

# Особенности иммунологической реактивности у больных ранним скрытым сифилисом

Захаров С. В.<sup>†</sup>, Горбунцов В. В.<sup>†</sup>, Захаров В. К.<sup>†</sup>,  
Жила И. В.<sup>‡</sup>, Скотаренко Е. Г.<sup>‡</sup>

<sup>†</sup>ГЗ «Днепропетровская медицинская академия МЗО Украины»,

<sup>‡</sup>КЗ «Днепропетровская городская клиническая больница №17» Днепропетровского областного совета»

## ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ У ХВОРИХ НА РАННІЙ ПРИХОВАНІЙ СИФІЛІС

Захаров С. В., Горбунцов В. В., Захаров В. К., Жила І. В., Скотаренко О. Г.

Приведено результати використання імуномодулятору Кагоцел при лікуванні хворих на ранній прихований сифіліс. Показано, що використання цього препарату у комплексній терапії таких хворих нормалізує вміст CD3+, CD4+, CD16+, CD56+-лімфоцитів, співвідношення CD4+/CD8+ клітин, підвищує відсоток бласт-трансформованих лімфоцитів при стимуляції поліклональним мітогеном ФГА. Доведено, що Кагоцел також суттєво нормалізує змінені мікробіоценоз шкіри.

## THE FEATURES OF IMMUNE RESPONSIVENESS AT PATIENTS WITH THE EARLY LATENT SYPHILIS

Zakharov S. V., Gorbuntsov V. V., Zakharov V. K., Zhyla I. V., Skotarenko O. G.

The results of application of immunomodulator Kagocel in treating patients with the latent early syphilis are presented. It is shown that Kagocel application in complex therapy of such patients normalizes the quantity of CD3+, CD4+, CD16+, CD56+-lymphocytes, the ratio of CD4+/CD8+ cells, raises the percent of blast-transformed lymphocytes under their stimulation by polyclonal mitogen PHA. It is proved that Kagocel renders normalizing action on the broken microbe biocenose of the skin.

В структуре заболеваемости сифилисом отмечается значительный удельный вес его скрытых форм; так, за последние 5-7 лет скрытые формы сифилиса составляют более 50 % [1-3]. Скрытый сифилис – как ранний, так и поздний – может быть причиной сифилиса нервной системы, приводит к внутриутробной смерти плода у беременных женщин [4]. Патогенетические механизмы возникновения скрытого сифилиса обусловлены сложным взаимодействием иммунной системы с *Treponema pallidum* [5].

Нельзя не учитывать резистентность *Treponema pallidum* к антибиотикам, а также особенности распространения бледной трепонемы в системе «Кровь – Ткань – Лимфа – Кровь» и механизмы транспорта антибиотиков через гистогематический и гематоэнцефалический барьеры [6].

Для лечения скрытого сифилиса предложено

множество методик, что свидетельствует о неразрешенности данной проблемы. Применяемые методы лечения сифилиса вообще и скрытого в частности не всегда эффективны, что можно объяснить снижением иммунологической реактивности в популяции вследствие различных неблагоприятных факторов эндо- и экзогенного характера [7]. С этой точки зрения, было бы разумным и обоснованным применение препаратов, обладающих иммунорегуляторными свойствами [8].

Помимо этиотропного антивирусного действия, индукторы интерферонов обладают выраженной иммуномодулирующей активностью; Кагоцел также способен потенцировать действие антибиотиков. Именно эти два эффекта Кагоцела стали побудительным мотивом его применения для лечения больных скрытым сифилисом.

Также следует отметить, что индукторы интерферона опосредованно обладают активирующим действием на NK-клетки (естественные киллеры), которые, в свою очередь, принимают участие в элиминации возбудителя – бледной трепонемы. Роль естественных киллеров в патогенезе сифилитической инфекции отображена нами ранее (публикации 2000-2005 гг.).

