

УДК: 616-002.6-097-08-07

DOI: 10.14427/jipai.2019.3.43

Систематический обзор исследования проблемы серорезистентности после перенесенной сифилитической инфекции на современном этапе

М.Б. Дрождина

Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Systematic review of current studies of the problem of serological non-responsiveness after treatment of syphilitic infection

M.B. Drozhkina

Kirov State Medical University of the Ministry of health of the Russian Federation

Аннотация

В статье представлены современные данные об эпидемиологии, предрасполагающих факторах, коморбидности замедленной серонегативации и серорезистентности после перенесенного сифилиса. Подробно описана доказательная база взаимосвязи серорезистентности и главного комплекса гистосовместимости HLA. Представлена информация, что риск развития серорезистентности у обладателей антигена В18 в 2 раза выше по сравнению с лицами, не имеющими данного антигена в своем фенотипе. Выявленный антиген гистосовместимости В5 у больных сифилисом, требует назначение препаратов пенициллина для лечения сифилиса, ввиду наименьшего риска развития серорезистентности в данном случае. Напротив, обладателям фенотипа В7-В18, назначение препаратов пенициллина не целесообразно, так как повышается риск возникновения серорезистентности в 4,7 раза. Мужчины-обладатели антигена DRB1*10 в 4,1 раза чаще демонстрируют формирование серорезистентности после пролеченного сифилиса по сравнению с лицами, не имеющими названного антигена в своем фенотипе. Аллель DRB1*04 обладает превентивными свойствами по отношению к формированию серорезистентности после перенесенного сифилиса у мужчин.

Ключевые слова

Серорезистентность, замедленная серонегативация, ВИЧ-инфекция, HLA-маркеры.

Введение

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и терапии сифилитической инфекции, в настоящее время сифилис оста-

Summary

The article presents modern data on the epidemiology, predisposing factors, comorbidity of slow seronegativity and seroresistance after treatment of syphilis. Described evidence base of the relationship of seroresistance and the main complex of HLA histocompatibility. The risk of seroresistance in the owners of the antigen B18 is 2 times higher compared to persons who do not have this antigen in their phenotype. Identified histocompatibility antigen B5 in patients with syphilis requires the appointment of penicillin drugs due to lower risk of seroresistance in this case. On the contrary, for the owners of the phenotype B7-B18, the appointment of penicillin is not advisable, since the risk of seroresistance is 4.7 times higher. Male carriers of the antigen DRB1*10 are 4.1 times more likely to demonstrate seroresistance after treatment of syphilis compared with persons who do not have the said antigen in their phenotype. Allele DRB1*04 has preventive properties in relation to the formation of seroresistance after syphilis in male patients.

Keywords

Serological non-responsiveness, delayed seronegativity, HIV infection, HLA markers.

ется угрожающей проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Социальная значимость проблемы сифилитической инфекции заключается том, что с каждым годом все

чаще регистрируются случаи латентных форм данного заболевания, зачастую сопряженных с поражением центральной нервной системы, внутренних органов, рождением детей с врожденным сифилисом. Все эти нюансы течения сифилиса диктуют необходимость поиска новых методик диагностики и лечения сифилиса на современном этапе.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2008 году было зарегистрировано 36 миллионов распространенных случаев сифилиса и 11 миллионов случаев среди взрослых в возрасте от 15 до 49 лет [1]. Несмотря на то, что эти показатели в 2012 году составили по данным ВОЗ 18 и 5,6 миллионов новых случаев соответственно, проблема остается очень актуальной и требует дальнейшего изучения с целью оптимизации методов диагностики, лечения и профилактики. По мнению экспертов ВОЗ, большинство случаев зарегистрированного сифилиса приходилось на страны Африки к югу от Сахары, Китай и Россию, что было связано с социальными и экономическими изменениями [1]. Также в медицинском сообществе в последнее время активно обсуждается взаимосвязь сифилитической инфекции и повышенным риском заражения ВИЧ, с коэффициентами риска в диапазоне от 2,3 до 8,6 [2, 3]. Обзор исследований, проведенных по всему миру, показал, что распространенность сифилиса среди взрослых, живущих с ВИЧ-инфекцией, составляет 9,5% [4].

