
С.В. Кошкин, Т.В. Чермных, ¹Г.А. Зайцева

ГБОУ ВПО Минздравсоцразвития РФ Кировская ГМА,

¹ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России»

Immunological parameters in syphilis patients with obvious clinical manifestations

¹G.A. Zaitseva

State Budget Educational Institution of Higher Education of the Health Care and Social Development Ministry of the Russian Federation "Kirov State Medical Academy"

¹Federal State Institution "Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency"

Аннотация

Среди инфекций, передаваемых половым путем, сифилис по-прежнему привлекает внимание специалистов-дерматовенерологов [1, 2]. Последнее десятилетие XX века характеризовалось чрезвычайно быстрым ростом заболеваемости сифилисом с последующим снижением к началу третьего тысячелетия. В России с 2000 года отмечено снижение заболеваемости сифилисом в общей сложности на 64,5%, однако с 2005 года темпы снижения значительно замедлились (в целом на 8,7%). Это можно объяснить тем, что многие факторы, обуславливающие

высокую заболеваемость, остались не устраненными и, возможно, не поддаются устранению [1]. Статистические данные по заболеваемости сифилисом в Кировской области коррелируют с таковыми по близлежащим областям и по России в целом (табл.1, 2).

Среди манифестных форм сифилиса в последнее время отмечается увеличение числа случаев тяжелого течения заболевания с выраженной клинической симптоматикой, висцеро- и невропатией. Описаны наблюдения злокачественного течения сифилиса с одновременными высыпаниями папулезных, бугорковых, гуммозных

Таблица 1. Заболеваемость сифилисом по близлежащим областям и по России (2010-2012гг)

Регионы	2010 год на 100 тыс.	2011 год на 100 тыс.	2012 год на 100 тыс.
В целом по РФ	44,9	37,9	
Республика Марий Эл	68,3	44,1	40,3
Республика Татарстан	37,3	35,1	29,0
Кировская область	43,7	36,2	33,5

	2007 г	2008г	2009 г	2010 г	2011 г
2012 г	на 100 тыс.	на 100тыс.	на 100тыс.	на 100 тыс.	на 100 тыс.
Заболеваемость	69,1	59,6	49,7	43,7	36,2
в т.ч. заразные формы	57,4%	62,3%	57,5%	46,5%	59,4%
Распределение по формам (%)					
Первичный	10,3	10,0	9,2	9,7	13
Вторичный	48,7	52,0	48,3	46,0	42,7
Скрытый	38,3	35,7	40,8	42,5	38,6
Врожденный	0,1	0	0	0	0
Нейросифилис	0,7	0,6	0,29	0,17	0,4

сифилидов и раннего менинговаскулярного нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных [3, 4]. В ряде работ, посвященных изучению современной эпидемии сифилиса в России, высказываются предположения о том, что клинические проявления и течение заболевания в настоящее время претерпели определенные изменения по сравнению с классическими описаниями Фурнье. Авторы многочисленных публикаций указывают на произошедший в последние десятилетия патоморфоз сифилитической инфекции, который связывают с изменением иммунологической реактивности организма человека, поскольку одним из существенных факторов патогенеза инфекционного заболевания, определяющих основные клинические проявления болезни, а также объясняющих полиморфизм симптомов у разных больных, является состояние иммунной системы. Действительно, обнаружены нарушения различных звеньев иммунитета у больных сифилисом [5-9]. При вторичном свежем сифилисе зарегистрировано наиболее низкое содержание Т-лимфоцитов [5-7]. Это соответствует представлениям о дисбалансе Т-клеточного звена иммунитета на ранних стадиях развития инфекции. Также было установлено, что концентрация циркулирующих иммунных

комплексов (ЦИК) повышена при сифилисе первичном и вторичном [5, 9]. У больных с «гиперманифестными» формами прослеживается тенденция к большему угнетению Т-клеточного звена с одновременным усилением реакций гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета [8]. Однако, полученные данные не всегда однозначны, они могут иметь популяционные отличия, поэтому представляло интерес оценить клинико-патогенетическое значение иммунологических нарушений у больных вторичным сифилисом с выраженными клиническими проявлениями заболевания.

Цель работы. Характеристика иммунологических показателей у больных сифилисом.

