

Г.И. МАВЛЮТОВА, Л.А. ЮСУПОВА

**ПОРАЖЕНИЯ ВНУТРЕННИХ
ОРГАНОВ ПРИ РАННИХ И
ПОЗДНИХ ФОРМАХ
СИФИЛИТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ**

Учебное пособие для врачей

Казань, 2014

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «КАЗАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Г.И. МАВЛЮТОВА, Л.А. ЮСУПОВА

**ПОРАЖЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ РАННИХ И
ПОЗДНИХ ФОРМАХ СИФИЛИТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ**

Учебное пособие для врачей

Казань, 2014

ББК: 55.811

УДК: 616-0002.623

Авторы:

Г.И. Мавлютова - доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии
ГБОУ ДПО КГМА МЗ России, кандидат медицинских наук

Л.А. Юсупова – заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии
ГБОУ ДПО КГМА МЗ России, доктор медицинских наук, профессор

В данном пособии представлена подробная информация о поражении внутренних органов у больных висцеральным сифилисом, отражены основные аспекты этиологии и иммуногенеза сифилитической инфекции на современном этапе, а также предложены основные диагностические и лечебные методики. Глава «Лечение» содержит раздел, посвященный иммунопатогенетическим аспектам терапии сифилиса с применением отечественного препарата «ИМУНОФАН». Материал, изложенный в доступной форме, имеет выраженную практическую направленность.

Пособие предназначено для дерматовенерологов, терапевтов, хирургов, а также врачей общей практики.

МЕТОДИЧЕСКИЙ СОВЕТ

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ

№04-215-8 от 26.11.2014

Рецензенты:

1. Р.М. Абдрахманов - заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России д.м.н., профессор
2. А.О. Поздняк - заведующий кафедрой терапии и семейной медицины, профессор кафедры эндокринологии ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России

ГБОУ ДПО КГМА

МЗ России

Казань 2014

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ
2. ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ
3. КЛАССИФИКАЦИЯ
4. РАННИЙ ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ СИФИЛИС
5. ПОЗДНИЙ ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ СИФИЛИС
6. ДИАГНОСТИКА ВИСЦЕРАЛЬНОГО СИФИЛИСА
7. ЛЕЧЕНИЕ
8. ПРОФИЛАКТИКА ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ФОРМ СИФИЛИСА
9. ЛИТЕРАТУРА

ВВЕДЕНИЕ

Сифилис (Syphilis) - хроническое инфекционное заболевание с разнообразными клиническими проявлениями и преимущественным поражением слизистых, кожи и внутренних органов, характеризующееся периодичностью течения и передающееся контактным и вертикальным путями [2, 3, 10, 17, 18, 25, 38, 44, 48]. Несмотря на общую тенденцию к снижению заболеваемости, ежегодно в мире регистрируются более 12 млн. случаев сифилиса среди взрослых. В Республике Татарстан, так же, как и повсеместно в РФ, в 1991 г. произошел небывалый подъем заболеваемости, которая за 5 лет увеличилась в 90,8 раза, превышая в 1994-1995 гг. федеральные показатели. С 1992 по 2013 гг. инфицировалось около 2,0% населения РТ. Основную часть в структуре заболевших сифилисом составили лица 20–29 лет (43,0%). Период эпидемического распространения инфекции (1992–1996 гг.) характеризовался разнообразием клинических форм заболевания: первичный сифилис был установлен в 35,3% случаев, вторичный сифилис кожи и слизистых в 49,0%, скрытый ранний – в 15,4% случаев. Структурное изучение статистики заболеваемости приобретенным сифилисом выявило, что у подавляющего числа больных (84,6%) фиксировались заразные формы, скрытый ранний сифилис определялся в 15,0% случаев, поздний - в виде единичных эпизодов. Поражения внутренних органов диагностировались, но не отражались в отчетах в связи с особенностями существовавших тогда статистических форм. Период снижения общей заболеваемости (1997–2013) характеризовался тенденцией уменьшения доли первичного сифилиса в 3,4 раза, заразных форм в 3 раза и вторичного сифилиса кожи и слизистых в 2 раза, за счет увеличения раннего скрытого в 2,1 раза. С 1992 по 2013 год зарегистрировано 686 случаев скрытого позднего сифилиса, причём 666 (95,9%) из них – в период с 2000 по 2013 год. В 2009 г. после почти 50-летнего перерыва у двух больных была диагностирована гуммозная («третичная») форма сифилитической инфекции. Поражение нервной системы выявлено у 124, **внутренних органов – у 32**

пациентов. Хотим отметить, что последние цифры на самом деле намного внушительнее, в силу того, что поражения сифилисом внутренних органов не всегда диагностируются, так как при обычном клиническом обследовании их, как правило, выявить не удастся [2, 3, 5, 6, 23, 24, 25]. Сифилитическая инфекция с начала проникновения в организм может поражать любой орган или систему, при этом клиническая картина заболеваний внутренних органов, пораженных сифилитической инфекцией, какими-либо специфическими, свойственными только сифилису маркерами не проявляется. **Не существует патогномичной клинической симптоматики сифилитических висцеритов!** Поражения внутренних органов возбудителем сифилиса - бледной трепонемой - могут быть чрезвычайно разнообразными и иметь как едва заметные, так и хорошо выраженные проявления. Кроме того, они могут полностью копировать клинику других заболеваний несифилитического происхождения, что создает дополнительные диагностические проблемы. Значительные трудности распознавания сифилиса внутренних органов при первом клиническом осмотре возникают в тех случаях, когда заболевание не сопровождается наружными признаками на коже и слизистых. Первичное обращение больных, как правило, следует в амбулаторно-поликлинические учреждения общего профиля или в соматические (терапевтические, хирургические, специализированные) стационары. При поступлении пациента без предварительного целенаправленного обследования, весьма затруднительно установить связь между поражениями сердечнососудистой системы, желудочно-кишечного тракта и т.д. и сифилисом [2, 15, 21, 33, 35]. Исходя из этого, можно согласиться с общим мнением: поражения сифилисом внутренних органов развиваются намного чаще, чем диагностируются. Запоздалая диагностика способствуют распространению инфекции, развитию тяжёлых, нередко инвалидизирующих больного поражений внутренних органов и нервной системы, затрудняют возможность контроля эпидемиологической ситуации.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Возбудитель сифилиса, бледная трепонема, (*Treponema pallidum*) - подвижный грамотрицательный микроорганизм с тонким изогнутым телом спиралевидной формы. Относится к отряду Spirochaetales, семейству Spirochaetaceae Treponemataceae Schaudinn, к роду *Treponema* Schaudinn. Длина тела бледной трепонемы от 4 до 14 мкм, диаметр 0,2-0,5 мкм. Неповреждённые кожа и слизистые оболочки непроницаемы для бледных трепонем, и проникнуть в собственно дерму, где локализуются как ранние, так и поздние сифилиды возбудитель способен только через дефекты рогового слоя эпидермиса или покровного эпителия. Вслед за инвазией может последовать классическое естественное течение сифилиса со сменой периодов (инкубационный, первичный, вторичный, поздний). Но возможно и длительное бессимптомное течение, иногда - с развитием клинически выраженных поздних форм болезни. «Волнообразность» сифилитической инфекции обуславливает инфекционная аллергия и сенсibilизация макроорганизма к возбудителю сифилиса, определяющие клинику болезни. В скрытом периоде в организме больного наблюдается нестабильное иммунобиологическое «равновесие», не обеспечивающее полной гибели возбудителя, но вызывающее своеобразную устойчивость по отношению к нему. У некоторых больных иммунный ответ настолько силен, что может привести к самоизлечению [28, 29, 35]. Еще одной особенностью иммунопатогенеза сифилиса является постепенное, последовательное и нарастающее изменение клиники и морфологии в пораженных бледной трепонемой органах и тканях. В результате уже в начале болезни, до появления клинической симптоматики, под влиянием антигенных свойств возбудителя реактивность организма подвергается глубоким изменениям. С одной стороны, повышается противoinфекционная защита (специфический иммунный ответ), а с другой - изменяется чувствительности тканей к бледной трепонеме (инфекционная аллергия). Эти два биологических феномена являются сторонами одного и того же биологического процесса - изменения реак-

тивности организма под влиянием сифилитической инфекции. Они связаны между собой, имеют различное, то параллельное, то противоположное развитие, что и предполагает богатую и разнообразную гамму клинических, физиологических и патоморфологических изменений и исходы сифилитического процесса [2, 27, 29, 35, 41, 43, 44, 48].

После заражения бледные трепонемы интенсивно размножаются в месте внедрения, где примерно через 3-4 недели после инкубационного периода формируется первичный аффект - **твердый шанкр** - первое клиническое проявление сифилиса. Одновременно возбудители инфекции попадают в лимфатические щели, где также размножаются и по лимфатическим сосудам распространяются по всему организму. Небольшое количество трепонем проникает в кровяное русло и во внутренние органы. Размножение бледных трепонем и продвижение их по лимфатическим путям продолжаются и после образования первичной сифиломы в первичном периоде сифилиса. В это время происходит последовательное увеличение лимфатических узлов (регионарный аденит), близко расположенных к входным воротам, затем и более отдаленных (полиаденит). В конце первичного периода размножившиеся в лимфатических путях бледные трепонемы через грудной проток попадают в левую подключичную вену и током крови разносятся в большом количестве по органам и тканям. Во вторичном периоде сифилиса возникают поражения (преимущественно кожи и слизистых оболочек, реже внутренних органов, костей и центральной нервной системы) в результате массовой гематогенной диссеминации бледных трепонем. Вторичный период характеризуется несколькими рецидивами высыпаний, чередующихся с асимптомными (латентными) промежутками болезни, при этом количество бледных трепонем в организме постепенно, но значительно уменьшается. Однако при неблагоприятных условиях может наступить поздний период, отличающийся формированием в различных органах и тканях мощных инфильтратов (гумм и бугор-

ков), имеющих строение инфекционной гранулемы и склонных к распаду. Общая генерализация инфекции может или привести к развитию **раннего сифилитического висцерита**, или послужить «фундаментом» для развития **поздних проявлений сифилиса внутренних органов**. У многих больных инфекционный процесс во внутренних органах может не реализоваться [2, 3, 25, 27, 28, 29].

