

ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный университет”

Медицинский факультет

Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии

Выпускная квалификационная работа

на тему: Серологическая резистентность после лечения приобретенного
сифилиса: предрасполагающие факторы

Выполнила студентка 603 группы:

Шарипова А.Ш.

Научный руководитель:

доцент, к.м.н. Петунова Я.Г.

Санкт-Петербург

2021 г.

Оглавление

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ (Обзор литературы)	8
1.1. Сифилис – определение и эпидемиология	8
1.2. Иммунитет при сифилисе и серологическая диагностика	9
1.3. Серологическая резистентность – понятие	11
1.4. Причины формирования серологической резистентности	13
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	24
2.1. Объекты исследования	24
2.2. Методы исследования	25
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ	29
3.1. Характеристика обследованных лиц	29
3.2. Диагноз сифилиса, по которому пациенты получали лечение	33
3.3. Оценка лечения	35
3.4. Сопутствующая патология и привычные интоксикации	39
Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	42
ВЫВОДЫ	44
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	45

Список сокращений

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИППП - инфекции, передаваемые половым путем

ИФА - иммуноферментный анализ

КТ - компьютерная томография

МКБ - Международная классификация болезней

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РИБТ (РИТ) - реакция иммобилизации (бледных) трепонем

РИФ - реакция иммунофлюоресценции

РИФц - реакция иммунофлюоресценции цереброспинальной жидкости

РМП - реакция микропреципитации

РНК - рибонуклеиновая кислота

РПГА - реакция пассивной гемагглютинации

РПР - экспресс-тест на реакины плазмы

ЦНС - центральная нервная система

IgG - иммуноглобулин(ы) G

IgM - иммуноглобулин(ы) M

VDRL - Venereal Diseases Research Laboratory test - тест Исследовательской лаборатории венерических заболеваний

СР - серологическая резистентность

СМЖ - спинномозговая жидкость

КСК - клинико-серологический контроль

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Несмотря на положительную тенденцию к снижению регистрируемой заболеваемости сифилисом в Санкт-Петербурге в последние годы, остро стоит вопрос о причинах возникновения, методах диагностики и лечения серологической резистентности у ряда пациентов после лечения приобретенного сифилиса. Одно из первых упоминаний о явлении серологической резистентности в сифилидологии было введено Миляном Г. в 1912 году, однако проблема не теряет своей актуальности и по сей день. Не все пациенты достигают негативации серологических нетрепонемных тестов после прохождения рекомендованного лечения, что приводит в замешательство не только врачей, но и пациентов. Возникает вопрос о дальнейшей тактике ведения пациентов с серологической резистентностью. Остается неясным, действительно ли стойкая положительная серологическая реакция свидетельствует о наличии скрытых очагов инфекции или прогрессирующем сифилитическом поражении, требующее дополнительной терапии. К сожалению, в современной сифилидологии до сих пор нет ответов на эти и другие вопросы, затрагиваемые причины возникновения данного феномена.

Проведение ретроспективных исследований является актуальным методом для изучения проблемы возникновения, диагностики и лечения серологической резистентности после лечения приобретенного сифилиса.

В ходе ретроспективного анализа историй болезни, нами были проанализированы индивидуальные карты пациентов, в результате чего была сформирована характеристика пациентов по полу и возрасту, оценена структура сопутствующей патологии среди пациентов с данным

феноменом. Также нами были проанализированы факторы, которые могли бы иметь взаимосвязь с возникновением данного состояния.

Цели и задачи исследования

Цель исследования: выявить вероятные факторы, играющие роль в возникновении серорезистентности у пациентов после лечения приобретенного сифилиса.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту встречаемости серорезистентности у пациентов в структуре заболеваемости сифилисом по данным Гор КВД.
2. Характеристика пациентов по полу и возрасту, которым диагностируется серологическая резистентность.
3. Выявить учреждения, в которых наиболее часто удается заподозрить серорезистентность.
4. Изучить диагнозы сифилиса, по которому пациенты получали первичное лечение.
5. Оценить методы и условия терапии пациентов в период получения первичного лечения сифилиса.
6. Оценить структуру сопутствующей патологии у пациентов с серорезистентностью.
7. Оценить динамику серологических реакций у пациентов с серорезистентностью после дополнительно проведенного курса лечения.

Научная новизна

В результате исследования было установлено, что серологическая резистентность чаще регистрируется у пациентов спустя 2 года после первичного лечения сифилиса - в 74%.

Практическая значимость работы

В ходе исследования было установлено, что наиболее часто регистрируют положительные серологические тесты в КВД и ЦИЗ - 43% и 28% соответственно, редко в женских консультациях и поликлиниках - 2% и 10%. Что подтверждает необходимость проведения информирования пациентов и специалистов о клинической значимости КСК.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ (Обзор литературы)

Целью данного обзора является освещение представлений о серологической резистентности в современной сифилидологии, возможных причинах ее возникновения.

1.1. Сифилис – определение и эпидемиология

Сифилис - это инфекционное заболевание, вызываемое грамотрицательной спирохетой - *Treponema pallidum* (принадлежащая к порядку Spirochaetales, семейству Spirochaetaeaceae, роду *Treponema*, виду *Treponema pallidum*, подвиду *pallidum*), передающееся преимущественно половым путем. Для заболевания характерно поражение кожи, слизистых оболочек, нервной системы, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата, также для него характерно стадийное, рецидивирующее, прогрессирующее течение.

Сифилис до сих пор остается одной из самых распространенных инфекций передающихся половым путем. Для него характерно высокий уровень заболеваемости, поражение внутренних органов, а также имеет большую проблему вертикальный способ передачи.

Заболеваемость при сифилисе можно охарактеризовать волнообразным характером. Своего пика данное заболевание достигло в 1946 году, когда было зафиксировано 115 случаев на 100 тыс. населения. Однако в 1963 году заболеваемость снизилась до 2 случаев на 100 тыс. населения. Уже в 70-е годы наблюдался новый подъем заболеваемости сифилисом, но уже к концу 80-х наблюдался существенный спад заболеваемости.

С начала 90-х фиксирован новый подъем заболеваемости, который достиг своего пика к 1997 году, когда заболеваемость составляла 227,3 случая на 100 тыс. населения.

В последующие годы снова наблюдалось стойкое снижение заболеваемости сифилисом. К 2008 году было зафиксировано 59,9 случаев на 100 тыс. населения, к 2009 году это число снизилось до 53,3, и уже к 2012 году зарегистрировано 33,1 случай на 100 тыс. населения. Несмотря на тенденцию к снижению, число регистрируемых новых случаев все еще превышает доэпидемический.

Сегодня, несмотря на снижение общей заболеваемости сифилисом, произошло изменение структуры болезни, где стали преобладать скрытые и поздние формы, также нейросифилис. Таким образом процент скрытого сифилиса неумолимо растет начиная с 1989 года по 2010 год более чем в 2,5 раза. Симптомы поражения нервной системы выявляются более чем в 20% случаев. По результатам проведения спинномозговой пункции и исследования цереброспинальной жидкости, частота диагностики нейросифилиса варьируется от 2% до 21%.

1.2. Иммуитет при сифилисе и серологическая диагностика

Для сифилиса характерен нестерильный инфекционный иммунитет, вызванный присутствием в организме больного *T. pallidum*. После элиминации возбудителя в результате антибактериальной терапии возможно повторное заражение - реинфекция.

Вирулентные свойства *T. pallidum* и особенности индивидуальных реакций иммунной системы на ее внедрение в макроорганизм приводят к

манифестному или скрытому течению сифилиса, что представляет существенные затруднения в первичной диагностике заболевания.