**Цель исследования** – оценка эффективности комплексной терапии больных ранним скрытым сифилисом с применением иммуномодулятора Кагоцела.

**Материалы и методы.** Под наблюдением в стационаре и поликлинике 17 городской клинической больницы г. Днепропетровска находились 58 больных (39 женщин, 19 мужчин, средний возраст – 29 лет) с достоверно установленным диагнозом ранний скрытый сифилис. В соответствии с целью исследования, были сформированы две группы больных:

- 1 группа (основная) включала 38 больных ранним скрытым сифилисом, которым проводилась базисная противотрепонемная терапия с применением Кагоцела; Кагоцел назначали тремя курсами (по 2 табл. 3 раза в день, в течение 5 дней) в начале каждого курса пенициллинотерапии (а их было 3), а также в межкурсовых промежутках (по 5 дней);

- 2 группа (контрольная) была представлена 20 больными, которым проводилась только противотрепонемная терапия.

По возрасту, полу, давности инфицирования, общей характеристике болезни и проводимым методам базисной противотрепонемной терапии, группы больных были сопоставимы. Серологические реакции исследовались до, в процессе и после лечения, а также в период диспансерного наблюдения до трёх лет. Кроме РСК, исследовали трепонемные реакции (РИБТ, РИФ-abs, РИФ-200).

Состояние иммунной системы больных оценивалось с помощью стандартизованных лабораторных тестов. Количественный состав иммунокомпетентных клеток определялся в реакции непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител фирмы "Orto Diagnostic Systems" (США). CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD56+, CD22+, концентрацию иммуноглобулинов A, M, G определяли по

классической методике Mancini G. *et al* (1965). С целью определения микробного биоценоза кожи применяли общепринятый метод смывов. Определение количественного состава и микробиологическую идентификацию микробного биоценоза кожи проводили согласно Приказу МЗ СССР № 535, а также «Краткому определителю бактерий Берджи». Проводилась идентификация бактерий родов:

- *Staphylococcus*:

1) *S. aureus*;

2) *S. epidermidis*;

3) *S. saprophyticus*;

- *Streptococcus*;

- *Micrococcus*;

- *Corinebacterium*, –

в частности:

- *C. lipophilicum*;

- *C. minutissimum*;

- *C. pseudodiphthericum*, –

а также *Sarcina*, дрожжеподобные и плесневые грибы.

Применялись культуральный, бактериоскопический и биохимический методы идентификации, из которых последний является главным.

Ранний скрытый сифилис у больных, находившихся под наблюдением, характеризовался:

- полиаденитом;

- резко положительной РСК (реакция Васермана);

- положительными трепонемными реакциями (РИБТ, РИФ);

- наличием у половых партнеров активных или скрытых форм сифилиса.

**Результаты и их обсуждение.** По возрасту, больные распределялись следующим образом:

- 18 лет – один больной;

- 20-29 лет – 40 больных;

- 30-39 лет – 17 больных.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что из них:

- не имели постоянной работы – 65,4 %;

- никогда не состояли в браке – более 20 %;

- имели от 3 до 10 половых партнеров – 66,3 % больных.

Наиболее распространенной сопутствующей патологией были:

- трихомониаз;

- бактериальный вагиноз;

- гонорея.

Определение нарушений иммунного статуса и аутофлоры кожи у больных ранним скрытым сифилисом имеет большое значение для пред-

ставления о механизмах развития болезни, а также целенаправленного применения иммунокорректирующих препаратов. Состояние иммунного статуса и микробиоценоза кожи было изучено до начала лечения у 58 больных ранним скрытым сифилисом (Табл. 1).