Характерной гистологической картиной для всех трех фаз сифилиса, независимо от локализации и характера повреждений является развитие острого пролиферативного воспаления стенок артериол и мелких артерий в виде облитерирующего эндартериита. Набухшие пролиферирующие эндотелиальные клетки формируют концентрические слои наподобие луковицы. Периваскулярно формируются инфильтраты в виде муфт. В составе инфильтратов обилие плазматических клеток и в меньшем количестве - макрофаги, лимфоциты [2, 3, 10, 11, 25, 27].

Для **поздних сифилитических висцеритов** характерны также деструктивные повреждения в виде гуммы (воспалительная гранулема), которая может появиться практически в любой ткани, например, в печени, костях, почках или легких [2, 3, 10, 25, 27].

Гумма – это обширный очаг коагуляционного некроза, края которого состоят из крупных фибробластов, напоминающих эпителиоидные клетки при туберкулезе. Рядом располагается воспалительный мононуклеарный инфильтрат из плазматических и небольшого количества лимфоцитов. Гигантские клетки Лангханса встречаются очень редко. Мелкие сосуды сужены из-за пролиферации эндотелиоцитов. Трепонемы обнаруживаются очень редко и с большим трудом. **Макроскопически** некротизированные массы беловато-сероватого цвета, вязкие, напоминают клей (гумма обозначает клей). Гуммы могут быть одиночными (солитарные) и множественными. Размеры их колеблются от микроскопических до 3-6 см. Обычно они окружены рубцовой тканью. Чаще всего они встречаются в коже и

слизистых, в печени, костях и яичках. В печени, в начале острой фазы, они могут имитировать нодулярную гипертрофию. Но позже, после рубцевания, в печени возникает цирроз, называемый «шнурковая печень». Гуммы в костях могут разъедать кортикальный слой и вести к перелому. Иногда они сопровождаются разрушением суставов. Все это сопровождается мучительной болью. Семенниковая гумма вначале вызывает увеличение яичка, имитирующее опухоль, затем происходит его уменьшение в результате рубцевания.

При гуммозных инфильтратах наблюдается типичная картина с формированием периваскулярных воспалительных муфт. Иногда по соседству встречаются микроскопические гранулемы по своему строению практически ничем не отличающиеся от туберкулезных и саркоидных гранулем.

Кардиоваскулярный сифилис характеризуется поражением артерий различного калибра с развитием пролиферативного артериита с исходом в артериосклероз и хронического межучного миокардита с исходом в диффузный кардиосклероз. Поражение сердца сочетается с пролиферативным коронаритом.

Сифилитический мезоартит: макроскопически интима аорты бугристая, с множественными мелкими рубцовыми втяжениями («шагреновая кожа»). Микроскопически выявляются гуммозные инфильтраты, распространяющиеся со стороны vasa vasorum. Воспалительные инфильтраты разрушают эластические волокна средней оболочки. Стенка аорты истончается и расширяется. Происходит формирование сифилитической аневризмы аорты.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Международная классификация болезней X пересмотра International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision

Version for 2006

Код МКБ	Диагноз
Класс1 Инфекционные и паразитарные болезни кожи	
A50	Врожденный сифилис
A50.0	Ранний врожденный сифилис с симптомами
A50.1	Ранний врожденный сифилис скрытый
A50.2	Ранний врожденный сифилис неуточненный
A50.3	Позднее врожденное сифилитическое поражение глаз
A50.4	Поздний врожденный нейросифилис [ювенильный нейросифилис]
A50.5	Другие формы позднего врожденного сифилиса с симптомами
A50.6	Поздний врожденный сифилис скрытый
A50.7	Поздний врожденный сифилис неуточненный
A50.9	Врожденный сифилис неуточненный
A51	Ранний сифилис
A51.0	Первичный сифилис половых органов
A51.1	Первичный сифилис анальной области
A51.2	Первичный сифилис других локализаций
A51.3	Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек
A51.4	Другие формы вторичного сифилиса
A51.5	Ранний сифилис скрытый
A51.9	Ранний сифилис неуточненный
A52	Поздний сифилис

A52.0	Сифилис сердечно-сосудистой системы
A52.1	Нейросифилис с симптомами
A52.2	Асимптомный нейросифилис
A52.3	Нейросифилис неуточненный
A52.7	Другие симптомы позднего сифилиса
A52.8	Поздний сифилис скрытый
A52.9	Поздний сифилис неуточненный
A53	Другие и неуточненные формы сифилиса
A53.0	Скрытый сифилис, неуточненный как ранний или поздний
A53.9	Сифилис неуточненный
КЛАСС IX Болезни системы кровообращения	
I98.0*	Сифилис сердечно-сосудистой системы
КЛАСС XIII Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	
M03.1*	Постинфекционная артропатия при сифилисе
КЛАСС XIV Болезни мочеполовой системы	
N29.0*	Поздний сифилис почки (A52.7)
N74.2*	Воспалительные болезни женских тазовых органов, вызванные сифилисом (A51.4, A52.7)
КЛАСС XV Беременность, роды и послеродовой период	
O98.1	Сифилис, осложняющий беременность, деторождение и послеродовой период
КЛАСС XVIII Отклонения от нормы, выявленные при исследовании крови, при отсутствии установленного диагноза	
R76.2	Ложноположительная серологическая проба на сифилис

РАННИЙ ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ СИФИЛИС (A51.4)

В первичном периоде сифилиса клинические проявления поражения внутренних органов выявить не удастся. Частым симптомом могут быть изменения со стороны кроветворной системы. На 5-6-й неделе после появления твердого шанкра у больного уменьшается количество эритроцитов и тромбоцитов, увеличивается количество лейкоцитов, СОЭ, развивается моноцитоз. Отмечаются нарушения проницаемости капилляров и снижение резистентности капиллярной стенки [2, 3, 8, 15, 25, 35].

Ранний кардиоваскулярный сифилис I98.0

К наиболее частым проявлениям сифилиса внутренних органов относятся поражения **сердечно-сосудистой системы** во вторичном периоде заболевания [2, 3, 6, 9]. Результаты современных исследований свидетельствуют, что уже на ранних стадиях болезни наблюдаются поражения сердца, в частности, миокарда с признаками свойственными миокардиту другого происхождения, вследствие чего диагностирование сифилитического миокардита встречает большие затруднения. Изменения в миокарде вызваны токсико-инфекционной дистрофией. Больные жалуются на одышку, легкую утомляемость, общую слабость, головокружение. У ряда больных повышается температура, тоны сердца становятся глухими, возможно появление аритмии. Отмечаются функциональные расстройства (сердцебиение, приглушение тонов). Симптоматика функциональных расстройств может сопровождаться сенсорными и другими нарушениями, которые не специфичны для сифилитической инфекции. При этом частота и выраженность патологических изменений сердца нарастают от первичного к вторичному периоду, с некоторым уменьшением их при переходе процесса в скрытые стадии болезни. Изменения в сердце обычно выявляются с помощью инструментально-функциональных исследований. Они носят нестойкий характер и хорошо поддаются специфической терапии. У значительной части больных на электрокардиограмме видно изменение зубцов P, Q,

S, T. Возможны поражение сосудов в виде эндо- и периваскулитов, развитие сифилитических флебитов, замедление скорости кровотока (50,6 % больных) и развитие венозной гипертензии (42% больных). В крови определяется умеренная лейкопения, тромбопения, моноцитоз и повышение СОЭ [9].

Редко в этом периоде отмечается расширение восходящей части аорты. Некоторыми авторами отмечено увеличение проницаемости капилляров. Поражение сосудов в виде эндо и периваскулитов у больных вторичным сифилисом описано многими авторами. Григорьев П.С. указал на наличие сифилитических флебитов в виде плотных, цилиндрической формы шнуров, подвижных и не спаянных с окружающей клетчаткой, по ходу уплотненной вены прощупываются узловатые утолщения [9].

Поражение печени

Поражение печени представляет одну из нередких локализаций ранних форм сифилитической инфекции, так как бледная трепонема довольно рано проникает в печень, особенно в ее сосуды. Различная клинико-анатомическая характеристика поражения печени в разные периоды сифилиса определяется меняющейся реактивностью организма и различным взаимодействием последнего и возбудителя сифилитической инфекции. Наиболее характерным в клинико-анатомическом отношении является ранний диффузный гепатит вторичного периода с желтухой. **Ранний диффузный сифилитический гепатит (hepatitis luetic praecox)** обуславливается как специфическим поражением печени, особенно сосудов и околососудистой ткани, так и неспецифическим аллергическим диффузным поражением органа. Наблюдается нередко вместе со специфическими поражениями других органов (экзантемой, энантемой, лимфаденитом, нефритом и т.д.) или как изолированное поражение печени. Иногда причиной бывает распад трепонем в этом органе в результате неправильно начатого специфического лечения - так называемая «реакция Яриша-

Лукашевича-Герксгеймера» со стороны печени. Клиническое течение раннего сифилитического гепатита напоминает гепатит А, отличаясь обычно ускорением СОЭ, отсутствием лейкопении и большими колебаниями в длительности течения. В настоящее время у больных сифилисом редко наблюдается **острый гепатит**, сопровождающийся желтухой, повышением температуры тела, увеличением в размерах печени, нарушением ее функций, повышением билирубина в крови, желчных пигментов и уробилина, напоминающими симптомы при инфекционном гепатите. Практически не встречается острая желтая атрофия печени. Вовлечение печени в патологический процесс при раннем сифилисе определяется в основном с помощью функциональных проб. Изменения показателей функции печени наблюдаются у 20-65% больных заразными формами сифилиса. К ним относятся нарушение белковообразовательной, углеводной, протромбинообразовательной, антитоксической, реже пигментной функций и изменение активности ферментов в плазме крови (АсТ, АлТ, АлД, фосфатазы). Могут возникать **безжелтушные, скрытые формы сифилитического гепатита**, когда на первый план выступают несколько увеличенная, уплотненная печень и одновременно (почти в половине случаев) увеличенная селезенка, определяемые чаще перкуторно [2, 3, 4, 6, 33, 35].