Нельзя недооценить и проблему серорезистентности (СР) после перенесенного сифилиса. Зачастую эти состояния формируются, когда терапевтические методики ведения пациентов с сифилисом не дают должной результативности. В настоящее время принято считать успешным проведенное лечение пациента с сифилисом, когда в дополнение к разрешившейся клинической картине, мы констатируем 4-кратное снижение титров антител в серологических реакциях. Эта рекомендация была основана на многолетней работе S.T. Brown и соавторов [5], в которой были получены данные лаборатории исследований венерических заболеваний (VDRL) у пациентов с сифилисом, продемонстрировавших разрешение симптомов болезни и четырехкратное снижение титров антител через три месяца после окончания терапии первичного и вторичного сифилиса. Тем не менее, некоторые пациенты в клинической практике не следуют классическим канонам серологического ответа на терапию, демонстрируя менее чем четырехкратное снижение титров в нетрепонемных тестах без признаков

недостаточной или неудачной терапии, а также с отсутствием данных за повторное заражение. В этих случаях принято рассматривать вопрос о назначении дополнительного курса специфического лечения сифилиса. Однако, успех в случае проведения данной терапии достигается лишь в 23,6 - 33% случаев [6].

По данным различных авторов, доля пациентов с сформировавшейся серорезистентностью после перенесенной сифилитической инфекции составляет от 4,9 до 25,6% [7-9]. Считается, что серонегативация быстрее развивается у пациентов молодого возраста, с ранними стадиями сифилиса и более высокими титрами в нетрепонемных тестах до начала проводимой терапии [10, 11].

Существует точка зрения, что серорезистентность и замедленная негативация серологических реакций объясняется, высоким уровнем заболеваемости сифилисом и масштабным применением в 90-х годах XX века дюрантных препаратов пенициллина (бициллины, экстенциллин и пр.) [8, 9, 13]. Существуют и другие причины формирования замедленной серонегативации, которые мы рассмотрим ниже.

Серологические тесты являются наиболее широко используемыми лабораторными методами диагностики сифилиса и мониторинга его течения после лечения [14]. Титр нетрепонемных антител обычно коррелирует с активностью заболевания, и этот титр является основой для оценки терапевтического ответа [15]. Титры нетрепонемных тестов, как правило, снижаются сразу после терапии, а в ряде случаев и во время терапии. У некоторых пациентов антитела в нетрепонемных тестах могут сохраняться в течение длительного времени в диапазоне, который мало отличается от исходного титра после пройденной адекватной терапии. Эти антитела иногда сохраняются в течение всей жизни пациента.

Одно из самых масштабных исследований пациентов с сифилисом было проведено в Китае, с использованием базы данных больницы Чжуншань. Исследование включало в себя 5 460 пациентов с сифилитической инфекцией, получавших лечение с июня 2005 по май 2010 года [16]. Из них для проведения детального обследования было отобрано 1327 пациентов. Из исследования были выведены пациенты с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, недолеченные, прерывавшие лечение пациенты. Также были исключены больные с ложноположительными серологическими реакциями, страдавшие лепрой, системной красной волчанкой, гепатитами В и

С, ревматоидным полиартритом, заболеваниями щитовидной железы и респираторными инфекциями. Беременные, пациенты с реинфекцией также были исключены из исследования. Средний возраст пациентов составил 41 год, причем 58,9% пациентов были мужчины. В этой выборке 31,4% пациентов имели скрытый сифилис, 22% - первичный сифилис, 27,1% - вторичный сифилис и 19,5% - третичный сифилис. Через год после лечения, 65,6% показали серологическое излечение, но у 34,4% была констатирована замедленная серонегативация. Обнаружено, что пациенты старше 40 лет имеют сравнительно более низкую вероятность достижения серологического излечения, чем пациенты, моложе 23 лет. Ретроспективный анализ показал, что пожилой возраст был связан с меньшей вероятностью серологического излечения или снижения исходного титра в тесте быстрых плазменных реактивов (RPR) [17]. Эти данные подтверждают и другие авторы, считающие, что пожилое население обычно демонстрирует возрастающее старение иммунной системы и иммуносупрессию, которые влияют на серологический ответ при терапии сифилиса [10, 11, 18]. Доказана взаимосвязь формирования замедленной серонегативации с предшествующим диагнозом поздних форм сифилиса, нейросифилиса, скрытого сифилиса [19, 20].