Таблица 1 - Иммунный статус у больных ранним скрытым сифилисом до начала лечения

Показатели ×10 <sup>9</sup>	Больные ранним скрытым сифилисом n = 58	Здоровые	P
CD3+	0,74 ± 0,04	1,4 ± 0,06	< 0,05
CD4+	0,65 ± 0,04	0,98 ± 0,03	< 0,05
CD8+	0,37 ± 0,02	0,32 ± 0,01	< 0,05
CD4+/CD8+	1,82 ± 0,11	3,18 ± 0,08	< 0,05
CD16+	0,18 ± 0,01	0,33 ± 0,03	< 0,05
CD56+	0,12 ± 0,02	0,29 ± 0,02	< 0,05
IgM г/л	1,55 ± 0,08	0,5 ± 0,03	< 0,05
IgG г/л	18,8 ± 0,6	9,31 ± 0,5	< 0,05

Как видно из таблицы, у больных ранним скрытым сифилисом отмечается снижение общего количества:

- CD3+ – в 1,8 раза;
- CD4+ – в 1,5 раза;
- CD16+ – в 1,8 раза;
- CD56+ – в 2,4 раза, –

при незначительном повышении CD8+. Концентрация IgM и IgG в сыворотке крови больных ранним скрытым сифилисом так же повышалась в 3 и 2 раза соответственно. Такие нарушения количественного состава исследуемых субпопуляций лимфоцитов могут быть объяснены следующим:

- уменьшение количества CD4+-лимфоцитов и соотношения CD4+/CD8+, по-видимому, является следствием взаимодействия иммунной системы и *Treponema pallidum*;

- гиперфункция B-лимфоцитов обусловлена наличием в организме больного возбудителя.

Микроэкология кожи достаточно стабильна у здоровых людей несмотря на то, что кожа доступна для микроорганизмов из внешней среды. «Микробный пейзаж» кожи имеет относительно постоянный видовой и количественный состав. Было изучено состояние микробного биоценоза кожи у больных скрытым ранним сифилисом (Табл. 2).

Как видно из табл. 2, у больных ранним скрытым сифилисом микробный биоценоз кожи в большинстве случаев был представ-

Таблица 2 - Таксонометрический спектр биоценоза кожи у больных ранним скрытым сифилисом КОЕ/см<sup>2</sup>

Род микроорганизмов	Сифилис скрытый ранний (n = 58)		Здоровые доноры (n = 30)	
	абс.	%	абс.	%
<i>Staphylococcus</i>	79	44,1	169	41,5
<i>Micrococcus</i>	5	2,8	12	2,9
<i>Streptococcus</i>	2	1,1	8	1,9
<i>Corinebacterium</i>	87	48,6	194	47,7
<i>Sarcina</i>	4	2,3	15	3,75
<i>Candida</i>	2	1,1	6	1,5

лен микроорганизмами рода *Staphylococcus* и рода *Corinebacterium*. Микроорганизмы рода *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Sarcina*, *Candida* также выделялись, хотя и в меньшем количестве. Полученные результаты видового таксонометрического состава микробного биоценоза кожи у больных скрытым сифилисом статистически не отличаются от здоровых людей ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, количественный состав микробного биоценоза у больных скрытым сифилисом определяется микроорганизмами рода *Staphylococcus* и *Corinebacterium*.

Как видно из Табл. 3, абсолютное большинство микроорганизмов рода *Staphylococcus* была представлена видом *S. epidermidis*, а рода *Corinebacterium* – *C. lipophylicum*, что статистически не отличается от здоровых людей.

У наблюдаемых больных скрытым ранним сифилисом отмечается значительное уменьше-

Таблица 3 - Видовой состав микроорганизмов рода *Staphylococcus* и *Corinebacterium* в биоценозе кожи у больных скрытым сифилисом КОЕ / см<sup>2</sup>

Виды микроорганизмов.	Сифилис скрытый ранний (n = 58)	Здоровые доноры (n = 58)
<i>S. epidermidis</i>	96,0*	93,8*
<i>S. aureus</i>	1,4*	3,5*
<i>S. saprophyticus</i>	2,5*	2,4*
<i>S. intermedius</i>	0,1	0,2*
<i>S. capitis</i>	–	0,1*
<i>C. lipophylicum</i>	91,6**	89,6**
<i>C. minutissium</i>	5,1**	6,2**
<i>C. pseudodiphelicum</i>	3,3**	4,2**

ПРИМЕЧАНИЕ:

\* – % микроорганизмов данного вида среди всех выделенных микроорганизмов рода *Staphylococcus*;

\*\* – % микроорганизмов данного вида среди всех выделенных микроорганизмов рода *Corinebacterium*.