Сифилис желудка

Термин «сифилис желудка» является более собирательным, чем нозологическим, так как объединяет разные клинические и морфологические проявления: от гастропатии до язвенно-гумозных поражений. Диагноз сифилитического поражения желудка ставится на основании данных клинико-лабораторных и патогистологических исследований. В последнее время специфические поражения желудка регистрируются чаще у больных ранними формами сифилиса, причем частота этой патологии примерно составляет 0,45-1% среди всех клинических форм [2, 3, 5, 21]. Причиной ранней сифилитической гастропатологии является септицемия, она прояв-

ляется в виде гастрита, специфической язвы или симулирует злокачественную опухоль. При сифилитическом гастрите возникает тошнота, отрыжка, потеря аппетита, снижается кислотность желудочного сока. При раннем гастросифилисе возможны боли разной интенсивности, потеря массы тела, повышение СОЭ, примесь свежей крови в рвотных массах и положительная реакция на скрытую кровь, что является в части случаев основанием для постановки диагноза злокачественной опухоли.

При патоморфологической оценке материалов прицельных гастробиопсий сифилис желудка может быть расценен как доброкачественная язва желудка, лимфома, ретикулез, рак желудка или лимфоплазмочитарная изъязвленная лимфосаркома желудка.

Отсутствие четко очерченной клинической картины данной патологии приводит к тому, что эти больные могут обратиться за помощью к терапевту, проходить обследование у эндоскописта, рентгенолога, попасть по неотложным состояниям в хирургическое отделение. Несвоевременная диагностика может привести не только к ухудшению состояния больного, но и к неоправданным хирургическим вмешательствам [5, 6, 33].

Поражение почек

Поражение почек выявляют, как правило, в начале вторичного периода сифилиса в виде **бессимптомной дисфункции почек**, определяемой по результатам радионуклидной ренографии, **доброкачественной протеинурии, сифилитического липоидного нефроза и гломерулонефрита**. Единственный симптом **доброкачественной протеинурии** - наличие в моче белка (0,1-0,3 г/л). **Сифилитический липоидный нефроз** наблюдают в двух вариантах: **остром и скрытом**. При **остром липоидном нефрозе** кожа больного бледная, отечная. Моча мутная, выделяется в небольшом количестве, имеет высокую относительную плотность (до 1.040 и выше): количество белка в моче обычно превышает 2-3 г/л. В осадке содержатся цилиндры, лейкоциты, эпителий, жировые капли: эритроциты - редко в не-

большом количестве, артериальное давление не повышено, глазное дно нормальное. **Скрытый нефроз** развивается медленно, иногда спустя значительное время после инфицирования, проявляется умеренной альбуминурией и незначительными отеками. Специфический нефрит диагностируют как мембранную тубулопатию и инфекционный гломерулонефрит. В основе поражения почек лежит первичное поражение мелких сосудов, постепенная гибель клубочков и прогрессирующее сморщивание почки. Сифилитический гломерулонефрит по своему болезни иммунных комплексов. В состав этих комплексов входят трепонемный антиген, антитрепонемные антитела IgG и третий компонент комплемента (C3). Иммунные комплексы откладываются в зоне субэпителиальной базальной мембраны. Дискуссионным остается вопрос о развитии при ранних формах сифилиса **острого гломерулонефрита** [2, 3, 6, 8, 15, 33, 35].

Сифилис селезенки

Сифилис селезенки в раннем периоде заболевания выражается в остром ее набухании, которое может наблюдаться уже в конце первичного периода сифилиса. Больные иногда отмечают небольшие боли в области селезенки, которая несколько выступает в это время из-под края реберной дуги [2, 3, 6, 8, 15, 33, 35].

ПОЗДНИЙ ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ СИФИЛИС A52, A52.0, A52.7

Поздний сифилис, или как раньше его было принято называть «третичный» (*syphilis III tertiaria*), названный А. Фурнье «самой злополучной станцией, на которой сталкиваются наиболее важные и тяжелые проявления болезни», в конце XIX века занимал 59,4-87,0%% от всех его форм [2, 7, 15, 24]. В 1911 г. его удельный вес в городах России составлял 29,6%, в селах – 55,9%, в 1921 г. – от 33,0 до 77,0% в различных регионах РСФСР [7]. После введения в арсенал противосифилитической терапии препаратов мышьяка, а затем антибиотиков регистрация третичной формы стала заметно снижаться и в 70–80 гг. прошлого века составляла всего лишь 3,2% от общей заболеваемости сифилисом [15, 17, 23, 24, 36, 38, 44, 45]. В настоящее время третичные сифилиды встречаются редко, т.к. лечение пенициллином ранних форм предупреждает постэпидемический рост поздних проявлений. Не менее значимыми причинами снижения являются активная диспансерная работа и массовые скрининговые мероприятия, проводившиеся в СССР после вспышки сифилитической инфекции 70-х годов, а также широкое и бесконтрольное употребление населением антибиотиков [27, 24, 17]. Однако после внедрения в лечение сифилиса дюрантных препаратов пенициллина ожидается рост поздних форм с клинической симптоматикой, о чем уже имеются сообщения в отечественной и зарубежной литературе. К возврату гуммозного сифилиса, спинной сухотки и прогрессирующего паралича может привести также ассоциация бледной трепонемы с возбудителями других ИППП, особенно, с ВИЧ, что подтверждает Н.С. Потекаев (2004), наблюдавший ВИЧ-инфицированного больного с диффузным гуммозным менингоэнцефалитом [27, 36, 39, 40]. По данным российских авторов клинические проявления позднего сифилиса на современном этапе чаще всего представлены поражением нервной (62%) и сердечно-сосудистой системы (35,5%). Кожная форма (A52.7) с развитием бугорков и гумм наблюдается только в 3,2% случаев.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Поздний сифилис с клинической симптоматикой может развиваться через 5-10 лет, а иногда намного позднее после заражения. Частота перехода колеблется в широких пределах (20-40%) и зависит от многих условий. Считается, что основными причинами являются неадекватность лечения в начальных стадиях, пониженная сопротивляемость организма, наличие травм и очагов хронической инфекции, тяжелые сопутствующие заболевания, алкоголизм и другие факторы. При этом развитие «третичного периода» не является неминуемым завершением заболевания даже у больных, не получивших лечения [3, 7, 15, 24].

В это время могут поражаться многие органы (легкие, печень, кожа, слизистые) и системы (сердечно-сосудистая, центральная нервная, костно-суставная и т.д.). Субстратом является персистирующая инфекция с появлением специфических гранулём. Они представляют собой скопление клеток в различных тканях организма в виде бугорков и/или мелких и крупных узлов - гумм. Процесс может длиться десятилетиями, иногда до конца жизни. Течение обычно волнообразное, рецидивы перемежаются различной длительности, иногда многолетними латентными периодами. В силу этого различают активную (манифестную) и латентную (скрытую) стадии позднего периода сифилитической инфекции [24, 25, 26].

В активной стадии наблюдается рецидив специфического гранулематозного воспаления с образованием в различных органах и тканях сифилидов. Специфические элементы в этот период малозаразны, так как в них находится очень малое количество трепонем.

Островоспалительные явления, как правило, отсутствуют, как и субъективные ощущения текущего процесса. Клиническая симптоматика может быть обусловлена только структурными изменениями пораженных органов или нарушением их функций. В случаях отсутствия клинических проявлений диагностика представляет большие трудности. Она становится возможной только при комплексном обследовании с применением сероло-

гических и гистологических исследований. Диагностике может способствовать проведение пробного лечения с применением соответствующих антибиотиков и йодидов. Серологические реакции в этой стадии, как правило, положительны. Активный процесс без адекватной терапии может продолжаться многие недели и месяцы. Гранулёмы могут изъязвляться или подвергаться самопроизвольной регрессии с последующим склерозированием в месте их локализации.

Латентная стадия характеризуется наличием остаточных изменений в результате рубцевания и кальцификации со структурными или функциональными изменениями пораженных органов и тканей. В этой стадии серологические реакции могут быть отрицательными, но чаще остаются положительными с колеблющимся титром.

В поздней стадии сифилиса возможно развитие патологических процессов во всех органах и системах, но на современном этапе чаще всего наблюдаются различные висцеропатии. В 90% случаев страдают сердце, сосуды, печень и легкие, остальные - приходятся на долю других органов и систем [4, 6, 9, 16, 33,]. Изменения внутренних органов чаще всего обусловлены характерными для сифилитической инфекции эндо-, мезо- и периваскулитами, нередко - с облитерацией пораженных сосудов.

Кардио-васкулярный поздний сифилис I98.0*

Кардио-васкулярный поздний сифилис чаще всего характеризуется поражением аорты. Г.Ф. Ланг (1957) считал, что у большей части (80-90%) перенесших сифилис имеются более или менее выраженные клинические изменения аорты. Такая высокая частота специфической сердечно-сосудистой патологии не находит подтверждения в современной статистике. Согласно отечественным и зарубежным данным поражение сердечно-сосудистой системы выявляется у 10-30% больных сифилисом и составляет 80% среди всей висцеральной сифилитической патологии, занимая второе место после поражения нервной системы при поздних формах сифилиса [6, 9, 15]. Здесь следует рассматривать поражения миокарда (сифи-

литический миокардит) и поражение аорты (сифилитический аортит), которое чаще всего бывает неосложненным, но может сопровождаться сужением устьев коронарных артерий, недостаточностью аортальных клапанов или аневризмой аорты.

Специфический аортит развивается чаще у лиц мужского пола с давностью заболевания более 10 лет. Особенностью воспаления при позднем сифилисе является преимущественное поражение восходящего отдела дуги аорты с локализацией в средней ее оболочке. Исход патологического процесса зависит от степени аллергической реактивности тканей аорты и соответственно - интенсивности специфического воспаления. При гиперэргии могут происходить некротические деструктивные изменения вплоть до полного разрушения стенки аорты с его разрывом и летальным исходом. При низкой активности воспаления процесс заканчивается фиброзным перерождением и кальцификацией, четко регистрируемой при рентгеновских методах обследования. Такой исход более благоприятен в отношении трудового и жизненного прогноза. Но иногда этот процесс сопровождается разрушением эластических структур, при которых создаются условия для образования аневризмы. Сочетание сифилитического аортита с симптомами нейросифилиса (при патологическом или нормальном ликворе) отмечается в 22-26% [Mc Farlane et al., 1956; De Brito-Avala, 1959], а с асимптомным сифилитическим менингитом — в 56% случаев [Roisin, 1963].