Тесты, используемые для диагностики сифилиса также, как и при других инфекциях передаваемых половым путем, делятся на прямые и непрямые. Прямые тесты - это тесты, которые выявляют сам возбудитель, то есть его ДНК, РНК, определенные антигенные структуры, этот метод используется для окончательного подтверждения диагноза. Непрямые (серологические) тесты выявляют антитела непосредственно к возбудителю: нетрепонемные и трепонемные. Для лабораторной диагностики сифилиса, а также контроля эффективности в процессе и в конце лечения применяют нетрепонемные (РМП или RPR) и трепонемные (ИФА, РИФ, РПГА) тесты. При проведении нетрепонемных тестов используется антиген нетрепонемного происхождения - стандартизированный кардиолипидный антиген: становятся положительными спустя 10 - 14 дней с момента образования первичной сифиломы. Чувствительность нетрепонемных тестов считается невысокой, так при поздних формах она составляет до 30%, при ранних формах - до 80%. Более чем в 3% могут давать ложноположительный результат [1, 8, 9]. Однако, помимо перечисленных выше недостатков, существует и ряд преимуществ: быстрота и простота выполнения тестов, низкая стоимость. Выделяют следующие виды НТТ: тест исследовательской лаборатории венерических заболеваний (VDRL, Venereal Disease Research Laboratory test), реакция микропреципитации (РМП или RPR) - неспецифический антифосфолипидный реактивный тест.

Трепонемные тесты обладают большей чувствительностью. Она составляет до 100%, специфичность трепонемных тестов также считается высокой - до 95 - 100%. В клинической практике используются следующие виды трепонемных тестов: реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) - становится положительной с 4-й недели с момента инфицирования,

иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблоттинг, реакция иммунофлюоресценции (РИФ), модификации РИФаbc и РИФ200 - становятся положительными с 3-й недели инфицирования, иммунохроматографический исследование [1, 7].

Постановка клинического диагноз раннего сифилиса подтверждается положительными результатами одного трепонемного и одного нетрепонемного теста; позднего сифилиса – положительными результатами двух и более трепонемных тестов [1]. При клинически выраженных манифестных формах активного сифилиса серологические реакции позволяют подтвердить и уточнить диагноз, а при скрытых формах они являются основным, а в ряде случаев единственным критерием. Снижение титра реагинов в нетрепонемных тестах в процессе лечения и последующая негативация реакций свидетельствует об успешно проведенном лечении пациента. Однако после проведенного специфического лечения сифилиса не всегда наблюдается негативация таких реакций как РМП, РПГА и РИФ, что приводит к развитию феномена серологической резистентности.

1.3. Серологическая резистентность – понятие

Серологическая резистентность - это стойкое сохранение положительных нетрепонемных тестов без тенденции к снижению титров антител в течение 12 месяцев после окончания специфической терапии по поводу ранних форм сифилиса, и спустя 24 месяца по поводу поздних форм сифилиса, или сифилиса у пациентов с ВИЧ [1]. В настоящее время патогенез данного состояния остается до конца не изученным, не существует единого мнения о причинах возникновения серологической резистентности у пациентов после прохождения курса антибактериальной

терапии сифилиса. Вследствие чего это состояние невозможно спрогнозировать и предупредить.

Впервые понятие серологической резистентности ввёл в дерматовенерологию Милиан Г., который в 1912 г. обратил внимание на возможность отсутствия негативации реакции Вассермана с кардиолипидным антигеном у некоторых пациентов после лечения по поводу приобретенного сифилиса. Большое значение с клинической точки зрения имеет введение классификации серологической резистентности, предложенная Миличем М.В., который выделил истинную серорезистентность, относительную и псевдосерорезистентность. Истинная серорезистентность возникает после достаточного лечения больных с ранними формами сифилиса со сроком заражения не более 6 месяцев, характеризуется отсутствием возбудителя в организме. Относительная серорезистентность поддерживается наличием в организме мало- и авирулентных цист. Об относительной серорезистентности можно говорить в тех случаях, когда больные с ранними формами сифилиса получили адекватную терапию при сроке заражения более 6 месяцев. Псевдорезистентность – это сохраняющиеся положительные серологические реакции по причине нарушения регуляции выработки иммунокомплементных клеток. При псевдосерорезистентности трепонемы отсутствуют в организме человека, но антитела продолжают продуцироваться, определяемые при постановке различных серологических реакций («серологический рубец») [2]. В современной клинической практике отошли от таких терминов как псевдорезистентность и истинная резистентность, смену им пришли такие понятия как замедление негативации нетрепонемных серологических реакций, серологическая резистентность и серологический рецидив. Замедленная негативация нетрепонемных серологических реакций - ситуация, когда в течение 12 месяцев после окончания специфической

терапии по поводу ранних форм сифилиса наблюдается постепенное снижение позитивности нетрепонемных тестов и/или титра антител в 4 и более раза, но полной их негативации не наступает. Стоит отметить, что при постановлении диагноза серологическая резистентность необходимо учитывать полноценность проведенного лечения. Серологический рецидив - повторная позитивация нетрепонемных тестов, после окончания специфической терапии. [1]

1.4. Причины формирования серологической резистентности

Большое количество работ отечественных и зарубежных авторов посвящено изучению причин возникновения серологической резистентности. Существует теория о возникновении серологической резистентности, которая объясняется наличием скрытых очагов бледных трепонем, осумковавшихся глубоко в тканях, где они недоступны воздействию лекарственных препаратов. Эту гипотезу впервые продемонстрировали в своих работах Collart P. и соавторы, которым удалось экспериментальным образом воссоздать сифилитическую инфекцию у кроликов, которые были заражены материалом, полученным из лимфатических узлов пациентов с серорезистентным сифилисом, сформировавшимся после поздно начатого (от 6 месяцев до 2 лет) лечения вторичного рецидивного сифилиса [4]. Возможность длительной персистенции бледных трепонем в организме человека показана в работах Маврова Г.И., в которых впервые описан феномен разрушения *T. pallidum* базальной мембраны и десмосом эпидермиса, благодаря которому происходит направленная миграция бактерий в поверхностные слои эпидермиса, что позволяет возбудителю сифилиса уходить от макрофагов и лимфоцитов в недоступные для этих клеток места [5]. Определенное количество бледных спирохет способно оставаться живыми и даже

сохранять способность репликации после иммунологической атаки, это может быть связано с замедленной репликацией, антигенной изменчивостью трепонемы.

Также описана способность бледный трепонемы проникать в низковаскуляризованные ткани, таким образом микроорганизм становится мало доступен для иммунокомпетентных клеток [3, 10]. Интерпретация данного феномена противоречива. Серологическая резистентность указывает на стойкие иммунобиологические сдвиги в организме больного, перенесшего сифилис, и не всегда является показателем незавершенного лечения.

Также существует теория о взаимосвязи феномена серологической резистентности и генетического дефекта макрофагов, была определена корреляция между распределением главного комплекса гистосовместимости в различных группах больных сифилисом, у больных серорезистентным сифилисом отмечено повышение частоты носительства антигенов HLA-B8, DR-3, B-18 [12, 13].

В своей работе Данилов С.И. указал, что одной из причин относительной серорезистентности являются сетевые идиотипические взаимоотношения в иммунной системе с выработкой антиидиотипических аутоантител, направленных на антитела к *T. pallidum*. Эти аутоантитела могут вызывать специфический иммунный ответ и длительно сохраняются после исчезновения антигена. Так же, автор предложил определять степень активности процесса с помощью тестов РИФ-абс IgM и ИФА IgM, IgG, что позволяет провести дифференциальную диагностику истинной серологической резистентности от других ее вариантов [15].