Предрасполагающими факторами развития серорезистентности недавнего времени считались: поздно начатое лечение сифилиса, неполноценное лечение (недостаточные суточные и курсовые дозы противосифилитических средств), наличие сопутствующих инфекций и заболеваний внутренних органов, сопутствующая иммуносупрессия, формирование L- и цист-форм *Treponema pallidum*, антиидиотипические антитела и антифосфолипидный синдром [8, 9, 21].

Влияние разновидности бледной трепонемы на течение серонегативации является нечасто обсуждаемым моментом. Однако есть данные, что подтипы бледной трепонемы в разных регионах не были одинаковыми, различаясь по патогенности. Некоторые ученые сообщают, что подтип бледной трепонемы в Китае отличается от подтипа бледной трепонемы в других странах [22, 23]. Возможно, данный факт также играет роль в скорости серонегативации, наряду с другими предрасполагающими факторами.

Интересные данные были получены при анализе взаимосвязи формирования замедленной серонегативации у пациентов с сифилисом, одновременно страдающих ВИЧ-инфекцией. Ряд авторов указывают на то, что ВИЧ-инфицированные

пациенты имеют меньше шансов достичь серонегативацию после лечения сифилиса [24, 25]. Другие исследования, напротив, не выявили связи ВИЧ-инфекции и серонегативации у пациентов с сифилисом [25, 26, 27, 28]. Анализ среднего снижения титра микрореакции преципитации показал, что у пациентов с первичным сифилисом, коинфицированных ВИЧ, наблюдалось значительно более медленное снижение титра антител, чем у пациентов с сифилисом, не инфицированных ВИЧ. Это исследование является одним из немногих, измеряющих скорость снижения титров антител с течением времени. Тем не менее, различия между ВИЧ-инфицированными и ВИЧ-неинфицированными людьми не были признаны статистически значимыми для пациентов с вторичным и скрытым сифилисом [26]. Есть сообщения, что количество CD4 <200 клеток/мл было связано с повышенным риском замедленной серонегативации [29, 30].

В настоящее время доказана связь антигенов гистосовместимости системы HLA с возникновением ряда заболеваний, в том числе имеются данные о том, что индивидуальная чувствительность к инфекциям обусловлена генетически. Эти данные получили подтверждение и при изучении пациентов с замедленной серонегативацией после перенесенного сифилиса. В работе российских авторов [8, 9, 31] была доказана взаимосвязь главного комплекса гистосовместимости HLA и вероятностью развития серорезистентности после перенесенного сифилиса. Было установлено, что пациенты, имеющие в своем фенотипе антиген В18 имеют в 2 раза большую вероятность формирования серорезистентности после перенесенной сифилитической инфекции по сравнению с больными, не являющимися носителями данного антигена. Внутрелокусное сочетание антигенов В7-В40 у пациентов с сифилисом повышает относительный риск возникновения серорезистентности в 3,7 раза [8, 9, 31]. На основании данного исследования стало возможным прогнозировать склонность к формированию серорезистентности у женщин, больных сифилисом. Так, обладательницы сочетания антигенов В7-В40 и В27-В40 в 5,9 и 4,9 раза чаще по сравнению с контрольной группой формируют серорезистентность. Что касается мужчин, то у них была выявлена ассоциативная связь аллели DRB1*10 со склонностью повышать риск формирования СР в 4,1 раз. У мужчин также не было зарегистрировано ни одного больного с наличием аллели DRB1*04, что говорит о превентивных

свойствах данного фенотипа в формировании СР у мужчин.

Помимо данного факта, у пациентов с серорезистентностью, получавших лечение пенициллином, было также отмечено увеличение частоты выявления антигена гистосовместимости В18 и сочетания антигенов В7-В18. Таким образом авторы констатировали нецелесообразность назначения пенициллина в качестве препарата выбора для лечения сифилиса у пациентов-носителей антигена гистосовместимости В18, в виду двукратного повышения риска развития серорезистентности, а также у носителей сочетания антигенов В7-В18 у данной группы больных, в виду повышения риска развития СР в 4,7 раз. В случае выявления антигена гистосовместимости В5 у больных сифилисом, назначение препаратов пенициллина, напротив, является предпочтительным, так как вероятность формирования СР в данном случае минимальна [9, 31]. напротив, снижение частоты встречаемости антигена гистосовместимости В5.