Сифилитический аортит неосложненный - самое частое проявление висцерального сифилиса. Сифилис аорты составляет от 0,2% до 0,6% всех сердечно-сосудистых заболеваний и от 15% до 35% всех поздних поражений внутренних органов. При сифилитическом аортите происходит уплотнение стенок аорты, и расширение ее выходной части (восходящая часть аорты). Если в норме ширина этого участка аорты равна 3-3,5 см, то при аортите она достигает 5-6 см. Эта патология хорошо выявляется во время рентгенографического исследования (при менее резко выражен-

ном расширении аорты можно просмотреть эту висцеральную патологию). Диффузное или неравномерное расширение восходящей части аорты происходит вследствие потери эластичности. Менее часто при сифилисе в процесс вовлекается дуга аорты или ее нисходящая часть и совсем редко - ее брюшной отдел.

Жалобы: при неосложненном сифилитическом аортите даже в активной стадии симптоматика не имеет специфических особенностей. Больные могут жаловаться на одышку, общую слабость, сердцебиение, боли в области сердца, за грудиной, в прекардии (предсердечной области) и чувство сдавления. Постоянные за грудиной боли (аорталгии) относят к одному из ранних и наиболее частых симптомов сифилитического аортита. Интенсивность этих болей невелика, они давящие или жгучие и чаще появляются ночью. Их локализация - верхняя часть грудины, реже - эпигастральная область. При дифференциальной диагностике с приступами стенокардии надо помнить, что при стенокардии боли чаще связаны с физическим или нервно-психическим напряжением, погодными факторами, часто иррадиируют под лопатку и сопровождаются страхом смерти. Эти боли купируются сосудорасширяющими средствами. При неосложненном сифилитическом аортите боли уменьшаются после приема анальгетиков и седативных средств и сами болевые приступы нетипичны.

Объективные терапевтические симптомы: иногда может обнаруживаться различие пульсации в артериях рук. Особое внимание обращается на систолический шум на аорте, акцент II тона на аорте с металлическим оттенком («звонящий» тон, который, по данным многих авторов, встречается в 50-80% случаев аортита) и расширение восходящей части аорты. Систолический шум на аорте (над рукояткой грудины) при сифилитическом аортите мягкий, дующий и выражен нерезко (при стенозе устья аорты он скребущий), иногда он выслушивается только при поднятых руках в результате смещения магистральных сосудов к передней стенке грудной клетки (симптом Сиротинина-Куковерова). Вместе с тем следует

помнить, что систолический шум и акцент II тона на аорте наблюдаются и у больных атеросклерозом аорты и гипертонической болезнью. Их диагностическая ценность особенно велика у людей моложе 40 лет, не страдающих гипертонической болезнью. Расширение восходящей части аорты определяется перкуторно: справа от грудины во втором - третьем межреберных промежутках отмечают притупление перкуторного звука. Это притупление выходит на 1-3 см вправо от края грудины (на начальных стадиях заболевания данный симптом отсутствует, хотя рентгенологически он может определяться). Для лучшего определения этого симптома больному предлагают запрокинуть голову назад. К другим менее постоянным симптомам простого аортита относятся повышение температуры (этот субфебрилитет не поддается действию жаропонижающих средств, но исчезает под влиянием специфической терапии), лимфоцитоз, эозинофилия, умеренное повышение СОЭ.

Рентгенологически: считаются весьма патогномичными участки кальцификации, располагающиеся продольно в стенках восходящей части аорты в виде линейных пятен наподобие скобок длиной 1-2 см или тонкой линии.

Сифилитический аортит, осложненный стенозом устьев венечных артерий и недостаточностью клапанов аорты. При сифилитическом аортите стеноз устьев венечных артерий регистрируется в 8-35%, а частота недостаточности аортальных клапанов - в 20-50% всех случаев. Патологический процесс от восходящей части аорты нередко распространяется к сердцу, постепенно вовлекая аортальное кольцо и клапаны, устья коронарных артерий, которые сужаются, обуславливая указанные осложнения аортита. Специфические изменения в отличие от атеросклероза никогда не распространяются по ходу коронарных сосудов, а ограничиваются их начальными участками. Аортальные клапаны сморщиваются, их створки укорачиваются, вследствие чего формируется органическая клапанная недостаточность. В некоторых случаях появляется относительная

недостаточность из-за расширения аорты и растяжения аортального кольца. Сужение устьев венечных артерий может приводить к нарушению венечного кровообращения, что является причиной трансмуральных инфарктов миокарда у этих больных.

Поражение одного, чаще правого, или обоих устьев венечных артерий варьирует от небольшого сужения до полной облитерации, что приводит к очаговой дистрофии миокарда и микронекрозам вследствие нарушения кровоснабжения. Возникающие при этом коронарспазмы могут обусловить острую (стенокардия и инфаркт миокарда) или хроническую коронарную недостаточность; последняя нередко осложняется тяжелой сердечной недостаточностью. Однако при сифилитическом аортите инфаркты миокарда бывают редко (2% случаев). Ведущим клиническим симптомом у этих больных является упорная стенокардия, наблюдаемая в 3-30% случаев и протекающая тяжелее; прогноз при ней довольно серьезный. Нередко приступы стенокардии у таких больных сочетаются с аорталгиями. Однако сужение венечных артерий при сифилитическом аортите встречается намного чаще, чем стенокардия. Нередко ведущим клиническим симптомом у этих больных является прогрессирующая сердечная недостаточность (чаще левожелудочкового типа) вследствие дистрофических и склеротических изменений в сердечной мышце. Крайне редко у таких больных наступает внезапная смерть.

Сифилитическая недостаточность аортальных клапанов развивается постепенно и незаметно, чаще у мужчин. Помимо ранее описанных симптомов неосложненного аортита, в более поздних стадиях недостаточности аортальных клапанов появляются периферические отеки, приступы сердечной астмы, диастолический шум. Наряду с диастолическим шумом на аорте выслушиваются систолический шум и акцент II тона с металлическим оттенком. При этом диастолический шум бывает коротким и тихим («сиплый»), а систолический - резким. Рентгенография позволяет проводить дифференциальную диагностику между сифилитической и рев-

матической недостаточностью аортальных клапанов, причем учитывают весь комплекс дифференциально-диагностических признаков (не исключено и сочетанное поражение клапанов аорты в результате сифилиса, ревматизма, атеросклероза).

Аневризма аорты - наиболее грозное осложнение сифилитического аортита и одно из наиболее тяжелых проявлений висцерального сифилиса, у мужчин встречается чаще, чем у женщин в 4-5 раз. В местах наиболее резко выраженного воспалительного процесса происходит разрушение мышечных и эластических волокон. Стенка аорты в этих местах ослабляется и под влиянием колебаний даже нормального артериального давления начинает постоянно выбухать. Если дилатация аорты четко локализована, образуется мешковидная аневризма. Далее диффузное поражение приводит к развитию веретенообразных или множественных аневризм. Сифилитическая аневризма чаще имеет мешотчатую, чем веретенообразную форму. В 70% случаев сифилитическая аневризма локализуется в восходящем отделе грудной аорты, в 20% - в области дуги и лишь в 10% - в брюшной аорте.

Жалобы: диагностика аневризм довольно часто затруднена, так как нередко они «клинически мертвы» (Huriez). Симптоматика во многом зависит от размеров аневризмы и ее локализации. Медленный рост аневризмы только в 20% случаев сопровождается нерезко выраженными болевыми ощущениями (8, 5). Боли в груди при аневризме могут быть следствием раздражения рецепторов в стенке самой аорты или в тканях органов, расположенных вблизи аневризмы. Сифилитическая аневризма, располагаясь, как правило, в восходящем отделе аорты, растет обычно вправо и вверх, сдавливая прилегающие органы (трахею, правый бронх, пищевод, верхнюю полую вену, возвратный нерв и т.д.). Поэтому болевой синдром может сочетаться с многочисленными другими симптомами (сухой кашель, дисфагия, осиплость голоса, расширение подкожных вен и др.).

Объективные признаки:

- пульсирующие участки грудной клетки (чаще в области рукоятки грудины и вправо от нее);
- перкуторное увеличение контуров аорты в одну или обе стороны, разница в пульсе (меньшее наполнение и запаздывание пульсовой волны на стороне аневризмы);
- иногда своеобразный дующий систолический шум (при заполнении аневризмы тромботическими массами шум ослабевает или даже исчезает);
- симптомы сдавления соседних органов и тканей (верхняя полая вена, трахея, бронхи, пищевод, нервные стволы, корешки спинного мозга и др.) и разрушение ребер, грудины, позвонков.

Кроме сдавления жизненно важных органов, при одной или нескольких аневризмах аорты возможен их прорыв в трахею, бронхи, легкое, плевральную полость, пищевод, средостение, полость перикарда, как правило, с быстрым смертельным исходом. **Разрыву аневризмы**, которому может предшествовать резкая боль, способствует большая физическая нагрузка, а иногда специфическая терапия обычными дозами антибиотиков без предварительной и длительной подготовки препаратами йода.

Наибольшее диагностическое значение имеют данные **рентгенологического исследования**. При **рентгеноскопии** определяются расширение и отчетливая пульсация сосудистой тени, неотделимость выбухающей тени от аорты в различных проекциях. При **рентгенографии** выявляют резко очерченные и ровные края сосудистой тени, иногда линейные обызвествления по контуру аневризматического мешка.

Поражение миокарда. Сифилитический миокардит может возникнуть как самостоятельное проявление висцерального сифилиса или как осложнение аортита. В позднем периоде сифилиса миокардиты регистрируются относительно редко и проявляются либо в образовании гумм, либо - в хроническом межучном миокардите, часто называемом гуммозным, возможно их сочетание. От локализации гуммы сердца зависит клиника заболевания. Однако маленькие гуммы могут оставаться бессимптомными.

Жалобы: одышка, общая слабость, утомляемость, иногда боли в области сердца и другие симптомы, которые не являются специфическими и затрудняют своевременную диагностику заболевания.

Объективная симптоматика: синюшность кожных покровов (особенно конечностей), расширение границ сердца, глухость I тона, систолический шум на верхушке сердца, нарушение ритма. На ЭКГ могут быть выявлены снижение вольтажа зубцов, локальные или диффузные нарушения процессов реполяризации, различные нарушения ритма и проводимости. Иногда гуммозный миокардит проявляется полной атриовентрикулярной блокадой сердца с синдромом Адамса - Стокса - Морганьи вследствие специфического поражения пучка Гиса. Баллисто- и поликардиография помогают выявлению нарушений сократительной функции миокарда и внутрисердечной гемодинамики. Исходом гуммозного миокардита является кардиосклероз или образование аневризмы сердца с последующим ее разрывом, но аневризма сердца возникает крайне редко. Указанные явления приводят иногда к неожиданной смерти больного.