В зарубежной литературе для определения серологической резистентности после лечения приобретенных форм сифилиса у пациентов с ВИЧ используют термин “серофаст” (от англ. serofast reaction). Необходимо отметить, что в отечественной литературе отсутствует

подобное разделение феномена СР у пациентов с ВИЧ и без. Pastuszczyk М. и соавт. в 2020 году опубликовали результаты ретроспективного анализа, в котором обозначили предикторы возникновения СР у пациентов с положительным ВИЧ статусом [16]. Ими были проанализированы карты 1530-ти пациентов, ВИЧ-положительных пациентов были протестированы на сифилис с помощью теста ТРРА. Среди ТРРА-положительных пациентов медицинские карты были проверены на предмет ранней инфекции сифилиса. Состояние серофаста определялось как менее чем четырехкратное снижение титров нетрепонемных антител в течение 6-месячного периода наблюдения при отсутствии симптомов сифилиса. Исходные характеристики были проверены как прогностические факторы серологического ответа. Для оценки эффективности лечения сифилиса в качестве критерия успеха используются результаты серологических тестов, такие как изменение нетрепонемных титров экспресс-тестов плазменного реакина (RPR) или исследований лаборатории венерических заболеваний (VDRL), а также клиническая картина. Согласно европейским рекомендациям по ведению сифилиса, нетрепонемные тесты, тест VDRL или тест RPR следует проводить через 1, 3 и 6 месяцев после лечения [17]. При отсутствии клинических симптомов нетрепонемные титры, которые остаются положительными при исходном контроле или которые снижаются только при однократном разведении, определяются как указывающие на статус серофаста [18]. На сегодняшний день все еще неясно, имеют ли ВИЧ-положительные пациенты более медленный серологический ответ [19]. Факторы риска серофаст-статуса при коинфекции ВИЧ изучены лишь частично. Факторами риска, которые указывают зарубежные авторы, являются исходные титры $RPR \leq 1:16$, количество $CD4 < 350$ клеток / мкл, нелеченая ВИЧ-инфекция и сифилис в анамнезе [20, 21]. Однако другие исследования не смогли связать подсчет лимфоцитов $CD4$ или антиретровирусную терапию (АРТ) с

серологической резистентностью у пациентов, живущих с ВИЧ [22]. Также неясно, связаны ли разные схемы лечения антибиотиками и продолжительность лечения с полным серологическим излечением. Кроме того, ведутся споры о клинической и биологической корреляции состояния серофаста, поскольку повторное лечение пациентов в состоянии серофаста приводит к серологическому ответу у небольшого количества пациентов [23]. Поскольку данные противоречивы, целью этого исследования была дальнейшая оценка факторов риска состояния серофаста после лечения у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Pastuszczak M. и соавт. было проведено ретроспективное исследование, проведенное в Университетской клинике Бонна и Университетской клинике Кельна с участием пациентов в возрасте 18 лет и старше. С ноября 2015 г. по июнь 2018 г. пациентов обследовали на сифилис с помощью реакции ТРРА. Для оценки эффективности лечения сифилисной инфекции в Университетской больнице Бонна использовали VDRL, а в Кельнском университете - анализ RPR.

Среди ТРРА-положительных пациентов медицинские записи были проверены на документально подтвержденную инфекцию сифилиса с данными, доступными для оценки. Пациенты с реактивным VDRL или RPR были включены в анализ в случае, если была доступна полная история болезни, и они получали лечение пенициллином G или доксициклином. Доксициклин применялся у пациентов с подтвержденной аллергией на пенициллин. Ранний сифилис был определен как инфекция, приобретенная менее 1 года назад. Ранний латентный сифилис определялся положительным серологическим трепонемным и нетрепонемным тестом без клинических признаков инфекции, с предыдущим отрицательным серологическим исследованием на сифилис или четырехкратным увеличением титра нетрепонемного теста (т. Е. На два разведения) в пределах предыдущего 12 месяцев. Нетрепонемные

тесты, выполненные за 4 недели до или после указанных временных промежутков (через 6 или 12 месяцев после терапии), считались подходящими для анализа. Пациенты, получающие цефтриаксон по поводу раннего нейросифилиса, были исключены. Регистрировались данные о демографии, истории болезни, предрасполагающих факторах риска, лабораторных результатах, лечении и исходе. Состояние серофаста определялось как менее чем четырехкратное снижение нетрепонемных титров после 6-месячного наблюдения при отсутствии симптомов сифилиса. Первичный сифилис определялся как наличие язвы анального отверстия или половых органов, а вторичный сифилис - как сыпь с лихорадкой и лимфаденопатией или без нее. История перенесенного сифилиса в анамнезе определялась как документально подтвержденная инфекция сифилиса в прошлых медицинских записях или как самооценка лечения сифилиса. Скрытый сифилис был определен как серологическое доказательство инфекции без симптомов болезни. Кортикостероиды использовались по усмотрению лечащего врача для предотвращения реакции Яриша – Герксхаймера. В своем исследовании Pastuszczak M. и соавт. удалось показать, что ни выбор терапии (пенициллин G или доксициклина), ни интенсивность терапии лечения ранних форм сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов не влияют на частоту заболеваемости. состояние серофаста после лечения. Четырехкратное изменение титров нетрепонемных антител считается показателем ответа на лечение при уменьшении или активной инфекции / повторного инфицирования при повышении. Yang и соавт. провели многоцентровое проспективное наблюдательное исследование, которое показало более высокую частоту серологических неудач при применении одной дозы бензатин бензилпенициллина по сравнению с тремя дозами бензатин бензилпенициллина [24]. Примечательно, что в их исследовании была большая доля пациентов с вторичным сифилисом (57,8%). В частности,

вторичный сифилис был связан с более высокими показателями серологического излечения после трех доз бензатин бензилпенициллина, что частично объясняет более высокие показатели серологического излечения, связанные с тремя дозами бензатин бензилпенициллина.

Более низкие исходные титры антител были связаны со снижением вероятности ответа на лечение, что также наблюдалось в большинстве других проведенных исследований [23]. У пациентов с коинфекцией ВИЧ также предполагают высокие показатели состояния серофаста через 6 месяцев (37,4%), но сравнимое четырехкратное снижение титра через 12 месяцев (16,8%), которое, как сообщается, составляет от 15% до 20% [24, 25]. Учитывая возможность более медленного снижения титра, наблюдение за пациентами с коинфекцией ВИЧ в течение 12 месяцев представляется разумным. Пациенты с сифилисом в анамнезе, не получившие должного лечения, а также более низкие исходные титры RPR являются известными факторами риска состояния серофаста и серологической резистентности после лечения приобретенного сифилиса [26-28]. До сих пор не удалось найти связи между АРТ, количеством CD4 или вирусной нагрузкой ВИЧ и вероятностью возникновения серофаста.

Этиология и патогенез серологической резистентности и серофаста до сих пор остаются достоверно не ясны. Это может означать неэффективность лечения или повторное инфицирование, необходимостью повторного лечения. В качестве альтернативы, состояние серофаста может быть результатом вариабельности иммунного ответа или текущих несифилитических воспалительных состояний. Однако повторное лечение бензатинбензилпенициллином у пациентов с ранним сифилисом, у которых через 6 месяцев после терапии проявился статус серофаста, привел к серологическому ответу только примерно у четверти пациентов.