Анализ иммуногенетических маркеров у больных с замедленной серонегативацией в зависимости от половой принадлежности не выявил каких-либо особенностей [9].

Исследование частоты встречаемости гаплотипических сочетаний HLA-антигенов в группе больных с серорезистентностью показало, что нет их существенных отличий от частоты гаплотипов, наиболее распространенных в евро-

пейской популяции в целом и среди населения Кировской области, в частности. Это, вероятней всего, объясняется меньшим участием гаплотипических сочетаний антигенов системы HLA в развитии предрасположенности к формированию серорезистентности после перенесенного сифилиса [9, 31].

Пациенты с СР, обладатели фенотипических сочетаний антигенов гистосовместимости В7-В40 и В15-В40 склонны к недостаточности Т-звена иммунитета соответственно в 10,2 и 9,6 раз чаще. Характер распределения антигенов HLA II класса у больных с СР, сопровождающейся дисфункцией Т-звена иммунитета, не продемонстрировал каких-либо существенных отличий от здоровых [8, 9, 31].

Таким образом, неадекватный иммунный ответ у больных с СР после перенесенного сифилиса ассоциируется с определенными HLA-антигенами и их сочетаниями. Следовательно, метод тканевого типирования может быть использован для выделения среди больных с СР групп риска по развитию вторичного иммунодефицитного состояния, что позволяет приблизиться к решению проблемы фенотипической коррекции дефектов иммунореактивности.

Вопросы изучения проблемы замедленной серонегативации после перенесенного сифилиса продолжают оставаться актуальными и выдвигают новые гипотезы для изучения данного состояния.

Литература

1. World Health Organization. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections—2008. World Health Organization, Geneva, Switzerland 2012. Last accessed on August 29, 2015 at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75181/1/9789241503839_eng.pdf?ua=1.
2. Otten MW, Jr, Zaidi AA, Peterman TA, et al. High rate of HIV seroconversion among patients attending urban sexually transmitted disease clinics. *AIDS*. 1994; 8 : 549–53. doi: 10.1097/00002030-199404000-00020.
3. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect*. 1999; 75(1): 3–17. doi: 10.1136/sti.75.1.3.
4. Kalichman SC, Pellowski J, Turner C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. *Sex Transm Infect*. 2011; 87: 183–90. doi: 10.1136/sti.2010.047514.
5. Brown ST, Zaidi A, Larsen SA, Reynolds GH. Serological response to syphilis treatment. A new analysis of old data. *JAMA*. 1985; 253(9):1296–9. doi: 10.1001/jama.1985.03350330094030.
6. Соколовский Е.В. Серологическая резистентность после лечения сифилиса (причины и факторы развития, профи-

лактика и лечение). Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. СПб., 1995.

7. Seña AC, Zhang XH, Li T, Zheng HP, Yang B, Yang LG, Salazar JC, Cohen MS, Moody MA, Radolf JD, Tucker JD. A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. *BMC Infect Dis*. 2015 Oct 28; 15: 479. doi: 10.1186/s12879-015-1209-0.

8. Дрождина М.Б. Клинико-иммуногенетическая характеристика больных с замедленной серонегативацией после лечения сифилитической инфекции. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Гос. науч. центр дерматовенерологии. Москва, 2009.

9. Дрождина М.Б., Кошкин С.В., Зайцева Г.А. Значение антигенов гистосовместимости HLA I и II классов в формировании серорезистентности после перенесенного сифилиса. *Клиническая дерматология и венерология*. 2009; (3):21–24.

10. Knaute DF, Graf N, Lautenschlager S, Weber R, Bosshard PP. Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. *Clin Infect Dis*. 2012;55(12):1615–22. doi: 10.1093/cid/cis757.

