лишь при вторичном рецидивном – до нормы, в то время как при первичном и раннем латентном оно даже увеличивается (рис. 4.9.).

Таким образом, наиболее выраженные изменения в иммунном статусе у больных сифилисом отмечаются в начале инфекционного серопозитивного процесса – при первичном серопозитивном и вторичном свежем сифилисе, а наименее выраженные при раннем латентном, когда выраженность инфекционной аллергии минимальна. Причем в последнем случае все показатели практически не отличаются от нормы и после лечения претерпевают лишь незначительные изменения, более выраженные в показателе ЦИК (рис. 4.1. – 4.9.).



Рис. 4.9. Содержание ЦИК у больных различными формами сифилиса

Очевидно, что в данном случае устанавливается иммунологическое равновесие между макро- и микроорганизмом, при котором бледная трепонема не в состоянии преодолеть естественной и специфической резистентности организма и вызвать клинически выраженные изменения, формируя L- и цистформы, а организм не может обеспечить адекватный иммунный ответ, способный вызвать полную гибель трепонем. Именно подобное состояние противоинфекционной защиты при раннем латентном сифилисе лежит в основе большего количества неудач при лечении данной формы заболевания, развития серорезистентности, клинических и серологических рецидивов.

Следует отметить, что после проведенного специфического лечения сифилиса, основные патогенетически значимые отклонения в иммунограмме больных, выявляемые до лечения, а именно: количественный и качественный дисбаланс в Т-системе иммунитета, что выражается недостаточностью клеточно-опосредованных реакций, активацией супрессорных механизмов, что, очевидно, и лежит в основе поддержания толерантности организма к возбудителю, на фоне гиперпродукции В-лф, – сохраняются; кроме того, наблюдается еще большее сокращение популяции В-лф при сохранении их функциональной гиперактивности, сохраняется повышенная фагоцитарная активность нейтрофилов, как известно, не очень эффективная.

В связи с этим патогенетически оправдано и необходимо дополнить этиотропную терапию сифилиса назначением иммуномодулирующих средств, таких как, например, пептиды тимуса (тималин, тактивин), ликопид, полиоксидоний (Ломоносов К.М., 1998; Завьялов А.И. и соавт., 2000).

**ВЫВОДЫ**

Развитие сифилитической инфекции сопровождается иммунологическими изменениями, максимально выраженными при манифестных формах и минимально – при скрытом ее течении.

При сифилисе ведущем является дисбаланс в Т-клеточной системе иммунитета, что выражается в снижении общего количества Т-лф, Т-хелперов, иммунорегулярного индекса и повышении Т-супрессоров.

При ранних формах приобретенного сифилиса происходит снижение количества В-лф при одновременном повышении их функциональной активности, что выражается в гиперпродукции Ig A, M, G.

Повышение фагоцитарной активности нейтрофилов и снижение уровня комплемента имеют место при всех формах сифилиса, но максимально выражены в начале сифилитического процесса и в меньшей степени – по мере увеличения давности заболевания.

После пенициллинотерапии основные патогенетически значимые отклонения в иммунном статусе больных сифилисом сохраняются.