Невыявленный своевременно асимптомный нейросифилис может быть причиной неэффективности лечения. Fiumara [29] выполнил анализ

спинномозговой жидкости у шести пациентов, у которых не было обнаружено четырехкратного снижения титров нетрепонемных тестов после терапии, но ни у одного из пациентов не было обнаружено патологических признаков анализа спинномозговой жидкости, указывающей на нейросифилис. Напротив, другое исследование показало, что > 30% пациентов в состоянии серофаста соответствовали критериям бессимптомного нейросифилиса [30].

Гипотезу о том, что длительный иммунный ответ имеет значение в сохранении стойкого уровня антител, можно аргументировать на основании ряда ключевых наблюдений. Было обнаружено, что 11% пациентов все также демонстрируют отсутствие серологического ответа спустя ≥ 12 месяцев после терапии; однако зарегистрированные случаи третичного сифилиса по-прежнему относительно редки во всем мире. Таким образом, наблюдаемая доля отсутствия серологического ответа вряд ли связана с высокой частотой сердечно-сосудистых или неврологических осложнений позднего сифилиса, как можно было бы ожидать, учитывая глобальный уровень заболеваемости сифилисом. Пенициллины считаются высокоэффективным с тех пор, как впервые было сообщено о его применении для лечения сифилиса. *T. pallidum* чрезвычайно чувствителен к незначительным количествам пенициллинов *in vitro* и *in vivo*, и в настоящее время нет данных, позволяющих предположить, что у спирохет развилась устойчивость к ним. Кроме того, нет явных преимуществ предоставления дополнительной терапии для серологических пациентов, не отвечающих на лечение, или пациентов с серофастом, хотя они могут неоднократно подвергаться повторному лечению в клинической практике. Зарубежные авторы продолжают настаивать на том, что высокие титры антител по результатам нетрепонемных тестов могут быть вызваны не только недостаточной антибактериальной терапией, а скорее неким альтернативным процессом, таким как иммунный ответ на трепонемную

инфекцию. IgM и IgG сохраняются после терапии сифилиса, что указывает на наличие плазматических клеток, которые продолжают производить специфические антитела. Этот вид патоген-специфической реакции памяти наблюдается как после инфекций, так и после вакцинации. Долгосрочное исследование на людях-добровольцах показало, что патоген-специфические реакции памяти имеют очень медленную скорость затухания с очевидным периодом полураспада от нескольких лет до тысячелетий [32]. Таким образом, ожидается сохранение трепонемных антител, несмотря на исчезновение инфекционного агента после лечения. Напротив, у большинства пациентов с сифилисом уровень нетрепонемных антител снижается после терапии, что указывает на то, что их активность снижается после элиминации *T. pallidum*. Эти антитела являются аутореактивными, поскольку кардиолипин, основной антигенный компонент, связывающийся с нетрепонемными антителами, присутствует в митохондриальных мембранах. Исчезновение этих аутореактивных антител после терапии сифилиса, приводящее к серореверсии, предполагает участие контроля толерантности. При серологическом отсутствии ответа и состоянии серофаста наблюдается очевидный сбой ожидаемого процесса подавления регуляции. Таким образом, стойкие нетрепонемные антитела после эффективной терапии могут свидетельствовать о нарушении иммунной толерантности, а не об отсутствии элиминации антигена.

В нашем обзоре были обнаружены противоречивые данные о взаимосвязи между клиническими факторами, ВИЧ-статусом и серологическим ответом. Связь стадии сифилиса и исходных титров нетрепонемных антител с серологическими результатами лечения, по-видимому, является наиболее обоснованной среди исследований в этом обзоре. Только два из девяти исследований показали, что ВИЧ-инфекция снижает вероятность и скорость снижения титра антител и наступления

полной серологической излеченности [33, 34]. Количество CD4 и вирусная нагрузка при положительном ВИЧ также, по-видимому, не влияют на серологические результаты у ВИЧ-инфицированных при сифилисе [24, 36-37]. Эпидемиологическая связь между ВИЧ и сифилисом хорошо известна, но понимание биологических и иммунологических взаимосвязей между этими коинфекциями остается неясным.

Большинство рассмотренных исследований были ретроспективными, что имеет недостатки из-за возможности систематической ошибки отбора и неправильной классификации в результате нестандартного сбора данных и периодов наблюдения после лечения.

Клиницистов учили ожидать, по крайней мере, четырехкратного снижения титров антител; однако отсутствие серологического ответа наблюдается почти у каждого восьмого пациента после лечения приобретенного сифилиса. Это значительная доля и наши клинические наблюдения, касающиеся серологической резистентности или состояния серофаста у пациентов ВИЧ-положительных, предполагают следующие вероятные сценарии, по которым пациенты могут в конечном итоге не проявлять серологический ответ спустя время: пациенты могут подвергаться повторному заражению; пациенты могут не достичь полного излечения; или что пациенты со стойкими титрами нетрепонемных антител не имеют повторной инфекции, а вместо этого - измененный иммунный процесс, при котором их антикардиолипиновые антитела не подавляются. Учитывая разнообразие данных, представленных здесь, можно предположить, что каждая из этих возможностей верна для определенной подгруппы пациентов, и в настоящее время у нас нет достаточной информации, чтобы различать те или иные возможные сценарии. Корреляция, включающая исходные титры RPR, стадию сифилиса, возраст пациента, а также ВИЧ-статус и статус серофаста, наиболее последовательна среди исследований, оцениваемых в этом

обзоре. Основываясь на данных нашего систематического обзора, мы не считаем, что дальнейшие ретроспективные исследования серологического ответа на рекомендованные методы лечения будут полезными и информативными.

Сифилис как заболевание имеет высокую медико-социальную значимость, в то же время до сих пор имеются некоторые трудности в диагностике и лечении определенных форм заболевания. Хотя в настоящее время в Санкт-Петербурге наблюдается устойчивая тенденция к снижению уровня регистрируемой заболеваемости сифилисом, проблема серологической резистентности, по-прежнему, актуальна. По данным официального государственного статистического наблюдения, эпидемиологическая ситуация по сифилису характеризуется постепенным снижением заболеваемости в целом по Российской Федерации (в 1998 г. - 233,8 случая на 100000 населения, в 2008 г. - 59,9 случая, в 2018 г. - 16,7 случая). На фоне снижения общей заболеваемости сифилисом отмечается рост числа поздних форм заболевания (в 2010 г. - 2,5 случая на 100000 населения, в 2018 г. - 4,7 случая). Доля пациентов со специфическими поражениями нервной системы в общей структуре заболеваемости сифилисом возросла с 0,9% в 2008 г. до 5,9% - в 2018 г. При этом больные поздним нейросифилисом в 2008 г. составляли 65,6% от общего числа выявленных пациентов с нейросифилисом, а в 2018 г. - уже 85,1% [4]. Это можно объяснить ростом случаев регистрации серологической резистентности на фоне относительного увеличения в общей структуре заболеваемости скрытых и поздних и ранних форм сифилиса. Публикации последних лет указывают на тяжесть течения инфекции в виде развития висцеральных форм сифилиса и нейросифилиса, в связи с этим отмечается рост внимания к диагностике и лечению этой болезни не только среди венерологов, но и у неврологов, терапевтов, офтальмологов. Таким

образом, лечение и диагностика сифилиса становится междисциплинарной проблемой.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты исследования

Клиническая часть исследования проводилась на основании ретроспективного анализа историй болезни пациентов, получавших лечение с Санкт-Петербургском ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер» с диагнозом «Серологическая резистентность» в 2017-2019 гг. (табл. 1).