11. Tittes J, Aichelburg MC, Antoniewicz L, Geusau A. Enhanced therapy for primary and secondary syphilis: a longitudinal

- retrospective analysis of cure rates and associated factors. *Int J STD AIDS*. 2013;24(9):703–11. doi: 10.1177/0956462413480721.
12. Лосева О.К., Катунин Г.Л. Скрытый сифилис и серорезистентность. Ассоциация Санам. ИППП. 2003; (2):42–43. .
 13. Мыскин В.С., Лосева О.К., Катунин Г.Л. «Серорезистентность» при сифилисе в практике дерматовенеролога. Ассоциация Санам. ИППП, 2003; (2): 24–26.
 14. Workowski KA, Berman SM (2010) Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 59: 1–110.
 15. Tsang RSW, Martin IE, Lau A, Sawatzky P (2007) Serological diagnosis of syphilis: comparison of the Trep-Chek IgG enzyme immunoassay with other screening and confirmatory tests. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 51(1): 118–124. doi. org/10.1111/j.1574-695X.2007.00289.x
 16. Man-Li Tong , Li-Rong Lin , Gui-Li Liu , Hui-Lin Zhang, Yan-Li Zeng, Wei-Hong Zheng, Li-Li Liu , Tian-Ci Yang. Factors associated with serological cure and the serofast state of HIV-negative patients with primary, secondary, latent, and tertiary syphilis. Published: July 23, 2013 doi.org/10.1371/journal.pone.0070102
 17. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ. Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med*. 1991; 114(12): 1005–9. doi: 10.7326/0003-4819-114-12-1005.
 18. Castro R, Prieto E, Aguas MJ, Manata MJ, Botas J, Pereira FM. Detection of *Treponema pallidum* sp *pallidum* DNA in latent syphilis. *Int J STD AIDS*. 2007; 18(12): 842–5. doi: 10.1258/095646207782716901.
 19. Tong ML, Lin LR, Liu GL, Zhang HL, Zeng YL, Zheng WH, et al. Factors associated with serological cure and the serofast state of HIV-negative patients with primary, secondary, latent, and tertiary syphilis. *PLoS One*. 2013; 8(7) doi: 10.1371/journal.pone.0070102.
 20. Jinno S, Anker B, Kaur P, Bristow CC, Klausner JD. Predictors of serological failure after treatment in HIV-infected patients with early syphilis in the emerging era of universal antiretroviral therapy use. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 605. doi: 10.1186/1471-2334-13-605.
 21. Ghanem KG, Erbelding EJ, Wiener ZS, Rompalo AM. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Infect*. 2007; 83(2): 97–101. doi: 10.1136/sti.2006.021402.
 22. Li J, Wang LN, Zheng HY. Predictors of serological cure and serofast state after treatment in HIV-negative patients with early syphilis in China. *Sex Transm Infect*. 2013; 89(1): 69. doi: 10.1136/sextrans-2012-050711.
 23. Seña AC, Wolff M, Martin DH, Behets F, Van Damme K, Leone P, et al. Predictors of serological cure and serofast state after treatment in HIV-negative persons with early syphilis. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(11): 1092–9. doi: 10.1093/cid/cir671.
 24. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(2): 258–65. doi: 10.1086/589295.
 25. Manavi K, McMillan A. The outcome of treatment of early latent syphilis and syphilis with undetermined duration in HIV-infected and HIV-uninfected patients. *Int J STD AIDS*. 2007; 18(12): 814–8. doi: 10.1258/095646207782717018.
 26. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med*. 1997; 337(5): 307–14. doi: 10.1056/NEJM199707313370504.
 27. Dionne-Odom J, Karita E, Kilembe W, Henderson F, Vwalika B, Bayingana R, et al. Syphilis treatment response among HIV-discordant couples in Zambia and Rwanda. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(12): 1829–37. doi: 10.1093/cid/cit146.
 28. Knaute DF, Graf N, Lautenschlager S, Weber R, Bosshard PP. Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(12): 1615–22. doi: 10.1093/cid/cis757.
 29. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(2): 258–65. doi: 10.1086/589295.
 30. Jinno S, Anker B, Kaur P, Bristow CC, Klausner JD. Predictors of serological failure after treatment in HIV-infected patients with early syphilis in the emerging era of universal antiretroviral therapy use. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 605. doi: 10.1186/1471-2334-13-605.
 31. Дрожжина М.Б., Кошкин С.В. Связь показателей иммунного статуса с HLA-фенотипом у больных с серорезистентностью после перенесенного сифилиса. *Аллергология и иммунология*. 2009; 10(2): 239–240.

Сведения об авторе:

610998, Россия, Кировская область, город Киров, улица К. Маркса, 112

Дрожжина Марианна Борисовна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ. <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>

e-mail: drozhdina@yandex.ru

тел. +79128276252

Поступила 6.06.2019 г.