При всех формах сифилиса целесообразно применение иммуномодулирующих средств.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аковбян В.А. Эпидемическая вспышка сифилиса в России (1990 – 1998 г.г.) // Materia medica. – 1999. - №1 (21). – C. 30 – 39
2. Альпидовский В.К., Кумас Сотирис, Левашов И.В. Неспецифические положительные серологические реакции на сифилис при аутоиммунной гемолитической анемии на фоне выраженного нарушения клеточного и гуморального иммунитета // Вест. Рос. ун-та дружбы народов. Сер. Мед. – 1998. - №1. – С. 271 – 273
3. Антоньев А.А., Пострагина Д.П, Туркевич Ю.Н. Изменение иммунологической реактивности организма в динамике лечения у больных сифилисом // Вестн. дерматол. – 1977. - №8. – С. 39 – 43
4. Базиков И.А., Чеботарев В.В. Земцов М.А., Дробина Л.Г. Эпидемиология сифилиса в Ставропольском крае // Вестн. дерматол. – 1999. - №5. – С. 41 - 43
5. Бахметьева Т.М., Лоншаков Ю.И., Петрова И.В. Применение спленина с целью иммунокоррекции у больных с серорезистентностью после лечения сифилиса // Вестн. дерматол. – 1988. - №10. – С.38 – 42
6. Борисенко К.К., Винокуров И.Н., Потекаев Н.С. и соавт. Современные особенности клиники и течение сифилиса, ошибки его диагностики. М., 1989. – 117 с.
7. Брусиловская Д.А., Каганович Е.Л. Об иммуноаллергических процессах при сифилисе // Вестн. дерматол. – 1978. - №3. – С.83 – 85
8. Буданова Н.П. Изучение показателей неспецифической иммунологической реактивности у больных скрытым сифилисом // Вестн. дерматол. – 1979. - №1. – С.21 – 24
9. Буданова Н.П. Фагоцитарная функция лейкоцитов у больных скрытым сифилисом // Вестн. дерматол. – 1979. - №4. – С.18 – 22
10. Бурдак В.Н., Федотов В.П., Мануйлова Л.А., Погорелов В.В. Клинико-лабораторные параллели изменений у больных ранними стадиями сифилиса // Вестн. дерматол. – 1989. - №10. – С.10 – 13
11. Буценец Т.В., Кисель В.И., Черноокий Г.В., Новолодский В.Л. Реакция обострения Лукашевича – Герксгеймера при лечении больных сифилиса // Здравоохранение (Минск). – 1998. - №3. – 40 с.
12. Бычко-Токовой И.С., Пронькина Л.Н., Бахмистерова А.А. Заболевания, передаваемые половым путем (сифилис, гонорея, лимфогрануломатоз, донованоз, урогенитальный хламидиоз и болезнь Рейтера) // Уч. пособ. для студ. мед.фак. – Саранск. – 1998. – С. 1 – 10
13. Васильев Т.В., Топоровский Л.М., Буданова Н.П. Клинико-иммуноло-гический анализ скрытого сифилиса // Вестн. дерматол. – 1979. - №12. – С.9 – 13
14. Венерические болезни. Руководство для врачей. Под ред. О.К. Шапошникова. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Медицина. – 1991. – 554 с.
15. Главинская Т.А., Новикова С.И., Павловская В.Е. и соавт. Клинико-иммунологические показатели у больных сифилисом в процессе лечения // Вестн. дерматол. – 1987. - №8. – С.68 – 72
16. Давыдова Р.З., Бурштейн Ч.И., Абдуллаев А.Х. Аутоиммунологические реакции при сифилисе и их коррелятивные соотношения с РСК и функциональными пробами печени // Вестн. дерматол. – 1977. - №8. – С.44 – 49
17. Добржанская Р.С. Реакция Герксгеймера как проявления специфического взаимодействия антигена с антителом // Вестн. дерматол. – 1978. - №11. – С.77 – 83
18. Долгов А.Д. К использованию реакции бласттрансформации лимфоцитов сифилитических бубонов, как лабораторного диагностического теста // Вестн. дерматол. – 1978. - №3. – С.30 – 32
19. Есенин А.А. Динамика некоторых показателей естественной резистентности у больных сифилисом в процессе лечения // Вестн. дерматол. – 1983. - №3. – С.68 – 70