В период с 2017 по 2019 год в СПб ГБУЗ «Гор КВД» получали лечение 2992 пациента с приобретенным сифилисом, из них у 539 пациентов был установлен диагноз серологическая резистентность - 18%.

Таблица 1. Число пациентов с сифилисом, получавших лечение в СПб ГБУЗ «ГорКВД»

Год	Общее число пациентов с диагнозом сифилис, n	Пациенты с серологической резистентностью после лечения	
		n	%
2017	1353	276	20,4
2018	872	225	25,8
2019	767	38	5,0
ВСЕГО	2992	539	18,0

Нами было отобрано 50 карт случайным образом, в результате бесповторной выборки.

Критерии включения:

1. Мужчин и женщины в возрасте от 20 до 75 лет;
2. Диагноз серологическая резистентность на основании отсутствия негитивации нетрепонемных тестов на протяжении двенадцати месяцев после полученного лечения по поводу ранних форм сифилиса и 24 месяца по поводу бессимптомных и поздних форм.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Диагностика серорезистентности

Первичный диагноз сифилиса пациентам устанавливался на основании клинической картины заболевания, результатов трепонемных (РПГА,ИФА) и нетрепонемных (РМП) серологических тестов, анамнеза, результатов серологического исследования ликвора пациентов при подозрении наличия у пациента нейросифилиса. Диагноз нейросифилис считается подтвержденным при положительном результате РМП (RPR, и других аналогов) цереброспинальной жидкости независимо от наличия неврологической, психиатрической симптоматики.

Диагноз «серологическая резистентность» устанавливалась на основании клинико-анамнестических данных и серологического обследования пациентов. Критериями диагноза были - отсутствия снижения титров антител в течение 12 месяцев после окончания специфической терапии по результатам нетрепонемных тестов [1].

Для подтверждения или исключения специфического поражения систем органов все исследуемые пациенты осматривались следующими специалистами: офтальмолог, отоларинголог, невролог (приказ Минздрава РФ от 25.07.2003 № 327 «Об утверждении протокола ведения больных с сифилисом»).

Люмбальная пункция была проведена пациентам по следующим показаниям:

1. Наличие у пациентов неврологической, офтальмологической симптоматики или психиатрических расстройств у больных сифилисом
2. Сочетание сифилиса и ВИЧ-инфекции, особенно если - число CD4+ Т-лимфоцитов в крови $\leq 350/\text{мм}^3$ и/или - титр РМП/РПП в сыворотке 31:32 и/или - пациент не получает антиретровирусную терапию
3. Скрытые и поздние формы сифилиса
4. Злокачественное течение раннего сифилиса (даже при отсутствии неврологической симптоматики)
5. Вторичный сифилис с проявлениями в виде лейкодермы, алопеции (особенно при их сочетании)
6. Наличие ранних и поздних специфических поражений внутренних органов
7. Подозрение на врожденный сифилис
8. Отсутствие негативации нетрепонемных тестов после проведения специфической терапии по поводу ранних форм сифилиса
9. Увеличение степени позитивности или титра серологических тестов у больных в процессе клинико-серологического контроля (наблюдения) после лечения поздних и неуточненных форм сифилиса
10. Снятие с учета пациентов с нейросифилисом и серологической резистентностью.

2.2.2. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов с диагнозом серологическая резистентность после лечения сифилиса

В ходе исследования были изучены анамнез жизни и заболевания, инфекционный и половой анамнез пациентов, наличие сопутствующей патологии, схемы первичного и дополнительного лечения, а также динамика серологических реакций на момент начала, в ходе и после лечения.

При исследовании историй болезни пациентов для обнаружения возможных закономерностей, нами были созданы индивидуальные карты для каждого пациента, где учитывались следующие критерии:

1. Пол и возраст пациентов;
2. Первичный диагноз;
3. Уровень титра антител по результатам нетрепонемных тестов на момент начала лечения по поводу первичного диагноза;
4. Длительность заболевания на момент начала лечения;
5. Сопутствующая патология;
6. Какими препаратами было проведено первичное лечение;
7. Состоял ли пациент на клинико-серологическом контроле после проведенного лечения;
8. Проводился ли пациентам дополнительный курс антибактериальной терапии
9. Проведение люмбальной пункции пациентам с подозрением на нейросифилис;
10. ВИЧ-статус у пациентов
11. Анамнез половой жизни.

2.2.2. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка полученных результатов, с применением методов описательной и аналитической статистики, графическое сопровождение работы производилось с использованием пакета статистических программ Excel.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ

3.1. Характеристика обследованных лиц

Нами были изучены индивидуальные карты пятидесяти пациентов: 30 мужчин и 20 женщин, в возрасте от 23 до 72 лет, получавших лечение в ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер» с диагнозом «Серологическая резистентность» в 2017-2019 гг (таб.2).

Таблица 2. Распределение пациентов по полу и возрасту в исследуемой группе пациентов

Мужчины, n (%)		30 (60,0)
Женщины, n (%)		20 (40,0)
Возраст, лет	от	23
	до	72
	Средний	43 ±10,3

Удалось определить на основании клинико-anamnestических данных историй болезней приблизительное время, с момента получения лечения по поводу сифилиса, до установления диагноза серорезистентности.

Более чем у половины пациентов - 74,0% (у 37 из 50) диагноз серологическая резистентность был установлен более чем через 24 месяца с момента начала первичного лечения сифилиса (таб. 3).

Таблица 3. Время, с момента получения лечения по поводу сифилиса, до установления диагноза серорезистентности

Время, с момента получения лечения по поводу сифилиса, до установления диагноза серорезистентности (м)	n (%)
≤12	5 (10,0)
24 ≥ n >12	8 (16,0)
>24	37 (74,0)

Диагноз серорезистентности наиболее часто выставлялся в КВД пациентам, находящимся на КСК, а также при обследовании в ЦИЗ – в 38% и 28% случаев, соответственно. Существенно реже серологическая резистентность выявлялась при госпитализации в стационар – в 18% случаев, при обращении в поликлинику - 10%, в КВД - 4%, в женскую консультацию - 2% (табл. 4).

Таблица 4. Структура выявляемости серологической резистентности в учреждениях

Учреждение, в котором был заподозрен диагноз серологическая резистентность	n (%)
Направлен из КВД с КСК	19 (38,0)
При обращении в КВД	2 (4,0)

Женская консультация	1 (2,0)
Поликлиника	5 (10,0)
ЦИЗ	14 (28,0)
Стационар	9 (18,0)
Всего	50 (100,0)

На момент постановки серологической резистентности всем пациентам были выполнены следующие лабораторные исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, серологические тесты - РМП, РПГА, ИФА, РИФ абс, РИФ 200. По результатам серологического исследования сыворотки крови, непосредственно бледная трепонема в сыворотке крови не была обнаружена ни одного из пациентов (таб. 5).

Таблица 5. Серологическое исследование пациентов с диагнозом серорезистентность.