Объект и методы исследования. Под наблюдением находились 60 больных, у которых отмечались следующие клинические проявления: наличие язвенных шанкров, пустулезных сифилидов, гипертрофических папул, распространенной лейкодермы и алопеции. Исследовали комплекс показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также факторы неспецифической резистентности организма. Было выделено 5 групп пациентов: I – общая группа (n=60), II – мужчины (n=32), III – женщины (n=28), IV – больные с проявлениями, характерными для

вторичного свежего сифилиса ($n=16$), V – больные с проявлениями, характерными для рецидивного сифилиса ($n=44$). Среди больных V группы отдельно проанализировали показатели у 14 больных с распространенной сифилитической лейкодермой и 15 больных с алопецией. Группа сравнения включала 300 здоровых индивидов. Статистический анализ полученных результатов исследований осуществляли с помощью персонального компьютера с использованием пакета прикладных программ для «Microsoft-Excel», версия 11.0 для Windows xp, программы «Biostat», применяя методы общей статистики (M – средняя арифметическая величина, m_x – средняя ошибка средней, процентное распределение), сравнения двух величин по t -тесту Стьюдента.

Анализ данных, полученных при иммунологических исследованиях, позволил констатировать, что практически у всех больных достоверно снижено относительное содержание $CD4^+$

($p<0,001$) и $CD8^+$ -лимфоцитов ($p<0,05$), снижен процент $HLA-DR^+$ клеток ($p<0,05$), абсолютное содержание $CD16^+$ -лимфоцитов ($p<0,05$) и процент фагоцитирующих нейтрофилов ($p<0,001$). В то же время отмечено повышение значений следующих показателей: процентного содержания $CD20^+$ -лимфоцитов ($p<0,05$), НСТ-теста ($p<0,01$), повышение уровня IgG и IgM ($p<0,001$), ЦИК ($p<0,001$) в сыворотке крови. Сравнение групп мужчин и женщин со здоровыми выявило достоверное снижение общего количества лимфоцитов ($p<0,05$) и относительного содержания $CD8^+$ -клеток ($p<0,05$) у женщин в отличие от мужчин (табл. 3). Отмечено, что в группе больных, с проявлениями, характерными для рецидивного сифилиса, более выражено снижение относительного содержания $HLA-DR^+$ -клеток ($p<0,05$), $CD4^+$ ($p<0,001$) и $CD8^+$ -лимфоцитов ($p<0,05$), ФАН ($p<0,001$), чем у пациентов с проявлениями, характерными для свежего сифилиса (табл. 4). В этой же группе больных повышение относительного содержания $CD20^+$ -лимфоцитов ($p<0,05$), уровня IgG и

Показатели	Здоровые ($n=300$)	Больные ($n=60$)
Лейкоциты, $10^9/л$	$6,1\pm 0,1$	$6,0\pm 0,24$
Лимфоциты, %	$30,9\pm 1,76$	$27,8\pm 1,55$
$CD3^+$, %	$64,1\pm 1,25$	$64,6\pm 1,33$
$CD3^+$, абс.	$1,04\pm 0,074$	$1,16\pm 0,08$
$CD20^+$, %	$9,9\pm 0,77$	$12,2\pm 0,9^*$
$CD20^+$, абс.	$0,17\pm 0,02$	$0,21\pm 0,02$
$HLA-DR^+$, %	$19,5\pm 1,06$	$16,23\pm 1,04^*$
$HLA-DR^+$, абс.	$0,33\pm 0,023$	$0,27\pm 0,02^*$
НК-клетки ($CD16^+$), %	$18,2\pm 1,95$	$14,4\pm 1,2$
$CD16^+$, абс.	$0,37\pm 0,050$	$0,25\pm 0,02^*$
$CD4^+$, %	$53,5\pm 1,4$	$44,1\pm 1,25^{***}$
$CD4^+$, абс.	$0,62\pm 0,042$	$0,55\pm 0,05$
$CD8^+$, %	$28,7\pm 0,98$	$25,5\pm 0,9^*$
$CD8^+$, абс.	$0,34\pm 0,028$	$0,3\pm 0,03$
$CD4^+/CD8^+$ (ИРИ)	$1,8\pm 0,08$	$1,87\pm 0,1$
ФАН, %	$79,0\pm 1,3$	$67,4\pm 2,41^{***}$
ФИ	$8,0\pm 0,2$	$8,28\pm 0,3$
НСТ, %	$12,2\pm 1,2$	$20,45\pm 1,73^{***}$
Компл., усл.ед.	$5,08\pm 0,05$	$4,68\pm 0,1^{***}$
ЦИК, ед.опт.пл.	$0,074\pm 0,003$	$0,14\pm 0,01^{***}$
IgG, г/л	$11,0\pm 0,15$	$17,0\pm 0,76^{***}$
IgA, г/л	$2,2\pm 0,04$	$3,82\pm 0,44^{***}$
IgM, г/л	$1,6\pm 0,04$	$2,97\pm 0,31^{***}$