20. Зорин П.М., Кондратенко Л.А. Клинические и эпидемиологические аспекты шанкерного иммунитета // Вестн. дерматол. – 1979. - №3. – С.72 – 76
21. Иванов О.Л., Ломоносов К.М., Стенина М.А. Оценка иммуного статуса больных ранним сифилисом и его прогностическое для негативации серологических реакций // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 1998. - №6. – С. 47–51
22. Калмыкова Т.Д. Распространенность венерических болезней в Республике Башкортостан // Здравоохр. Башкортостана. – 1998. - №2. – С. 31 – 32
23. Капкаев Р.А., Ким Э.Г., Кан М.К. Иммуногенетические аспекты у больных сифилисом и у лиц находящихся с ними в половом контакте // Вестн. дерматол. – 1989. - №11. – С.29 – 32
24. Капкаев Р.А., Ким Э.Г., Любан Б.Л. Фагоцитарная активность лейкоцитов при сифилисе // Вестн. дерматол. – 1988. - №7. – С.69 – 73
25. Карапетян А.Ф. Факторы рискованного сексуального поведения наркозависимых лиц: Докл. на 7 Междунар. конф. “СПИД, рак и родств. пробл.”, С. – Питербург, 24 – 28 мая, 1999 // Рус. журн. “ВИЧ / СПИД и родств. пробл.” – 1999. – №1. – С. 123 –197
26. Кубанова А.А., Аковбян В.А., Тоскин И.Л. Современные представления об эпидемическом процессе инфекций, передаваемых половым путем, и ВИЧ – инфекции // Вестн. дерматол. – 2000.–№6.–С.14–19
27. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы // СПб . – Гиппократ. – 1992. – 256 с.
28. Ким Э.Г. Особенности иммуногенетики и иммуногенеза при сифилисе // Атореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1992. – 30 с.
29. Лаврик А.У., Косиа А.М., Туркевич Ю.Н. и соавт. Антибактериальные неферментные белки нейтрофильных лейкоцитов в периферической крови у больных сифилисом // Вестн. дерматол. – 1982. - №10. – С.24 – 26
30. Ломоносов К.М. Иммунорегуляторные нарушения как причина серорезистентности и замедленной негативации серологических реакций при сифилисе (клинико-иммунологические аспекты) // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2000. – 47 с.
31. Ломоносов К.М. Неспецифическая терапия сифилиса (краткие справочные данные) // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 1998. - №4. – С.79 – 80
32. Лосева В.А., Цыганкова Е.П., Макушкина В.К. и соавт. Ошибки диагностики ранних заразных форм сифилиса // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 1999. - №4. – С.15 – 17
33. Мавров Г.И., Бондаренко Г.М., Загоруйко Г.Е. Патогенез раннего сифилиса при сопутствующем хламидиозе // Микробиол. журн. – 1999. – №2 (61). – С. 66 – 73
34. Мануйлова Л.А. Дифференцированная неспецифическая терапия больных ранними стадиями сифилиса с учетом их иммунного статуса // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1987. – 14 с.
35. Мануйлова Л.А., Федотов В.П, Логунов В.П. Т-звено иммунитета у больных сифилисом // Вестн. дерматол. – 1983. - №3. – С.23 – 27
36. Милич М.В. Эволюция сифилиса // 2-е издание – М.: Медицина. – 1987. – 158 с.
37. Молочков В.А., Кряжева С.С., Римарчук Г.В. и соавт. Специфические поражения внутренних органов при врожденном сифилисе // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 1999. - №4. – С.26 – 31
38. Некрасова Л.В. Особенности гуморального иммунитета и интерферонового статуса у больных ранними формами сифилиса // Вестн. после дип. мед. образования. – 2000. - №1. – С. 30 – 31
39. Нестеренко Г.Б., Захаров В.К. Характеристика состояния гуморального и клеточного иммунитета у больных скрытым сифилисом // Вестн. дерматол. – 1983. - №10. – С. 67 – 71