Серологический тест	Результат исследования	n (%)
РМП	+	50 (100)
	-	-
ИФА Σ IgM, IgG	+	50 (100)
	-	-
ИФА IgM	+	-

	–	50 (100)
ИФА IgG	+	50 (100)
	–	–
РПГА	+	50 (100)
	–	–
РИФ абс.	+	43 (86)
	–	–
РИФ 200	+	37 (74)
	–	–

Всем пациентам с серологической резистентностью была назначена пункция СМЖ. Результаты тестов РПГА и РИФц оказались положительными у 2 из 50 пациентов: отрицательный результат РИФц исключает поражение ЦНС, однако положительный результат теста не является подтверждением поражения ЦНС. Отрицательный результат реакций с кардиолипидным антигеном не исключает поражение ЦНС, в то время как положительные реакции с кардиолипидным антигеном с высокой степенью вероятности указывают на специфическое поражение ЦНС [1].

Из этого следует, что с высокой вероятностью у 2 из 50 исследуемых пациентов - 4% - с подозрением на серорезистентность имело место специфическое поражение ЦНС и персистенция бледной трепонемы. 20% (10 из 50) пациентов отказались от проведения пункции (таб. 6)

Таблица 6. Результаты серологических тестов СМЖ у пациентов с серологической резистентностью

Серологическое исследование	Результат исследования	n (%)
РПГА	+	2 (4,0)
	-	30 (60,0)
РИФц	+	2 (4,0)
	-	30 (60,0)
Не проводилось		6 (12,0)
Сухая пункция, данных нет		2 (4,0)
Отказ		10 (20,0)

3.2. Диагноз сифилиса, по которому пациенты получали лечение

В качестве первичного диагноза у пациентов, с возникшей впоследствии серологической резистентностью, преобладает асимптомный нейросифилис, кодируемый по МКБ-10 как А52.2, доля которого составила 29,6%, и скрытый сифилис неуточненный как ранний или поздний, кодируемый по МКБ-10 как 53.0 - в 18,5% (табл. 7, рис. 1).

Таблица 7. Стадии сифилиса на момент первичного лечения.

МКБ-10	Диагноз	Мужчины	Женщины	Итого
		n (%)	n (%)	

				n
A51.2	Первичный сифилис других локализаций	0	2 (100,0)	2
A51.3	Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек	3 (75,0)	1 (25,0)	4
A51.5	Ранний сифилис скрытый	2 (50,0)	2 (50,0)	4
A52.0	Сифилис сердечно-сосудистой системы	5 (71,4)	2 (28,6)	7
A52.1	Нейросифилис с симптомами	0	1 (100,0)	1
A52.2	Асимптомный нейросифилис	10 (62,5)	6 (37,5)	16
A52.3	Нейросифилис неуточненный	2 (66,7)	1 (33,3)	3
A52.8	Поздний сифилис скрытый	3 (60,)	2 (40,0)	5
A53.0	Скрытый сифилис, неуточненный как ранний или поздний	7 (63,6)	4 (36,4)	11
A53.9	Сифилис неуточненный	0	1 (100,0)	1

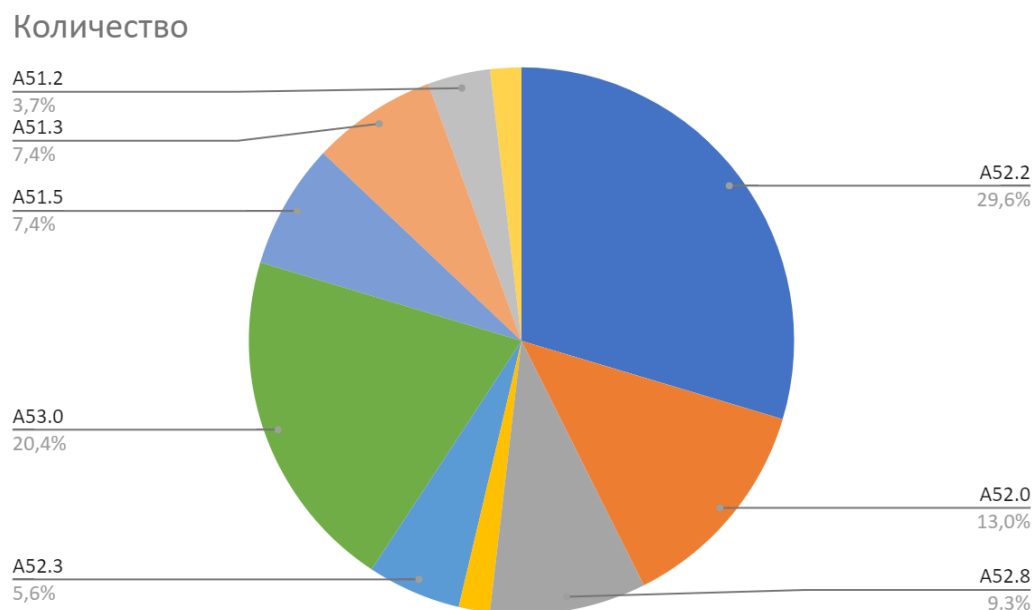


Рис. 1. Распределение пациентов по клиническим формам МКБ-10.

В результате анализа уровня АТ по результатам РМП на момент первичного лечения приобретенного сифилиса у 22,9% пациентов преобладает титр АТ 1/16, у 7 пациентов из 50 уровень титра АТ на момент начала лечения составил 1/8 - 14,6% . Информация об уровне титра АТ на момент получения первичного лечения приобретенного сифилиса отсутствует у 12 из 50 исследуемых пациентов - 25% (таб. 8).

Таблица 8. Титр АТ по результатам РМП на момент первичного лечения приобретенного сифилиса

Титр АТ по результатам РМП	n (%)
1/2	5 (10,4)
1/4	6 (12,5)
1/8	7 (14,6)

1/16	11 (22,9)
1/32	6 (12,5)
1/64	1 (2,1)
данных нет	12 (25,0)

На момент первичного лечения источник и время инфицирования было выявлено у 7 из 50 исследуемых пациентов - 10,4%, что является неблагоприятным фактором, усложняющим лечение и диагностику клинической формы сифилиса. Несвоевременное начало этиотропной терапии без учета клинической формы заболевания на момент начала лечения, может отражаться на качестве проведенной терапии (табл. 9).

Таблица 9. Выявляемость источника и время инфицирования сифилисом на момент первичного лечения

Источник и время инфицирование на момент первичного лечения	n (%)
Выявлено	7 (10,4)
Не выявлено	43 (89,6)

3.3. Оценка лечения

Терапия пациентам была проведена с учетом действующих клинических рекомендаций по лечению сифилиса. Дюрантные препараты бензилпенициллина натриевой и новокаиновой соли получали 36% и 12%

пациентов соответственно. Цефтриаксон был назначен 26% пациентам. Прерывание терапия по причине нарушения режима пациентом было зафиксировано у 4 пациентов - 8%. Также стало известно, что 4% пациентов отказались от первичного лечения. Данные по 10% пациентам отсутствуют (таб. 10).

Таблица 10. Методика проведенного первичного лечения по основному диагнозу.

Препарат	n (%)
Бензилпенициллина натриевая соль	18 (36,0)
Бензилпенициллина новокаиновая соль	6 (12,0)
Цефтриаксон	13 (26,0)
Доксициклин	2 (4,0)
Отказ от лечения	2 (4,0)
Прерывание лечения из-за нарушения режима пациентом	4 (8,0)
Нет данных	5 (10,0)
Непереносимость АБ пенициллинового ряда	4 (8,0)

В результате анализа индивидуальных карт пациентов стало известно, что менее половины исследуемых пациентов - 42%, получали лечение по первичному диагнозу в условиях стационара. Переведены на амбулаторный режим терапии были 36% пациентов. Также лечение вынуждены были прервать у 8% пациентов по причине нарушения ими

режима стационара. Отказались от лечения 4% пациентов, данные по 10% пациентам отсутствуют. Из этого следует, что о полноте и качестве проведенной первичной терапии можно с уверенностью судить у 42,0 % пациентов, состоящих на стационарном лечении в КВД (таб.11).