Примечание: здесь и в последующих таблицах достоверность различий – * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$

Показатели	Здоровые (n=300)	Больные IV группы (n=16)	Больные V группы (n=44)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,1±0,1	6,08±0,26	6,1±0,26
Лимфоциты, %	30,9±1,76	27,2±3,80	28,4±1,77
CD3 ⁺ , %	64,1±1,25	66,0±3,15	64,7±1,52
CD3 ⁺ , абс.	1,04±0,074	1,14±0,17	1,19±0,093
CD20 ⁺ , %	9,9±0,77	12,0±2,92	12,2±0,89*
CD20 ⁺ , абс.	0,17±0,02	0,19±0,04	0,22±0,023
HLA-DR ⁺ , %	19,5±1,06	16,67±2,80	16,17±1,19*
HLA-DR ⁺ , абс.	0,33±0,023	0,289±0,07	0,28±0,023
NK-клетки (CD16 ⁺), %	18,2±1,95	12,67±2,86	14,62±1,29
CD16 ⁺ , абс.	0,37±0,050	0,21±0,05*	0,26±0,27
CD4 ⁺ , %	53,5±1,4	44,5±2,91**	44,0±1,45***
CD4 ⁺ , абс	0,62±0,042	0,5±0,09	0,57±0,06
CD8 ⁺ , %	28,7±0,98	26,8±2,37	25,4±1,06*
CD8 ⁺ , абс	0,34±0,028	0,26±0,02	0,32±0,03
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (ИРИ)	1,8±0,08	1,79±0,22	1,88±0,12
ФАН, %	79,0±1,3	71,4±2,68*	66,7±2,97***
ФИ	8,0±0,2	8,03±0,53	8,45±0,35
НСТ, %	12,2±1,2	26,8±5,14**	17,98±1,57**
Компл., усл.ед.	5,08±0,05	5,1±0,28	4,64±0,1***
ЦИК, ед.опт.пл.	0,074±0,003	0,14±0,02**	0,14±0,01***
IgG, г/л	11,0±0,15	17,22±1,46**	17,15±0,91***
IgA, г/л	2,2±0,04	5,92±2,17	3,38±0,27***
IgM, г/л	1,6±0,04	2,91±0,45**	2,98±0,38***

IgM было значимо выше ($p < 0,001$). Заслуживает особого внимания значительное увеличение концентрации IgG и ЦИК ($p < 0,001$) у пациентов с алопецией, у больных с лейкодермой с высокой достоверностью ($p < 0,001$) зарегистрировано снижение относительного содержания CD4⁺-лимфоцитов (табл. 5).

Выявленные изменения иммунологических показателей у больных сифилисом с выраженными клиническими проявлениями свидетельствуют о недостаточности клеточного звена иммунитета при активации гуморального звена. По мнению Аствацатурова К.Р. [13], выпадение волос при сифилитической алопеции происходит в результате развития специфического инфильтрата в самом волосяном фолликуле. Доказано, что иммунные механизмы обуславливают развитие гнездной алопеции (ГА): многими авторами у больных ГА зарегистрировано снижение процентного и абсолютного числа Т-клеток, снижение абсолютного содержания В-лимфоцитов и дисиммуноглобулинемия (повышение уровня Ig M) [10, 11]. Результаты исследований

биоптатов кожи больных ГА свидетельствуют об отложениях иммунных комплексов в зоне базальной мембраны и вокруг сосудов, с последующим повреждением стенок сосудов, что объясняет нарушение микрогемодинамики (МГЦ) у больных алопецией [11, 12]. Учитывая полученные результаты, а именно дисиммуноглобулинемию и высокий уровень ЦИК, зарегистрированные у больных с сифилитической алопецией можно предположить влияние иммунологических механизмов на развитие данных проявлений.