ние общего количества микроорганизмов кожи без перераспределения в соотношении между *S. epidermidis* и *C. lipophylicum* (Табл. 4). Вместе со снижением общего количества бактерий *S.*

*epidermidis*, наблюдается существенное увеличение процента стрептококка с гемолитическими свойствами.

Таблица 4 - Показатели микробного биоценоза кожи у больных скрытым сифилисом до начала лечения КОЕ/см<sup>2</sup>

Группы	Число в группе <i>n</i>	<i>S. epidermidis</i>		<i>C. lipophylicum</i>	ВСЕГО
		Количество	Гемолитические свойства		
Сифилис скрытый ранний	58	2,16 ± 0,06	80,9 %	2,48 ± 0,08	5,18 ± 0,1
Здоровые доноры	30	5,28 ± 0,29	41,7 %	6,47 ± 0,37	13,55 ± 0,33
<i>p</i>		< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Полученные данные по изучению микробного биоценоза у больных скрытым сифилисом свидетельствует о том, что *S. epidermidis* и *C. lipophylicum* являются определяющими микроорганизмами при оценке состояния аутофлоры кожи. Общее количество микроорганизмов у больных скрытым сифилисом является стабильным в сравнении со здоровыми людьми. У больных сифилисом скрытым ранним наблюдается перераспределение между *S. epidermidis* и *C. lipophylicum*: общее количество *S. epidermidis* уменьшается, а общее количество *C. lipophylicum* увеличивается.

При сопоставлении анализа состояния иммунной системы микробного биоценоза кожи установлена прямая корреляционная связь ( $r = 0,67 \div 0,71$ ) между общим количеством микроорганизмов – *S. epidermidis* и *C. lipophylicum* и содержанием NK-клеток (*CD16+* и *CD56+*), а также T-хелперов (*CD4+*). Кроме того, прямая корреляционная связь ( $r = 0,72$  и  $0,75$ ) отмечается между количеством *S. epidermidis* с гемолитическими свойствами и количеством T-супрессоров (*CD8+*). Поэтому состояние аутофлоры кожи также может служить дополнительным показателем в оценке нарушений иммунного гомеостаза у больных сифилисом.

Как видно из Табл. 5, исследуемые показатели иммунного статуса больных ранним скрытым сифилисом, в терапии которых не применялся Кагоцел, не достигали их значений у доноров и даже не приближались к их значениям у здоровых. Такие показатели иммунного статуса у этих групп больных свидетельствуют о недостаточной координации между функционирующими клетками иммунной системы и, исходя из этой позиции, требуют обязательного применения иммунокорректоров.

После лечения больных ранним скрытым сифилисом, в терапии которых применялся Кагоцел, было установлено (как видно из Табл. 5), что препарат достоверно положительно влияет на показатели иммунного статуса:

- повышается количество лимфоцитов:
  - 1) *CD3+* – в 1,32 раза;
  - 2) *CD4+* – в 1,27 раза;
- повышается количество натуральных киллеров:
  - 1) *CD16+* – в 1,5 раза,
  - 2) *CD56+* – в 2,0 раза.

Функциональная активность T-лимфоцитов также повышается более чем в 2 раза (по данным РБТЛ и ФГА).

Динамика показателей, характеризующих микробный биоценоз кожи после комплексного лечения больных ранним скрытым сифилисом с применением Кагоцела, была следующей:

- повышается общее количество микроорганизмов, в том числе и количество *S. epidermidis* и *C. lipophylicum*;
- уменьшается процент *S. epidermidis* с гемолитическими свойствами.