Таблица 11. Режим проведенной первичной терапии.

Режим	n (%)
Стационарный	21 (42,0)
Перевод на амбулаторный режим	18 (36,0)
Прерывание лечения из-за нарушения режима пациентом	4 (8,0)
Отказ от лечения	2 (4,0)
Нет данных	5 (10,0)

Всем пациентам с серорезистентностью исследуемой группы был назначен дополнительный курс антибактериальной терапии, из 50 пациентов лечение получили лишь 39 пациентов - 78%, 11 (22,0%) пациентам не был проведен курс дополнительной терапии по причине добровольного отказа или прерывание терапии из-за нарушения режима лечения пациентом. По результатам КСР лишь у 1 из 39 пациентов - 2,6% - наблюдалось снижение титра АТ более чем в 4 раза в течении 12 мес. У 3 пациентов - 7,7% - также наблюдалось снижение титра АТ, однако оно не снижалось более чем в 4 раза на протяжении 12 мес. В 89,7% динамика негативации серологических реакций в течении 12 мес после

дополнительной терапии отсутствовала (таб. 12). Из этого следует, что у 4 пациентов из 50 - 8% - возможной причиной отсутствия негативации КСР является персистенция бледной трепонемы, с помощью дополнительного курса антибактериальной терапии была обеспечена микробиологическая санация организма.

Таблица 12. Динамика серологических реакций после дополнительного курса антибактериальной терапии у пациентов с серорезистентностью

Динамика серологических реакций	n (%)
Снижение титра АТ < 4 раза	3 (7,7)
Снижение титра АТ > 4 раза	1 (2,6)
Без динамики	35 (89,7)
Всего	39 (100,0)

После проведенного лечения по поводу приобретенного сифилиса пациентам назначается клиничко-серологический контроль в КВД по месту жительства. Однако, в результате исследования индивидуальных карт пациентов стало известно, что 38,0% пациентов исследуемой группы состояли на КСК, что затрудняет в дальнейшем оценку качества проведенной терапии по первичному диагнозу (таб.13, рис. 2).

Таблица 13. Учет пациента на клиничко-серологическом контроле

КСК	n (%)

Состоял	19 (38,0)
Не состоял	31 (62,0)



Рис. 2. Доля пациентов состоявших и не состоявших на КСК

3.4. Сопутствующая патология и привычные интоксикации

Изучив анамнез болезни каждого из исследуемых пациентов, нами было установлено, что в структуре сопутствующей патологии, если не брать во внимание различную соматическую патологию, преобладает инфекционный гепатит в анамнезе, доля которого составила 28,0% - 14 пациентов. Также ВИЧ-инфекция имеет большую долю в структуре сопутствующей патологии, что составляет 32,0% - 16 пациентов. Антиретровирусную терапию получает 10 из 16 пациентов. Инфекции передающиеся половым путем (иные помимо сифилиса) в анамнезе

значатся у 18 пациентов из 50 - 36%. Практически здоровыми оказались лишь 20,0% исследуемых пациентов (табл. 14).

Таблица 14. Структура сопутствующей патологии у пациентов с серологической резистентностью.

Сопутствующие заболевания			n (%)
Инфекционный гепатит в анамнезе			14 (28,0)
ВИЧ-инфекция	АРВТ	+	10 (20,0)
		-	6 (12,0)
Туберкулез органов дыхания в анамнезе			2 (4,0)
Инфекции передающиеся половым путем в анамнезе помимо сифилиса			18 (36,0)
Заболевания сердечно-сосудистой системы			24 (48,0)
Заболевания желудочно-кишечного тракта			10 (20,0)
Заболевания почек			5 (10,0)
Заболевания бронхо-легочной системы			7 (14,0)
Эндокринные заболевания			3 (6,0)
Практически здоровы			10 (20,0)

Всего	50 (100,0)
-------	------------

Также нами были оценены привычные интоксикации пациентов. Злоупотребление алкоголем в исследуемой группе значилось за 31 пациентом из 50, что составило 62,0%. Никотиновая зависимость встречается в 48%. Приверженцами инъекционных наркотиков оказались 10 пациентов, их доля составила 20,0 % (таб. 15).

Таблица 15. Привычные интоксикации пациентов с серологической резистентностью.

Интоксикационный агент	n (%)
Курение	24 (48,0)
Алкоголь	31 (62,0)
Инъекционные наркотики	10 (20,0)

Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам собственных исследований и данных литературных источников, можем сделать вывод, что возникновение серологической резистентности у части пациентов, получающих лечение по поводу приобретенного сифилиса, все еще является весьма актуальной проблемой для современных клиницистов. С 2017 по 2019 гг. наблюдается существенный спад регистрации пациентов с диагнозом сифилис в Гор КВД: в 2017 году общее число пациентов с диагнозом сифилис составило 1353 пациента, в 2018 году - 872, в 2019 - 767. Однако, регистрируется рост доли скрытых и поздних форм в структуре заболеваемости сифилисом, что затрудняет диагностику и лечение. В результате исследования было установлено, что в качестве первичного диагноза у пациентов, с возникшей впоследствии серологической резистентностью, преобладает асимптомный нейросифилис, доля которого составила 29,6%, и скрытый сифилис неуточненный как ранний или поздний - в 18,5%. По результатам исследования была оценена распространенность серологической резистентности, регистрируемой в Гор КВД с 2017 года по 2019 год, она составила 18,0%.

Среди мужчин и женщин серологическая резистентность встречается практически с одинаковой частотой, мужчины составили 60,0% исследуемой группы, а женщины - 40,0%. Возраст пациентов варьировался от 23 до 72 лет, средний возраст пациентов составил $43 \pm 10,3$ года.

Удалось установить, что время с момента получения первичного лечения по поводу приобретенного сифилиса до установки диагноза серологическая резистентность более чем у половины пациентов составило больше 24 месяцев. Причиной тому может служить тот факт, что большая часть пациентов не состояла на КСК.

После проведенного лечения по поводу приобретенного сифилиса пациентам назначается учет на клинико-серологическом контроле в КВД по месту жительства для оценки эффективности терапии. Однако, в результате исследования индивидуальных карт пациентов стало известно, что лишь 38,0% пациентов исследуемой группы состояли на КСК, что затрудняет в дальнейшем оценку качества проведенной терапии по первичному диагнозу.

У 2 из 50 исследуемых пациентов - 4% - с подозрением на серорезистентность имело место специфическое поражение ЦНС и персистенция бледной трепонемы в ликворе.

Проанализировав КСР пациентов после проведенного дополнительного курса антибиотикотерапии, было установлено, что в 89,7% динамика негативации серологических реакций в течении 12 мес после дополнительной терапии отсутствовала. Из этого следует, что с высокой вероятностью у 4 пациентов из 50 - 8%, причиной отсутствия негативации КСР является персистенция бледной трепонемы, с помощью дополнительного курса антибактериальной терапии была обеспечена микробиологическая санация организма.

На стационарном лечении в КВД состояли 42% пациентов. В 36,0% пациенты были переведены на амбулаторный режим, в 8,0% наблюдалось нарушение режима терапии пациентами. Дюрантные препараты бензилпенициллина натриевой и новокаиновой соли получали 36% и 12% пациентов соответственно. Цефтриаксон был назначен 26% пациентам. Прерывание терапия по причине нарушения режима пациентом - 8%, 4% пациентов отказались от первичного лечения.