40. Никольская Е.П., Фришман М.П., Тацкая Л.С., Дунаевская В.О. Содержание иммуноглобулинов у больных сифилисом // Вестн. дерматол. – 1977. - №9. – С. 28 – 31
41. Овчинников Н.М., Васильев Т.В. О серорезистентности при сифилисе // Вестн. дерматол. – 1983. - №4. – С. 21 – 28
42. Овчинников Н.М., Делекторский В.В. Ультраструктура бледной трепонемы и механизмы клеточной защиты до и в процессе лечения сифилиса // Вестн. дерматол. – 1981. - №12. – С. 37 – 40
43. Овчинников Н.М. Как трактовать результаты серологических реакций на сифилисе // Вестн. дерматол. – 1979. - №12. – С. 3 – 9
44. Овчинников Н.М, Резникова Л.С., Козинец Г.И., Стоянова О.А. Реакция бласттрансформации лимфацитов при сифилисе // Вестн. дерматол. – 1975. - №1. – С. 41 – 46
45. Овчинников Н.М., Резникова Л.С., Стоянова О.А. Специфические и неспецифические факторы иммунитета при экспериментальном сифилисе у кроликов // Вестн. дерматол. – 1980. - №6. – С. 27 – 31
46. Павлов С.Т., Шапошников О.К., Самцов В.И. и соавт. Коисные и венерические болезни // М.: Медицина. – 1985 – 364 с.
47. Писклакова Т.П., Ковалев Ю.Н., Летуновская И.А. Вторичный сифилис: особенности течения на современном этапе // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 1998. - №5. – С. 29 – 31
48. Попов В.Е., Дмитриев Г.А. Новые данные о механизме снижения иммунного ответа у больных сифилисом // Вестн. дерматол. – 1983. - №11. – С. 27 – 29
49. Прохоренков В.И., Шергин С.Н., Карачева Ю.В. Скрытый сифилис: современное состояние, проблемы // Инфекции. передаваемые половым путем – 2000 - №1 С. 9 – 15
50. Разнатовский Н.М., Соколовский Е.В., Красносельских Т.В. и соавт. Причины и факторы, способствующие развитию серологической резистентности после современного лечения сифилиса // Журн. дерматол. косметол. – 1996. - №1 – С. 60 – 66
51. Рассказов Н.И., Алтухов С.А., Еланцев Т.Х. Ранний врожденный сифилис в неонастельном периоде: клинические особенности и дисиностические проблемы // Рос. журн. и вен. бол. – 1999. - №4 С. 33 – 36
52. Резникова Л.С., Стоянова О.А., Самсонов В.А. и соавт. Реакции силомерации лейкоцитов у больных сифилисом и некоторыми дерматозами // Вестн. дерматол. – 1980. - №8. – С. 13 – 16
53. Резникова Л.С., Стоянова О.А., Самсонов В.А., Стоянов В.Б. Реакция лейкоцитоза у больных некоторыми дерматозами и сифилисом // Вестн. дерматол. – 1981. – №10. – С. 62 – 65
54. Родин Ю.А., Звягенцева Л.Е. Реакция агломерации лейкоцитов у кроликов, зараженных сифилисом // Вестн. дерматол. – 1978.-№12.–С. 26–28
55. Родин Ю.А., Родин А.Ю. Персистенция бледных трепонем и иммунитет при сифилисе // Вестн. дерматол. – 2000. – №6. – С. 23 – 24
56. Родионов А.Н. Сифилис: руководство для врачей. – СПб: Питер Пресс, 1997 – 288 с.
57. Сазонова Л.В., Буданова Н.П. Изучение иммунологической реактивности при скрытых формах сифилиса // Вестн. дерматол. – 1979. - №11. – С. 26 – 31
58. Скрипкин Ю.К., Шарапова Г.Я., Селисский Г.Д. Болезни передающиеся при половых контактах // - М. 1985
59. Соколовский Е.В., Фрейдлин И.С., Соколов Г.Н. и соавт. Оценка состояния иммунитета больных сифилисом на различных этапах развития инфекции. Журн. дерматолог. – 1996. - №1. – С. 39 – 45
60. Соловых Н.Н., Оркин В.Ф., Завьянов А.И. и соавт. Нейросифилис: наблюдения из практики последних лет // Рос. журн. кожн. и вен. бол. – 1998. – №5. – С. 31 – 35
61. Студницин А.А., Рукавишникова В.М. К 150 – летию Жана Альфреда Фурье // Вестн. дерматол. – 1982. - №4. – С. 75 – 77