Сифилитический гуммозный миокардит, как правило, сопровождается положительными серологическими реакциями, что отличает его от других форм висцерального сифилиса. Он хорошо поддается специфической терапии, которая приводит к исчезновению жалоб и сердечно-сосудистых нарушений (сердечная недостаточность разной степени). Значительно помогают диагностике сочетание гуммы с аортитом, специфическим поражением нервной системы, и указания в анамнезе на перенесенный сифилис. Очень важное диагностическое значение имеют результаты пробного противосифилитического лечения.

Гуммозные эндо- и перикардиты встречаются крайне редко и в основном диагностируются на вскрытии. По старым статистическим данным, 5-10% случаев порока сердца были обусловлены сифилитическим эндокардитом.

Заболевания кровеносных сосудов. Кроме аорты и венечных артерий при третичном сифилисе могут поражаться мелкие и магистральные артерии верхних и нижних конечностей, головного мозга, печени, легких и многих других органов, вызывая нарушение их функций. При этом в них также образуются единичные или множественные сифиломы (с распадом или без) или диффузное специфическое воспаление с последующим фиброзом и исходом в склероз нередко с явлениями облитерации их просвета.

Поздний сифилис желудочно-кишечного тракта

Поздний сифилис желудочно-кишечного тракта характеризуется теми же специфическими инфильтративными очагами бугорково-гуммозного характера, отражающими напряженность иммуноаллергической реактивности [5, 21]. Отдельные, фокусно расположенные бугорки или гуммы могут обнаруживаться в пищеводе, желудке, тонкой и толстой кишке. Вследствие более выраженного травмирующего влияния пищи и ферментативного действия желудочного содержимого гуммозно-инфильтративные процессы возникают чаще в пищеводе и желудке. Отдельные, солитарные, гуммы и диффузная гуммозная инфильтрация формируются в сочетании друг с другом или порознь. В случае возникновения одиночной гуммы пищевода или желудка процесс длительно остается нераспознанным из-за слабой выраженности субъективных и объективных симптомов. Диффузная гуммозная инфильтрация чаще выявляется в желудке.

Сифилис желудка впервые описал в 1808 году Фовель. Он встречается сравнительно нечасто и проявляется в следующих формах:

- ***сифилитический гастрит***, который определяется во всех стадиях сифилиса. В третичном периоде слизистая оболочка может принять зернистый вид (*gastriti 3 granulosa*). Секреция почти всегда понижена; но может восстановиться после специфической терапии. При отсутствии надлежа-

щего лечения могут развиваться изъязвления слизистой оболочки с последующим образованием рубцовой ткани

- **сифилитическая язва** значительных размеров, обычно множественная (до 10 и больше), возникает на почве распадающейся гуммы, которая растет из подслизистой оболочки желудка по направлению к слизистой. Сифилитический эндартериит и эндофлебит обуславливают значительную кровоточивость, более выраженную, чем при пептической язве. Клиническая картина сифилитических язв отличается своей атипичностью: они множественные, особо кровоточивые, с угнетением секреции и незначительным эффектом противоязвенной диеты. Наоборот, специфическая терапия быстро ведет к исчезновению всех болезненных симптомов. В отсутствие адекватной терапии характерны крайние степени обезображивания желудка (многополостной желудок и др.)

- **большие гуммы**, дающие, как и другие опухоли, дефект наполнения на рентгеновском экране, в прошлом назывались **псевдокарциномой желудка**. Подозрению на рак способствует почти постоянная при этом пониженная секреция. **Признаками сифилитического поражения** являются: более высокое расположение опухоли, разлитая инфильтрация стенок желудка и хорошее общее состояние при большом дефекте наполнения. Диагноз подтверждается наличием сифилиса в анамнезе, положительными серологическими реакциями, а также другими проявлениями висцерального сифилиса (аневризма аорты, нейролюэс и т. д.). Исходами нелеченного гастролуэса являются обезображивающие перигастриты (ведущие к спайкам с соседними органами), сужение привратника с соответствующей клинической картиной, разлитое сморщивание желудка (linitis plastica) и многополостной желудок. Эти состояния обычно не поддаются специфической терапии и в части случаев требуют хирургического вмешательства

- **желудочные расстройства при сифилисе нервной системы** (сухотке спинного мозга и поражении вегетативной нервной системы), так на-

зываемые гастрические кризы табетиков (*crises gastriques tabétiques*), характеризуются внезапной неукротимой рвотой, которая держится несколько дней и даже недель и так же внезапно прекращается. Рвотные массы обычно кислой реакции - секреторный криз; при длительной рвоте натощак примешивается желчь (горький вкус, зеленовато-желтый оттенок). Может присоединиться или самостоятельно возникнуть болевой криз: припадки сильнейших болей в подложечной области. При длительном кризе наступает выраженное истощение, которое быстро исчезает после прекращения боли и рвоты.

Поражение кишечника: гуммно-инфильтративные элементы локализуются, как правило, в тощей кишке. Симптоматика сифилитического энтерита весьма неспецифична. Диффузные пролифераты, утолщающие стенку тонкой кишки, дают меньшую симптоматику, чем сфокусированные гуммы, изменяющие естественные перистальтические движения и сопровождающиеся явлениями обтурации (при значительном инфильтрате). Изъязвления гумм или гуммозной инфильтрации отягощают течение процесса кровотечениями и перитонеальными симптомами.

Прямая кишка поражается редко, хотя в литературе описаны гуммозная инфильтрация и изолированные мелкие гуммы, циркулярно охватывающие нижний отдел прямой кишки. В период инфильтрации наблюдаются расстройства дефекации, а при изъязвлении и рубцевании симптоматика сходна с тяжелым проктитом, отличаясь менее выраженной болезненностью и необычно малым количеством гнойного отделяемого.

Сифилис пищевода: поражается верхняя и средняя треть в виде диффузного изменения слизистой оболочки пищевода, напоминающего эзофагит и/или в виде специфических гумм. Иногда их вершина поверхностно изъязвляется с образованием плоских или глубоких язв, развитием подслизистого фиброза, последующими рубцовыми изменениями с формированием стеноза. Сифилитическое поражение пищевода может быть локализо-

ванным, без заметного сужения просвета в виде диффузного кольца различной протяженности или неровного опухолевидного образования с изъязвлением на вершине или без него. Без лечения быстро нарастает инфильтрация стенок пищевода, уменьшаются и исчезают складки слизистой, появляется ригидность в области поражения, быстро прогрессирует стеноз. Слизистая оболочка в области сифилитического поражения может быть в одних случаях отечной и гиперемированной, в других – бледноватой. Изъязвления слизистой оболочки пищевода чаще неглубокие, с нечеткими границами, в продольном направлении – чаще больших размеров, чем в поперечном. При гистологическом исследовании фрагментов слизистой оболочки пищевода, полученных при проведении эзофагобиопсий, чаще всего ошибочно диагностируют рак пищевода или эзофагит. **Не известны случаи одновременного поражения сифилисом пищевода и желудка!**

Поражение печени. Сифилитическое поражение печени наблюдается в различных клинических вариантах, обусловленных локализацией и узловатым или диффузным характером пролиферативного процесса [4, 5, 6]. В соответствии с классификацией А.Л. Мясникова (1981) среди хронических сифилитических гепатитов выделяют: **сифилитический хронический эпителиальный гепатит, хронический интерстициальный гепатит, милиарный гуммозный гепатит и ограниченный гуммозный гепатит.**

Хронический эпителиальный гепатит. в третичном периоде сифилиса, когда явления гиперергической реактивности нарастают, возникает вторично или спонтанно. Симптомы заболевания неспецифичны: общее недомогание, боли и тяжесть в области печени, анорексия, тошнота, рвота, выраженный кожный зуд. Печень несколько увеличена, выступает на 4-5 см из-под края реберной дуги, плотновата, но безболезненна.

Хронический сифилитический интерстициальный гепатит развивается вследствие диффузно-пролиферативного поражения клеток межуточной ткани, однако может иметь и инфекционно-аллергический характер. Длительное воздействие даже незначительного числа бледных трепонем резко меняет реактивность клеток межуточной ткани, формируя в третичном периоде вторичный интерстициальный гепатит продуктивно-инфильтративного характера, сопровождающийся явлениями некроза. Для этой клинической разновидности характерны интенсивные боли в области печени, ее увеличение, плотность при пальпации, но желтуха отсутствует на ранних этапах заболевания. В позднем периоде, когда развивается сифилитический цирроз печени, присоединяются желтуха и резкий зуд кожи.

Милиарный гуммозный и ограниченный гуммозный гепатит характеризуются образованием узловатых инфильтратов. Величина гумм варьирует в широких пределах, в ряде случаев они достигают 10-15 см в диаметре. Обычно гуммы множественны. Гипертрофия печени при гуммозном гепатите отличается неравномерностью, бугристостью, дольчатостью. Милиарные гуммы имеют меньшие размеры, расположены вокруг сосудов и меньше поражают печеночную ткань. Поэтому милиарный гуммозный гепатит проявляется болями в области печени, ее равномерным увеличением с гладкой поверхностью. Функциональная активность печеночных клеток длительно сохраняется, и желтуха обычно отсутствует. Ограниченный гуммозный гепатит, вследствие образования крупных узлов с вовлечением секреторных и интерстициальных участков, сопровождается сильными болями, лихорадкой, ознобами. Симптомы расстройства функции печени (иктеричность склер и кожи, зуд и др.) выражены незначительно; в начальных стадиях болезни желтуха возникает лишь вследствие механической обтурации желчных протоков. Вокруг гумм формируется зона перифокального неспецифического воспаления.

Гуммозное поражение печени часто протекает бессимптомно. Лишь в поздних стадиях становятся значительными изменения показателей *не-*

чечных проб – гипербилирубинемия, повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови и др. Основное диагностическое значение имеет лапароскопия с прицельной биопсией. Выявление гумм возможно также при применении методов ультразвуковой диагностики, ангиографии.