Таблица 5 - Иммунный статус больных ранним скрытым сифилисом после лечения

Показатели ×10 <sup>9</sup>	Больные ранним скрытым сифилисом		
	1 группа (традиционное лечение без Кагоцела) ( <i>n</i> =18)	2 группа (комплексное лечение с применением Кагоцела) ( <i>n</i> =40)	Доноры ( <i>n</i> =20)
<i>CD3+</i>	0,80 ± 0,02	0,98 ± 0,02	1,4 ± 0,06
<i>CD4+</i>	0,70 ± 0,01	0,83 ± 0,01	0,98 ± 0,03
<i>CD8+</i>	0,40 ± 0,02	0,31 ± 0,02	0,32 ± 0,01
<i>CD16+</i>	0,20 ± 0,01	0,28 ± 0,01	0,33 ± 0,03
<i>CD56+</i>	0,13 ± 0,01	0,25 ± 0,02	0,29 ± 0,02
РБТЛ на ФГА (%)	31,2 ± 0,70	56,7 ± 0,7	60,2 ± 0,87

Методика лечения больных ранним скрытым сифилисом с применением Кагоцела, в сравнении с общепринятой практикой, приводит к значительно более ранней (в 3 раза – у большего ко-

личества больных) нормализации общего количества *S. epidermidis*, *C. lipophylicum* и процента *S. epidermidis* с гемолитическими свойствами.

### Выводы

1. У больных ранним скрытым сифилисом до начала лечения наблюдается дискоординация между функционирующими клетками иммунной системы (*CD3+*, *CD4+*, *CD8+*, *CD16+*, *CD56+*, РБТЛ на ФГА).

2. Определяющими микроорганизмами, которые характеризуют микробиоценоз кожи у больных ранним скрытым сифилисом до начала лечения, являются: *S. epidermidis*, *C. lipophylicum*; при этом наблюдается уменьшение количества *S. epidermidis* и увеличение ко-

личества *C. lipophylicum*.

3. При сопоставительном анализе иммунного статуса и микробного биоценоза кожи установлена прямая корреляционная связь между изучаемыми показателями.

4. Применение в комплексной терапии больных ранним скрытым сифилисом Кагоцела является достаточно эффективным, т. к. приводит к повышению и нормализации показателей клеточного иммунитета и аутофлоры кожи.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Захаров В. К., Дюдюн А. Д., Федотов В. П. Вновь возвращаясь к проблеме скрытого сифилиса // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. - 2002. - № 1-2 (5). - С. 43-45.
2. Мавров Г. И., Щербакова Ю. В. Скрытый сифилис на современном этапе // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2003. - № 4 (II). - С. 58-62.
3. Мавров Г. И., Щербакова Ю. В., Чинюв Г. П. Скрытый сифилис – современное состояние проблемы // Експериментальна клінічна медицина. - 2004. - № 2. - С. 176-181.
4. Мавров И. И. Стан проблеми захворювань, що передаються статевим шляхом // Журнал дерматології і венерології. – 2002. - № 3 (17). - С. 3-11.
5. Захаров В. К., Захаров С. В. Особенность уровня цитокинов, показателей клеточного иммунитета у больных сифилисом. // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2002. - № 2-3 (5). - С. 77-81.
6. Мавров Г. И., Бондаренко Г. М. Особенность развития инфекционного процесса при ранних формах сифилиса // Журнал дерматологии и венерологии. – 2003. - № 2 (10). - С. 12-17.
7. Захаров В. К., Федотов В. П., Дюдюн А. Д. Аутоцитокинотерапия – новое направление в комплексной терапии ИППП и ряда дерматозов // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2001. - № 1 (4). - С. 45-49.
8. Якубович Г. М. Деякі особливості патогенезу сифілісу // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2005. - № 3 (18). - С. 78-81.