В структуре сопутствующей патологии преобладала доля пациентов с ИППП в анамнезе - 36,0%, вирусный гепатит - 28,0%, ВИЧ - 32,0%. Злоупотребление алкоголем в 62%, курение - 48%, наркозависимые - 20,0%.

ВЫВОДЫ

1. В период с 2017 по 2019 год в СПб ГБУЗ «Гор КВД» серологическая резистентность регистрировалась в 18% случаях.
2. Серологическая резистентность в настоящее время регистрируется у мужчин в 60%, у женщин в 40%, средний возраст исследуемой группы составил $43 \pm 10,3$ года.
3. С наибольшей частотой серорезистентность начинают предполагать при обращении в КВД - 42%. Из них на КСК контроле состояло 38% пациентов.
4. Среди первичного диагноза сифилиса преобладает доля пациентов, получавших лечение по поводу асимптомного нейросифилиса и скрытого сифилиса неуточненного как ранний или поздний - 29,6% и 18,5% соответственно. Точную продолжительность заболевания на момент начала лечения удалось установить у 10,4%.
5. На стационарном лечении в КВД состояли 42% пациентов. В 36,0% пациенты были переведены на амбулаторный режим, в 8,0% наблюдалось нарушение режима терапии пациентами. Дюрантные препараты бензилпенициллина натриевой и новокаиновой соли получали 36% и 12% пациентов соответственно. Цефтриаксон был назначен 26% пациентам. Прерывание терапия по причине нарушения режима пациентом - 8%, 4% пациентов отказались от первичного лечения.
6. В структуре сопутствующей патологии у пациентов с серологической резистентностью чаще всего встречаются перенесенные в анамнезе инфекционные гепатиты - 28%, ВИЧ-инфекция - 32%, инфекции передающиеся половым путем - 36%. Злоупотребление алкоголем в 62%, курение - 48%, наркозависимые - 20,0%.

7. У ряда пациентов в результате проведенной дополнительной терапии наблюдается негативация серологических реакций - 8%.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Нормативно-правовые акты

1. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом утв. Минздравом РФ 2015
2. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2017 - 2018 годы (статистические материалы). М., 2019. - 208 с.

Учебные пособия

3. Милич М.В. Эволюция сифилиса / М.В. Милич. – М. : Медицина, 1987. – 157 с
4. Collart P., Borel L., Durel P. Study of the affect of penicillin in late syphilis persistence of *Treponema pallidum* following treatment // I.-Ann. Inst. Pasteur.– 1962.– Vol. 102.– P. 596- 615.
5. Mavrov G..I. Deyaki aspekti patogenezu sifilisu. Novi pidhodi v likuvanni // Zhurn. dermatol. i venerol. – 2000. – № 1(9). – S. 65-68

6. Sokolovskiy E.V., Freydlin I.S., Sokolov G.N. Otsenka sostoyaniya immuniteta bolnyih sifilisom na razlichnyih etapah razvitiya infektsii // Vestn. dermatol. i venerol. – 1996. – № 1. – S. 39-45.
7. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Современные стандарты диагностики сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение I). Вестник дерматологии и венерологии, 2015; 2: 11 - 22.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015; MMWR Recomm Rep 2015; 64 (No. RR-3): 1 - 138.
9. Janier M., Hegyi V., Dupin N. et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014; 28 (12): 1581 - 1593.
10. Современные представления о серологической резистентности при сифилисе (обзор литературы) / Г. М. Бондаренко, А. А. Безрученко, И. Н. Никитенко [и др.] // Дерматология та венерология. - 2015. - № 4. - С. 5-16.
11. Милич М.В. Серологическая резистентность при сифилисе. – Москва, 1984. – 48 с.
12. Ким Э.Г. особенности иммуногенетики и иммуногенеза при сифилисе // Автореф. дис. . канд. мед. наук. М., 1992. - С. 31

13. Соколовский Е.В. Серологическая резистентность после лечения сифилиса (причины и факторы развития, профилактика и лечение) // Автореф. дис. . докт. мед. наук. Спб 1984. - С. 34.
14. Emily, L. Ho. Lukehart Syphilis: using modern approaches to understand an old disease / L. Ho Emily, A. Sheila // J. Clin. Invest. - 2011. - Vol. 121, № 12. - p. 4584-4592.
15. Данилов С.И. Критерии диагностики, иммунокоррекция и реабилитация больных с серорезистентностью после лечения сифилиса: автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.11 / С.И. Данилов. – СПб., 1996. – 38 с.
16. Pastuszczyk, M., Jakiela, B., & Wojas-Pelc, A. (2018). Association of interleukin-10 promoter polymorphisms with serofast state after syphilis treatment. *Sexually Transmitted Infections*, sextrans–2018–053753. doi:10.1136/sextrans-2018-053753
17. Janier M, Hegyi V, Dupin N et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2014; 28 (12): 1581–1593.
18. Hook EW. Syphilis. *Lancet Lond Engl* 2017; 389 (10078): 1550–1557.
19. 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.

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.
21. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am* 2008; 47 (2): 258–265.
22. Tsai J-C, Lin Y-H, Lu P-L et al. Comparison of serological response to doxycycline versus benzathine penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: a multi-center observational study. *PLoS One* 2014; 9 (10): e109813.
23. Seña AC, Wolff M, Behets F et al. Response to therapy following retreatment of serofast early syphilis patients with benzathine penicillin. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2013; 56 (3): 420–422.
24. Yang C-J, Lee N-Y, Chen T-C et al. One dose versus three weekly doses of benzathine penicillin G for patients co-infected with HIV and early syphilis: a multicenter, prospective observational study. *PLoS One* 2014; 9 (10): e109667.
25. Ghanem KG, Workowski KA. Management of adult syphilis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2011; 53 (Suppl 3): S110–S128.
26. 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.

27. Dionne-Odom J, Karita E, Kilembe W et al. Syphilis treatment response among HIV-discordant couples in Zambia and Rwanda. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2013; 56 (12): 1829–1837.

28. Luo Z, Zhu L, Ding Y et al. Factors associated with syphilis treatment failure and reinfection: a longitudinal cohort study in Shenzhen, China. *BMC Infect Dis* 2017; 17 (1): 620.

29. Fiumara NJ. Serologic responses to treatment of 128 patients with late latent syphilis. *Sex Transm Dis* 1979; 6 (4): 243–246.

30. Cai SN, Long J, Chen C, Wan G, Lun WH. Incidence of asymptomatic neurosyphilis in serofast Chinese syphilis patients. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 15456.

31. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(18):1905–17.

32. Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1903–15.

33. 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.

34. 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 Engl J Med.* 1997;337(5):307–14.
35. Malone JL, Wallace MR, Hendrick BB, LaRocco A Jr, Tonon E, Brodine SK, et al. Syphilis and neurosyphilis in a human immunodeficiency virus type-1 seropositive population: Evidence for frequent serologic relapse after therapy. *Am J Med.* 1995;99(1):55–63.
36. Tsai JC, Lin YH, Lu PL, Shen NJ, Yang CJ, Lee NY, et al. Comparison of serological response to doxycycline versus benzathine penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: a multi-center observational study. *PLoS One.* 2014;9(10):e109813.
37. Wu BR, Tsai MS, Yang CJ, Sun HY, Liu WC, Yang SP, et al. Spirochetemia due to *Treponema pallidum* using polymerase-chain-reaction assays in patients with early syphilis: prevalence, associated factors and treatment response. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(8):O524–7.