Прогноз поражения печени – при этиологическом лечении (пенициллин) наблюдается очень быстрое обратное развитие процесса. Исходом гуммозного поражения печени может быть резкая деформация органа с рубцовыми изменениями (*hepar lobatum*). Поскольку дольковая структура не нарушается даже при значительном поражении печени, цирроз печени, как правило, не развивается.

Поздние поражения органов дыхания

Бронхолегочная система при позднем сифилисе поражается редко. По месту локализации и по характеру течения патологического процесса описаны три формы проявления болезни [16, 24].

Сифилис трахеи и бронхов. Морфологической основой является пролиферативный процесс с образованием бугорков и гумм в стенке или слизистой бронхов иногда с их изъязвлением. Клинически проявляется упорным кашлем со скудной мокротой, при изъязвлении может быть кровохарканье. В исходе может быть склерозирование с последующим стенозированием просвета бронха. Симптомы могут симулировать бронхокарциному, особенно если в результате сужения бронхов возникает ателектаз части легкого или рецидивирующая пневмония одной и той же локализации.

Сифилис легких встречается редко и имеет разнообразную симптоматику, обусловленную локализацией гуммозных и продуктивно-инfiltrативных очагов.

Гуммозные уплотнения, как одиночные, так и множественные (милиарные гуммы), располагаются чаще в нижней или средней доле легкого. Процесс манифестирует одышкой, чувством стеснения в груди, неопределенными болями. Уплотнение ткани легкого при сифилисе имеет очаговый

характер, как и при опухоли, чаще оно асимметричное. На *рентгенографии* тени имеют четкие границы и никогда не сливаются друг с другом. Большие гуммы обычно одиночны и могут некротизироваться, давая клинические и рентгенологические проявления легочного абсцесса. Множественные гуммы, как правило, меньших размеров. Их трудно отличить по рентгенологической картине от диссеминированного туберкулеза и карциноматоза, но клиника гуммозного поражения легких чаще всего малосимптомна, самочувствие больных хорошее, нет лихорадочного состояния, астенизации, в мокроте отсутствуют микобактерии туберкулеза [24].

Диффузное продуктивно-инфильтративное воспаление чаще локализуется в области бифуркации трахеи или в перибронхиальной ткани, может сопровождаться изъязвлением, выделением гнойной мокроты и даже кровотечением. Чаще, инфильтративные изменения при третичном сифилисе малосимптомны и обнаруживаются обычно при рентгенологическом исследовании. Клиника отличается от обычной пневмонии отсутствием предшествующих предрасполагающих факторов (простуды, ознобления и т.д.) и острого начала. Не определяются, как правило, гипертермия, признаки интоксикации, физикальная симптоматика и воспалительные изменения в анализах крови. При *рентгенологическом* обследовании обращает внимание большая, чем при бронхопневмонии плотность и длительность ее сохранения с относительно быстрым обратным развитием после назначения адекватной противосифилитической терапии. Частым исходом является фиброзное уплотнение с развитием пневмосклероза и бронхоэктазов.

Этот вариант сифилитического поражения легких следует дифференцировать с так называемой «псевдолюэтической пневмонией». Под *псевдолюэтической пневмонией* понимают острое воспаление легких с положительными серологическими реакциями, наблюдающимися при некоторых видах пневмонии вирусной и орнитозной этиологии [16, 24]. Эти варианты бронхопневмоний возникают, как правило, на фоне ОРЗ с ката-

ральными явлениями в виде рино-синусита, ларингита, фарингита или трахео-бронхита. Клиника характерна для интерстициальных пневмоний. Главные симптомы: кашель, гипертермия и явные признаки интоксикации (слабость, потливость, снижение аппетита). Скучная физикальная симптоматика (может быть усиление бронхофонии, крепитация). При рентгенологическом исследовании: усиление легочного рисунка, может быть перибронхиальная и периваскулярная инфильтрация, преимущественно в прикорневых зонах. В анализах крови обнаруживается повышение СОЭ, «палочкоядерный сдвиг», реже лейкоцитоз. Ложноположительные серологические реакции появляются одновременно или через несколько дней после появления воспаления легких. Позитивность «псевдолюэтической реакции» чаще совпадает с периодом сохранения признаков воспаления, но может продолжаться до нескольких недель после стихания воспалительного процесса.

Поздние поражения почек N29.0*

Сифилитическое поражение почек отмечается редко и протекает хронически [3, 24]. В третичном периоде в результате гиперергической реакции эндотелия сосудов клубочков возникают милиарные или крупные гуммы, а также диффузная инфильтрация. Гуммозное поражение вследствие очагового характера воспаления (узловатые инфильтраты) по основной симптоматике - альбуминурия, пиурия и гематурия - сходно с бластоматозным процессом. Сифилитический нефроз с амилоидной или липоидной дегенерацией завершается нефросклерозом. Поскольку амилоидоз и липоидная дегенерация почечной паренхимы свойственны и другим хроническим инфекциям, дифференциальный диагноз сифилитического поражения почек требует тщательного анализа анамнестических сведений, данных серологического обследования, результатов обследования у смежных специалистов (с целью обнаружения или исключения сифилитического процесса иной локализации). Пробное лечение при поражении почек не реко-

мендуется поскольку пенициллинотерапия не всегда разрешает диагностические затруднения.

Сифилитическое поражение эндокринных желез

Сифилитическое поражение эндокринных желез проявляется формированием гуммозных очагов или диффузным продуктивным воспалением с последующим рубцеванием [3, 24]. Полного восстановления структуры любой эндокринной железы после лечения не происходит, и поэтому сифилитические эндокринопатии не сопровождаются восстановлением функциональной активности железы.

У мужчин наиболее часто определяются гуммозный орхит и гуммозный эпидидимит. Яичко и его придаток увеличиваются в размерах, приобретают выраженную плотность и бугристую поверхность. В отличие от орхитов и эпидидимитов туберкулезной этиологии боли отсутствуют, температурной реакции нет, серологические реакции на сифилис положительны, а пробы на туберкулез - отрицательны. Разрешение процесса происходит с явлениями рубцевания. При гумме яичка возможно изъязвление с последующим образованием деформирующего рубца.

У женщин чаще поражается поджелудочная железа, что проявляется нарушением функции островкового аппарата и формированием сифилитического диабета.

Сифилитический тиреоидит может проявляться как:

1. Увеличение щитовидной железы без изменения ее функции
2. Сифилитический тиреоидит с гиперфункцией
3. Гипофункция щитовидной железы после рубцового разрешения сифилитического тиреоидита.

Поражения внутренних органов при спинной сухотке (СС)

Поздние поражения внутренних органов могут быть и проявлением **спинной сухотки** (прогрессивная локомоторная атаксия), которая развивается обычно через 15-20 лет после заражения сифилисом (не ранее чем че-

рез 5 лет). К симптомам, часто встречающимся в раннем периоде спинной сухотки, принадлежат приступы невралгических болей в разных внутренних органах - **табические кризы**, вызванные поражением симпатической системы, как ганглиев, так и нервов - ганглио-невриты. Раздражение симпатических волокон при поражении соответствующих корешков вызывает ряд разнообразных кризов в зависимости от локализации процесса [2, 3, 7, 8, 15, 24].

Наиболее частая форма - **желудочные кризы**, выражающиеся болями в желудке, тошнотой, рвотой. Описывается кровавая рвота цвета кофейной гущи, кризы в форме икоты, ухудшавшиеся при еде. Такое состояние продолжается обычно несколько часов или дней, может повторяться с различными промежутками от нескольких часов до нескольких дней, месяцев и больше. Обычно желудочные кризы вначале редки: 1 - 2 раза в год в дальнейшем становятся чаще и могут повторяться даже еженедельно. Во время кризов химический состав содержимого желудка разное: повышенная кислотность с гиперсекрецией в одних случаях, понижение кислотности до полного отсутствия соляной кислоты в других случаях. В промежутках, свободных от кризов, желудочный сок не представляет отклонения от нормы. Гораздо реже, но очень мучительны, в связи с профузными поносами, **кишечные кризы**. Кишечные кризы также вызываются сильными сокращениями кишечных стенок; боль передается симпатическими нервами и может быть радикулярного происхождения, так как из симпатического ганглия через *rami communicantes* и через спинальный ганглий нервные волокна проходят с задними корешками в спинной мозг. Поносы, наблюдаемые у табетиков иногда в начальных стадиях заболевания, вызываются радикулярными параличами спланхикуса, благодаря чему усиливается перистальтическая деятельность кишечника. Сердечные, гортанные и глоточные кризы вызываются раздражением или параличом блуждающего нерва и симпатических нервов, идущих через *rami communicantes* и корешки в спинной мозг.

Отличие органических заболеваний желудка - гастрит, язва, новообразование — от желудочных кризов проводится на основании отсутствия местной болезненности при давлении, рентгеновского исследования и отрицательных данных исследования желудочного сока.

Гортанные кризы выражаются припадками неукротимого кашля, напоминающего коклюш. Приступ гортанного криза иногда начинается припадками одышки и выделением слизистой мокроты. В некоторых случаях гортанные кризы сопровождаются эпилептиформными судорогами с потерей сознания, иногда головокружениями. При ларингоскопии при гортанных кризах иногда обнаруживаются одно-, двусторонние парезы расширителей гортани, атасия голосовых связок, понижение чувствительности гортани.

Глоточные кризы манифестируют судорожными глоточными спазмами и частыми глотательными движениями. В некоторых случаях можно вызвать означенный припадок давлением на боковую или верхнюю часть гортани.

Ректальные и пузырьные кризы вызывают невралгические боли в прямой кишке и в мочевом пузыре.

Реже, обычно в поздних стадиях СС, встречаются **сердечные кризы** в форме болей в области сердца, несколько напоминающие приступ стенокардии. Сердечные кризы обнаруживаются обычно при высокой локализации табического процесса в спинном мозгу (шейный и грудной отделы) и сочетаются с выраженными стреляющими болями, главным образом в верхних конечностях, анестезиями и т. д. Частое отсутствие в таких случаях расширения сердца говорит против истинной ишемии. Конечно, надо иметь в виду возможную комбинацию настоящей стенокардии и спинной сухотки.

Наступающее приступами изменение кровяного давления в виде падения или повышения называют **сосудистым кризом**. В первом случае имеется расширение сосудов, во втором сужение.