62. Федотов В.П., Лесницкий А.И., Логунов В.П. и соавт. Кожная проба с 2,4 – динитрохлорбензолом как показатель первичного клеточного иммунологического ответа у больных с некоторыми коисными болезнями и сифилисом // Вестн. дерматол. – 1981. - №10. – С. 7 – 11
63. Фриго Н.В., Главинская Т.А., Комарова В.Д., Новикова С.И. Новые возможности “Lues Screen”: определение антител к ДНК в сыворотках крови, исследованных для подтверждения сифилиса // Заболев., передаваем. пол. путем. – 1998. - №6. – С. 17 – 21
64. Цераиди Н.Ф., Коротков Н.В., Дерюгин И.Л. Актуальные аспекты серорезистентности у больных сифилисом // Заболев., передаваем. пол. путем. – 1998. - №4. – С. 23 – 26
65. Цераиди Н.Ф. Актуальные проблемы иммунитета при сифилисе // Вестн. дерматол. – 1987. - №2. – С. 13 – 17
66. Цераиди Н.Ф. Гуморальная регуляция у больных сифилисом // Вестн. дерматол. – 1986. - №12. – С. 28 – 32
67. Цераиди Н.Ф. Коисный тест с аутолимфоцитами у больных сифилисом // Вестн. дерматол. – 1986. - №11. – С. 28 – 31
68. Цераиди Н.Ф. Т-клеточные субпопуляции у больных сифилисом // Вестн. дерматол. – 1986. - №5. – С. 24 – 27
69. Цераиди Н.Ф. Функциональная активность лейкоцитов у больных сифилисом // Вестн. дерматол. – 1986. - №6. – С. 24 – 28
70. Шакиров М.Т. Роль липополисахаридной и протеиновой фракций бледных трепонем в генус реакции обострения Яриша – Герксгеймера // Вестн. дерматол. – 1980. - №7. – С. 57 – 59
71. Юцковский А.Д., Тихомирова Н.В., Стефанович Я.А. и соавт. К проблеме серологической резистентности при сифилитической инфекции // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2000. - №1. – С. 23 – 28
72. Atwood W.G., Miller J.L. The immunoglobulin class of fluorescent treponemal antibodies in syphilis // Int J Derm. – 1970. – 9(4). – P. 259 – 266
73. Ebrahim Shahul H., Andrews William W., Zaidi Akbar A. et al. Syphilis, gonorrhaea and drung abuse among pregnant women in Jefferson County, Alabama, US, 1980 – 1994: Monitoring trends through systematically collected health services data // Sex. Transmitt. Infec. – 1999. - №5 (75). – P. 300 – 305
74. Barret L.K., Nasio J.M., Plummer F.A., Lukehart S.A. Departament of Medicine, Division of Allergy and Infections Diseases, University of Washington, Seattle 98195, USA. Infect & Immun. 1996 Mar
75. Fine J.M., lambin P., Desjobert H. Serum neopterin and beta – 2 – microglobulin concentrations in monoclonal gammopathies // Acta med Scund. – 1988. №2. P. 179 – 182
76. Fitzgerald T.J., Tomai M.I., George S., Trachte & Tomas R. Prostaglandins in experimental syphilis // Infection and Immunity. – 1991. - №1. – P. 143 – 149
77. Haustein U.F., Pfeil B. Analysis of 1983 – 1991 Leipzig University Dermatology Clinic observed cases of syphilis // Hautarzt. – 1993. - №1 (44). – P. 23 – 29
78. Hotson J.R. Modern neurosyphilis: a partially treated chronic meningitis // West J Med. – 1981. №135. – P. 191 – 200
79. Hubert C. et al. Immune response assotiated prodaction of neopterin // J exp med. – 1984. - №160. – P. 1310 – 1316.
80. Lukehart S.A., Hook E.W. 3d., Baker-Zandes S.A. et al. Invasion of the central nerwous system by treponema pollidium: implications for diagnosis and treatment // Ann Intern. Med. – 1988. - №109. – P. 855 – 862.
81. Mohr J.A., Criffiths W., Jackson R., Saadah H., Bird P., Riddie J. Neurosyphilis and penicillin levels in cerebrospinal fluid // JAMA. – 1976. – №236. – P. 2208 – 2209