Считается, что в основе патологических изменений при сифилитической лейкодерме лежат нейротрофические нарушения, вызванные поражением нервной системы бледной трепонемой или её токсинами [13]. В последние десятилетия накапливается все больше фактов, свидетельствующих о важности иммунных нарушений в патогенезе многих заболеваний, в том числе – дисхромий (витилиго). При изучении иммунологического статуса больных витилиго было выявлено снижение общего числа Т-лимфоци-

Показатели	Здоровые (n=300)	Больные с алопецией (n=15)	Больные с лейкодермой (n=14)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,1±0,1	6,22±0,46	6,0±0,45
Лимфоциты, %	30,9±1,76	29,55±3,53	29,36±3,75
CD3 ⁺ , %	64,1±1,25	65,4±2,20	66,5±2,15
CD3 ⁺ , абс.	1,04±0,074	1,09±0,12	1,28±0,16
CD20 ⁺ , %	9,9±0,77	12,3±1,57	12,3±1,73
CD20 ⁺ , абс.	0,17±0,02	0,21±0,05	0,24±0,05
HLA-DR ⁺ , %	19,5±1,06	17,8±2,48	16,18±1,91*
HLA-DR ⁺ , абс.	0,33±0,023	0,29±0,04	0,32±0,06
НК-клетки (CD16 ⁺), %	18,2±1,95	18,36±2,91	14,73±2,95
CD16 ⁺ , абс.	0,37±0,050	0,32±0,06	0,27±0,06
CD4 ⁺ , %	53,5±1,4	47,1±3,81	43,7±1,99***
CD4 ⁺ , абс	0,62±0,042	0,5±0,05	0,56±0,07
CD8 ⁺ , %	28,7±0,98	24,0±2,27	25,0±1,66
CD8 ⁺ , абс	0,34±0,028	0,27±0,03	0,31±0,03
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (ИРИ)	1,8±0,08	1,99±0,19	1,84±0,15
ФАН, %	79,0±1,3	62,84±8,13*	70,64±4,6
ФИ	8,0±0,2	8,4±0,88	8,93±0,71
НСТ, %	12,2±1,2	21,3±3,46*	19,36±3,95
Компл., усл.ед.	5,08±0,05	4,6±0,15**	4,54±0,21*
ЦИК, ед.опт.пл.	0,074±0,003	0,17±0,03**	0,13±0,02*
IgG, г/л	11,0±0,15	20,45±2,28***	15,12±1,15***
IgA, г/л	2,2±0,04	3,81±0,52**	2,96±0,5
IgM, г/л	1,6±0,04	2,69±0,65	3,25±0,69*

тов, дисбаланс регуляторных субпопуляций Т-клеток в результате снижения количества Т-хелперов (CD4⁺), увеличение концентрации ЦИК в сыворотке крови [14]. Участие Т-клеточного звена в развитии витилиго было показано в работах и других авторов [15, 16]. Кошевенко Ю.Н. при электронной микроскопии биоптатов очагов витилиго обнаружил отсутствие меланоцитов, скопления активизированных лимфоцитов и накопление С3 компонента комплемента в зоне депигментации [17]. Опираясь на полученные данные, автор высказал предположение, что к депигментации при витилиго приводит деструкция меланоцитов, вызванная высокой концентрацией цитокинов, выделяемых активированными Т-клетка-

ми, макрофагами, клетками Лангерганса. Учитывая выявленные иммунологические изменения у больных с сифилитической лейкодермой, можно провести аналогию между механизмом развития лейкодермы и витилиго. Косвенные признаки свидетельствуют о том, что развитие лейкодермы может быть обусловлено нарушением функции меланоцитов, опосредованной работой Т-клеток.

Таким образом, изучение механизмов иммунорегулирования позволяет объяснить различные формы и варианты клинического течения заболевания, предположить патогенез развития манифестаций.

1. Иванова М.А., Лосева О.К., Малыгина Н.С. и соавт. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период с 2000 по 2008г.: основные тенденции. Клиническая дерматология и венерология 2009; 6: 26-30.

2. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Каспирович М.А. Анализ эпидемической ситуации и динамики заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Рос-

сийской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии 2010; 5: 4-21.

3. Потекаев Н.С., Потекаев С.Н., Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А. Поздний сифилис и ВИЧ-инфекция. Вестник дерматологии и венерологии 2003; 3: 57-60.

4. Smirnova O.I., Smirnova T.S., Dudko V.Y. et al. Clinical characteristics of syphilis among patients with HIV infection according to data of ST-Peter. Book of abstracts 2nd Continental Congress of Dermatology/ 4th Russian Congress of Dermatovenereology 2011; p.153.

5. Цераиди Н.Ф. Актуальные проблемы иммунитета при сифилисе. Вестник дерматологии и венерологии 1987; 2: 13-17.

6. Соколовский Е.В., Фрейдлин И.С., Соколов Г.Н. и соавт. Оценка состояния иммунитета больных сифилисом на различных этапах развития инфекции. Журн. дерматовенерол. и косметол. 1996; 1: 39-45.

7. Андропова Н. В., Пичугин А. В., Атауллаханов Р. И. и др. Иммунный статус больных ранними формами сифилиса. Сборник трудов IV научно-практической конф. "Терапия социально значимых заболеваний в дерматовенерологии. Новые лекарственные препараты и средства в дерматологии и косметологии" 2004: 238.

8. Андропова Н.В., Шульгина И.Г. Некоторые вопросы патогенеза ранних форм сифилиса: экспрессия изоформ CD45 ассоциирована с негативацией нетрепонемных тестов. Иммунология 2010; 2: 76.

9. Богуш П.Г., Важбин Л.Б., Чуксина Ю.Ю. и соавт. Оценка иммунологической реактивности у больных сифилисом. Новости "Вектор-Бест" 2003; 3: 29.

10. Суворова К.Н., Гаджигороева А.Г. Гнездная алопеция. Часть I. Этиология и патогенез. Вестник дерматологии и венерологии 1998; 5 : 67-73.

11. Потекаев Н.Н., Коган Е.А., Гаджигороева А.Г. и соавт., Исследование местных иммунных механизмов воспаления при гнездной алопеции с учетом активности заболевания. Клиническая дерматология и венерология 2011; 5: 103-107.

12. Бухова В.П., Самсонов К.А., Резайкина А.В., Фоменко И.А. Иммуноморфологические исследования у больных очаговой алопецией. Вестник дерматологии и венерологии 1998; 5: 74-75.

13. Аствацатуров К.Р. Сифилис, его диагностика и лечение. Москва: Медицина, 1971.

14. Арифов С.С., Исмаилова Г.А., Хамидова Х.Р., Кочеткова И.Ю. Иммунологический статус у больных витилиго. Вестник дерматологии и венерологии 1994; 1: 19-20.

15. Becker J., Guldberg P., Zeuthen J., Brocker E.-B. Accumulation of identical T cells in melanoma and vitiligo-like leukoderma. J Invest Dermatol. 1999; 113:1033-1038.

16. Feier V., Koreck A., Drugarin D. Modification of lymphocyte subpopulation and interleukine 4 serum in nonsegmental vitiligo. Abstracts of the 8th Congress of the EADV, Amsterdam 1999: 323.

17. Кошевенко Ю.Н. К вопросу о причинах гибели меланцитов при витилиго. Патоморфологическая картина пораженной кожи. Росс. журн. кожн. и вен. болезней 2000; 1: 53-63.

Сведения об авторах:

Кошкин Сергей Владимирович – заведующий кафедрой дерматовенерологии Кировской ГМА, д.м.н.

610046 г.Киров, ул.Московская, 79 тел. (8332) 64-78-11, koshkin_sergei@mail.ru

Черных Татьяна Валентиновна – ассистент кафедры дерматовенерологии Кировской ГМА

610046 г.Киров, ул.Московская, 79 тел. (8332) 64-78-11, koshkin_sergei@mail.ru

Зайцева Галина Алексеевна - первый заместитель директора Кировского НИИ гематологии и переливания крови по научной работе, д.м.н., профессор.

Поступила 11.02.2014 г.