Описываются **температурные кризы**, причем повышение температуры достигает иногда $40,4^{\circ}$, они начинаются с общего недомогания и потрясающего озноба. Падение температуры наступает при сильном потоотделении. В этих случаях необходимо, конечно, исключать острые инфекционные заболевания.

ДИАГНОСТИКА ВИСЦЕРАЛЬНОГО СИФИЛИСА

Приступая к верификации сифилитического поражения внутренних органов специалист сталкивается со значительными диагностическими проблемами. Следует иметь в виду, что серологические реакции (особенно *нетрепонеменные* тесты) у больных, находящихся в поздних стадиях инфекции, положительны только в 60-70% случаев. Диагностика сифилитических висцеритов затрудняется *ложноположительными* серологическими реакциями при других заболеваниях и отсутствием специфичности результатов клинических и параклинических исследований. Зачастую, сифилитическая природа поражений устанавливается путем исключения другой патологии. Для уточнения диагноза иногда проводят пробное лечение. При этом следует помнить о возможности одновременного сосуществования сифилиса, туберкулеза, опухоли и т.д. у одного и того же больного [2, 10, 24, 31, 34].

При выяснении причин поражения внутренних органов и центральной нервной системы неоценимую помощь оказывает правильно собранный **анамнез**, который обязательно должен включать следующие сведения:

1. Сифилис, перенесенный в прошлом
2. Любые варианты антибактериальной терапии (антибиотики, сульфаниламиды, препараты имидазола)
3. Результаты предыдущих тестирований на сифилис, если они проводились
4. Другие, перенесенные в прошлом заболевания
5. Диспансерное наблюдение у специалистов другого профиля
6. У женщин: наличие воспалительных процессов в системе органов репродукции; а также число и исход предыдущих беременностей
7. Характерные жалобы

8. Результаты специальных исследований и консультаций смежных специалистов, если они проводились

Особую настороженность следует проявлять в отношении пациентов моложе 40 лет, не страдавших до последнего времени какими-либо соматическими заболеваниями.

Для подтверждения диагноза **висцерального сифилиса** используют сочетание одного нетрепонемного теста (РМП, RPR и т.д.) с двумя неродственными трепонемными (ИФА или РИФ и РПГА или ИХА)

Для выявления **поражений внутренних органов при сифилисе** используют обычные клинические лабораторные исследования крови, мочи, биохимические анализы, КТ, МРТ и т.д.

В диагностике кардиоваскулярного сифилиса целесообразно применять такие параклинические методы как *ЭКГ, баллисто- и поликардиография, ЭХО-кардиография*, из которых наиболее привлекательным нам представляется последний: он позволяет выявить диффузное или очаговое уплотнение стенок аорты и/или аортальных клапанов на ранних сроках заболевания.

В некоторых случаях дифференциальный диагноз приходится проводить с **туберкулезом**, от которого сифилитические висцериты отличает хорошее самочувствие, отсутствие лихорадки, астенизации, отсутствие в мокроте микобактерий туберкулеза.

У всех больных висцеральным сифилисом необходимо исследовать ликвор. Серологические тесты для исследования спинномозговой **жидкости (СМЖ)** позволяют тестировать цельную СМЖ. Тесты **RMP-СМЖ и VDRL-СМЖ** высокоспецифичны, но могут быть относительно нечувствительны при некоторых формах нейросифилиса. Некоторые лаборатории для выявления специфических антител в СМЖ используют трепонемные **ИФА-тесты. РПГА (ТРНА)** – позволяет быстро выявлять положительные образцы. Количественный метод в двукратном разведении дает дополни-

тельную информацию о концентрации специфических антител. Как исключаяющий тест на нейросифилис можно использовать тест **РИФ_ц**, который обладает наибольшей чувствительностью для ликвородиагностики сифилиса. Эта модификация РИФ может использоваться в диагностике поражений ЦНС при всех формах сифилиса.

СХЕМА ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ НА СИФИЛИС

ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	КСК	ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНО Е ОБСЛЕДОВАНИЕ
<p>РМП (VDRL, RPR, TRUST) – колич. вариант ИФА или РПГА – кол. вариант РИФ 200 и РИФ-abs (при отсутствии ИФА, РПГА) Сомнительные результаты проверять другим тестом или РИФ</p>	<p>РМП (VDRL, RPR, TRUST) – 3-6-12 мес. ИФА, РПГА, РИФ \geq 6-12 месяцев Условия: 1. Использовать те же методы, что и при первичном обследовании 2.Сроки КСК можно изменять 3.↓Т в 4 р. – эффективность терапии</p>	<p>РМП (VDRL, RPR, TRUST), ИФА, РПГА – кол. вариант При отсутствии негитивации 12-15 месяцев – дополнительное лечение + ИТ, ФТ</p>

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время лечение всех форм сифилиса проводится в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов «Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями 2012». В подавляющем большинстве случаев висцеральный сифилис хорошо поддается противосифилитической терапии

Основа лечения - трепонецидные антибиотики, в первую очередь, препараты пенициллина. Оперативное лечение показано при наличии распадающихся гумм, осложнившихся нагноением, кровотечением, при угрожающей или произошедшей перфорации гуммы. Специфическое противосифилитическое лечение больных обычно довольно быстро (как правило, к концу 1-й недели от начала лечения) приводит к исчезновению симптомов.

Все пациенты подлежат госпитализации в дерматовенерологический или терапевтический стационар с учетом тяжести поражения. Специфическое лечение проводит дерматовенеролог. Терапевт или врач другой специальности рекомендует патогенетическую или симптоматическую терапию.

На время лечения исключается алкоголь, пациентам рекомендуется гипоаллергенная диета.

Рекомендованные схемы лечения

Ранний васкулярный сифилис

1. Бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (БНСК) - в/м по 1 млн. Ед. 6 раз в сутки, 28 дней
2. Бензилпенициллина новокаиновая соль (БНС) – по 600 тыс.Ед. 2 раза в сутки, 20 дней

Поздний васкулярный сифилис

В целях профилактики массивной деструкции поздних сифилидов, которая может иметь калечащие последствия, лечение начинается с **подготовительного** курса:

- тетрациклин или эритромицин по 0,5 г, 4 в сутки, 2 недели

Далее проводится **пенициллинотерапия** по одной из предложенных методик:

- **1 курс:** бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая 400 000 ЕД в/м 8 раз в сутки, 28 дней

Перерыв 14 дней

2 курс: бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая 400 000 ЕД в/м 8 раз в сутки, 14 дней

Или

- **1 курс** бензилпенициллина новокаиновая соль 600 000 ЕД в/м 2 раза в сутки, 42 дня

Перерыв 14 дней

2 курс бензилпенициллина новокаиновая соль 600 000 ЕД в/м 2 раза в сутки, 14 дней

После окончания лечения пациентов необходимо обследовать с использованием полуколичественного нетрепонемного теста. Показателем успешного лечения сифилиса является четырехкратное или более снижение титра антител в течение года после завершения лечения. При клинико-серологическом контроле необходимо использовать тот же тест, который был использован вначале.

Иммунопатогенетические аспекты терапии сифилиса

Как было сказано выше, патогенез сифилиса представлен развитием инфекционной аллергии и противоинфекционной защиты, что, в целом, является продуктом деятельности иммунитета. При проведении многочисленных исследований было установлено, что при сифилитической инфекции в иммунной системе происходят значительные отклонения, хотя данные отдельных авторов разнятся. Для разработки патогенетического подхода необходимо знание самого патогенеза, а в данном случае иммуногенеза. В основе патогенеза сифилиса лежит хроническое гранулематозное

воспаление, при котором организм не может уничтожить патогенный агент, но, в то же время, имеет возможность ограничить его распространение, локализовать в определенных участках органов и тканей. Общим признаком хронического воспаления является нарушение циклического течения процесса в виде постоянного наслаивания одной стадии на другую, прежде всего стадий альтерации и экссудации на стадию пролиферации. Это ведет к постоянным рецидивам и обострениям воспаления и невозможности репарации поврежденных тканей и восстановления гомеостаза. На молекулярном уровне непосредственная связь воспалительной и иммунной реакций определяется наличием у них общих медиаторов (цитокины, активные компоненты комплемента и метаболитов кислорода, эйкозаноиды и другие регуляторные макромолекулы). Ведущую роль играют активно фагоцитирующие макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты, моноциты, Т-лимфоциты и другие клетки, образующие гранулему [1, 22, 32]. Фагоцитирующие клеточные элементы участвуют в генерации повреждающих агентов – свободнорадикальных метаболитов кислорода, или активных форм кислорода (АФК), которые вызывают токсическое поражение самих макрофагов и клеток ближайшего окружения. Повреждение указанных структур инициирует усиление продукции медиаторов воспаления и иммунитета, развитие токсикоза, персистенцию воспаления и формирование стойкого иммунодефицитного состояния (ИДС). АФК постоянно образуются в живой клетке как продукты нормального метаболизма кислорода, а также как результат воздействия ионизирующего излучения. Некоторые из них могут играть роль медиаторов важных внутриклеточных сигнальных путей. Нормальные функции АФК включают индукцию иммунной системы и мобилизацию систем ионного транспорта, а также запускают программируемую клеточную смерть (апоптоз). Непрерывное образование радикалов, или прооксидантов в нормальных условиях уравнивается процессами их дезактивации антиоксидантами. Резкое усиление свободнорадикальных реакций при недостаточности или истощении систе-

мы антиоксидантной защиты приводит к развитию «окислительного (оксидативного) стресса», который рассматривается как один из механизмов повреждения тканей организма. Для сохранения гомеостаза необходимо постоянное поддержание динамического равновесия между образованием прооксидантов и синтезом антиоксидантов. Защита клетки от РФК осуществляется несколькими антиоксидантными ферментами (супероксиддисмутаза, каталаза и пероксиредоксины) и низкомолекулярными антиоксидантами (витамин С, глутатион, мочевая кислота, полифенолы). В основном, антиоксиданты поставляются в очаг воспаления макрофагами и плазмой крови, насыщенной положительными глобулинами острой фазы, многие из которых проявляют антиокислительные свойства (церулоплазмин, гаптоглобин, гемопексин, транскобаламин, пероксидаза). Любое воздействие на организм (инфекционное, механическое, термическое, холодное, токсическое) инициирует развитие свободнорадикального окисления и стремительное накопление АФК, что приводит к множественным повреждениям мембран, прежде всего лимфоидных клеток. Устранение повреждающего действия АФК путем усиления активности тех или иных антиоксидантов принципиально позволяет восстановить функции иммунокомпетентных клеток, и тем самым купировать развитие ИДС [13, 37, 42, 46, 47].