82. Musher D.M., Schell R.F., Knok J.M. The Immunology of syphilis // Int J Dermatol. – 1976. – №8 (15). – P. 586 – 587
83. N/. Gom P.T., Jaffar S., Ricard D. et al. Immune stimulation by syphilis and malaria in HIV-2-infected and unifected villagers in West Africa // Biomed. Sci. – 1997. - №4 (54). – P. 251 – 255
84. Paul W.E. Fundamental Immunology – M: Мир, 1984. – 230 c.
85. Plesner T. Immunochemical studies of human beta – 2 – microglobulin – a review of recent metodological progress // Allergy. – 1980; №35. P. 627 – 637
86. Prodwinska J., Zaba R., Chomir M., Bowszyc J. The ability of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of syphilitic patiens to produce IL – 2 // FEMS Immunol Med. Microbiol. – 1995. - №112 (1). – P. 17 – 27
87. Polnicorn N., Witoonpanich R., Vorachit M., Vejjajiva S., Vejjajiva A // Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid after different treatment regimens for syphilis // Br. J Vener Dis. – 1980. - №56. – P. 363 – 367
88. Poulik M.D., Bloo A.D. // J Immunol. – 1973. - №110. – P. 1430 –1433
89. Rathore A.S., Ray K., Ramesh V.Periodic syphilis profile in a New Delhi hospital // Mukherjec Ajit. J. Commun. Diseases. – 1998. - №3 (30). – P. 153 – 157
90. Smitt P. Bakteriologischer test vereinfacht // Analytik. Ermahrungsindustrie. – 1997. – №9. – 18 p.
91. Tomai M.A., Barbara J., Elmguist B.J., Suzanne M., Warmka S.M., Fitzgerald T.J. Macrophage-mediated supression of Con A-induced IL-2 production in spleen cells from syphilitic rabbits // J Immunol. – 1989. - №143. – P. 309 – 314
92. Tomai M.A., Fitzgerald T.J. Splenic macrophage function in early syphilitic infection is complex // J Immunol. – 1991. - №146. – P. 3171 – 3176
93. Tramont E.C. Persistense of Treponema pallidium following penicillin Ci therapy. Reportal two cases // JAMA. – 1976. - №236. – P. 2206 – 2207
94. Sandhofer M., Pritz J. Leukozitenmigrationsinhibitionstest bei der Syphilis // Dtsch Med Wschr. – 1976. - №101 (11). – P. 417 – 418
95. Sher A. Beta-2-microglobulin and neopterin as marker for activation of the cellular immunity // Immunol Rev. – 1992. - № 427. – P. 183 – 188
96. Wachter H., Fuchs S., Hausen A., Raibnegger G., Werner E.R. Neopterin as marcer for activation of the cellular immunity-immunologic basis and clinical application // Adv. Clin. Chem. – 1989. - №27. P. 81 – 141
97. Wasserheit Judith N. Elimination of syphilis in the United States // Science. – 1998. – №5375 (281). – 353 p.
98. Wolters E.C., Hiche E.A., Tutoarima J.A. et al. Central nervous system involvement in early and late syphilis: the proplen of asymptomatis neurosyphilis // J Neur Sei. – 1988. – №88. – P. 229 – 239

1. \* неоптерин синтезируется макрофагами под контролем гамма-интерферона и может служить показателем функциональной активации взаимодействия макрофагов и лимфоцитов. [↑](#footnote-ref-1)
2. \*\* бета-2-микроглобулин является постоянной частью HLA II (Poulik M.D., Bloo A.D., 1973; Sher A., 1992), его синтез и высвобождение увеличивается при активации лимфоцитов (Plesner T., 1980; Fine J.M. et al., 1988; Sher A., 1992) и по увеличению его уровня можно судить об активности презентации антигенов. [↑](#footnote-ref-2)
3. \* полные гетерофильные антитела относятся к “естественным” антителам и характеризуют гуморальный неспецифический иммунитет. [↑](#footnote-ref-3)
4. \* примечание для табл. 2 – 9 аналогично табл. 1. [↑](#footnote-ref-4)