Все вышесказанное диктует вывод: лечение сифилиса должно предполагать наличие двух основных направлений, каждое из которых патогенетически обосновано. Первое - это антимикробная терапия. Однако проведение этиотропной терапии не всегда приводит к элиминации возбудителя, при этом следует помнить о возможном развитии нежелательных эффектов. Второе направление – иммунотерапия, направленная на активацию специфических клеточных иммунных реакций – основного эффекторного звена, участвующего в защите организма от внутриклеточного инфицирования. Формирование ИДС, как правило, сопровождается нарушением продукции тимических гормонов и, соответственно, расстройством всей

системы каскадной регуляции иммунитета [13, 14, 19, 32]. В последние годы значительные успехи в клинике наблюдаются при использовании синтетических тимомиметиков. Вилочковая железа (тимус) - один из важнейших органов, регулирующих работу иммунной системы. Идея использования веществ, выделяемых этим органом, возникла в начале 90-х годов XX века, когда был впервые получен экстракт тканей вилочковой железы. Начальный продукт содержал большое количество посторонних примесей, которые затрудняли стандартизацию препарата и могли привести к нежелательным эффектам. Попытка выделить отдельные биологически активные вещества привела к созданию препаратов второго поколения – пептидов. Препараты третьего поколения появились в результате химического синтеза действующего центра молекулы тимопоэтина. «Имунофан» - синтетический препарат четвертого поколения, полученный в результате изменения последовательности аминокислот в пептиде, и является модифицированным фрагментом биологически активного центра молекулы тимического гормона тимопоэтина, сохраняющим его специфическую активность [19]. Активным действующим веществом препарата является регуляторный гексапептид оригинальной структуры с молекулярной массой 836Да (аргинил-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин). Имунофан в условиях ИДС способен возобновить продукцию тимического гормона – тималина. В зависимости от исходного уровня, эффект применения может быть различным: при ослаблении иммунологических показателей происходит их усиление, при излишней активности – напротив, снижение, т.е. препарат является иммуномодулятором. Он оказывает детоксикационное, гепатопротекторное действие, инактивирует свободнорадикальные и перекисные соединения, а также путем регулирующего воздействия на функцию транспортных помп клеточных мембран эффективен в преодолении множественной медикаментозной стойкости. Гексапептид быстро всасывается с места инъекции, активирует клетки-мишени и быстро разрушается до составляющих его естественных аминокислот. Применение препарата

Имунофан обеспечивает три основных эффекта: коррекция иммунной системы, восстановление окислительно-антиокислительной реакции организма и ингибирование множественной медикаментозной устойчивости, опосредованной белками трансмембранной транспортной помпы клеток. Иммунотропное действие препарата Имунофан осуществляется через ряд механизмов и качественно отличается от других иммунотропных препаратов. Оно базируется, прежде всего, в стимуляции пролиферации и созревании Т-лимфоцитов через стимуляцию синтеза ИЛ-2 в иммунокомпетентных клетках. ИЛ-2 является основным цитокином на поверхности иммунокомпетентных клеток. Влияние Имунофана на синтез медиаторов воспаления определяется исходным уровнем цитокинов (принцип иммунокоррекции). Применение Имунофана снижает уровень про-воспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО-а, СРБ и повышает уровень противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР-р, стимулируется продукция а- и у-интерферонов. Известно, что Имунофан активирует кислородные механизмы фагоцитоза в макрофагах и нейтрофилах, вместе с этим активизирует антиоксидантные внутриклеточные механизмы, нейтрализуя чрезмерное количество АФК, что в дальнейшем предотвращает апоптоз иммунокомпетентных клеток и эндотелия. Препарат усиливает противовирусную и противобактериальную защиту, активизируя клеточный и гуморальный иммунитет. Имунофан положительно влияет на реологические свойства крови, регулирует уровень холестерина, владеет непрямым антиоксидантным действием (за счет стимуляции продукции церулоплазмينا, лактоферина и активации каталазы), мембраностабилизирующим эффектом, адаптогенным и антидепрессивным действием (активируется продукция эндорфинов, энкефалинов). В отличие от гормонов тимуса, Имунофан имеет PGE-2 независимый тип действия, то есть не требует сопряженной продукции простагландинов, что разрешает предотвратить осложнения со стороны очага воспаления и эффективно сочетать лечение с нестероидными противовоспалительными средствами. Имунофан регулирует продукцию иммуноглобулинов - стиму-

лирует синтез IgG, IgM и при этом, не влияет на синтез IgE, что позволяет применять препарат у пациентов с алергопатологией.. Недавно установлено его протекторное действие на эндотелий сосудов, а также выявлено регуляторное воздействие на ось гипоталамус-гипофиз-надпочечник и щитовидная железа и активацию синтеза β -эндорфина, чем осуществляется регуляция общеадаптационного синдрома. Препарат хорошо сочетается с метаболической терапией, противовирусными, антибактериальными препаратами, иммуноглобулинами, ингибиторами АПФ, β -адреноблокаторами, статинами, дезагрегантами, муколитиками. Действие препарата начинается через 2-3 часа с момента введения (быстрая фаза) и продолжается до 4 месяцев (средняя и медленная фаза). В течение быстрой фазы (2-3 суток) проявляется, прежде всего, детоксикационная защита организма путем стимуляции продукции церулоплазмينا, лактоферина, активности каталазы; препарат нормализирует перекисное окисление липидов; ингибирует распад фосфолипидов клеточной мембраны и синтез арахидоновой кислоты с последующим снижением уровня холестерина крови и продукции медиаторов воспаления. При токсическом и инфекционном поражении печени препарат предотвращает цитолиз, снижает активность трансаминаз и уровень билирубина в сыворотке крови. В течение средней фазы (4-10 суток) происходит усиление реакций фагоцитоза и гибели внутриклеточных бактерий и вирусов. В течение медленной фазы (продолжительность до 4 месяцев) проявляется иммунорегуляторное действие: восстановление нарушенных показателей клеточного и гуморального иммунитета. В этот период наблюдается нормализация иммунорегуляторного индекса, отмечается увеличение продукции специфических антител [11, 14, 19].

Способность имунофана решать одну из самых тяжелых проблем современной медицины – множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) позволило использовать его для лечения больных различными формами сифилиса. Доказано, что сочетание имунофана с прокаинпенициллином укорачивает средние сроки негативации серологических

реакций на 6,2 мес. ($p < 0,01$) в сравнении с лечением только прокаин-пенициллином [30]. Состояние обратимой агрегации эритроцитов (ОАЭ) достоверно изменяется при всех стадиях сифилиса, причем наиболее выражено - при манифестных формах. После лечения антибиотиком состояние ОАЭ частично приближается к аналогичным значениям здоровых лиц только у пациентов с первичным сифилисом. У пациентов с ранним скрытым сифилисом после лечения с использованием имунофана произошло значительное улучшение функционального состояния эритроцитов по сравнению с таковым у пациентов, получавших только монотерапию. Это может подтверждать целесообразность комплексного (антибиотик + имунофан) метода лечения отдельных форм сифилиса [20]. Современные методы специфической терапии сифилиса не всегда обеспечивают негативацию серологических реакций, по которым судят о микробиологической санации организма и выздоровлении. Так у 2-5% пациентов после проведенного полноценного противосифилитического лечения длительно сохраняются позитивные реакции, обусловленные наличием в организме противотрепонемных антител и/или антител класса реагинов. Препарат впервые применен при лечении серорезистентного сифилиса с целью ускорения элиминации противотрепонемных и реагиновых антител, вырабатываемых при сифилитической инфекции. Одновременное применение антибиотиков и 0,005% раствора имунофана, в/м по 1,0 1 раз в сутки с интервалом 48 час., №10, привело к полной негативации серологических реакций в сроки от 3 до 12 месяцев [12].

Иммуномодулирующая терапия, включающая применение пептидного препарата Имунофан, обеспечивает устранение ведущих патогенетических факторов сифилитической инфекции, включая систему антиоксидательной защиты организма.

ПРОФИЛАКТИКА ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ФОРМ СИФИЛИСА

Профилактика висцерального сифилиса предусматривает своевременную диагностику и полноценное лечение его на ранних стадиях болезни. Так как строго патогномоничных признаков, характерных для сифилитических висцеральных поражений нет, при диагностике следует руководствоваться комплексом клинико-лабораторных данных, динамикой клинических изменений под влиянием специфической терапии, широко используя комплекс серологических реакций: РМП, РИТ, РИФ, РПГА, ИФА, ИБ, ИХА.

Для своевременной диагностики висцерального сифилиса очень важно активное выявление скрытых форм сифилиса, которые в 50-70% случаев влекут за собой возможность поздних специфических поражений внутренних органов.

Поскольку поздние формы сифилиса можно выявить у пациентов, находящихся в офтальмологических, психоневрологических, кардиологических стационарах, нетрепонемные тесты у таких пациентов необходимо применять в сочетании с тестами ИФА, РПГА, РИФ или иммуноблоттингом, в зависимости от возможностей лаборатории.

Комплексное обследование лиц, болевших сифилисом, по окончании лечения и при снятии с учета служит профилактике висцерального сифилиса. Оно складывается из углубленного клинического обследования с проведением рентгенологического, по показаниям ликворологического и ЭКГ-исследований с целью оценки полноценности проведенного лечения. Целенаправленное терапевтическое обследование показано и больным нейросифилисом, у которых часто обнаруживаются специфические поражения внутренних органов.

Предупреждение поражения внутренних органов при сифилисе возможно при периодическом тщательном обследовании с проведением серо-

логических анализов и проб всех лиц, имеющих в анамнезе указания на перенесенный сифилис.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдошин В.П., Белопольский А.А., Герцен А.В. и др. – Группы риска и квантовая профилактика осложнений при заболеваниях мочеполовой системы. // Вестник РУДН (серия медицина). – 2006. – 2(34). – С. 181-185.
2. Аковбян В.А., Прохоренков В.И., Новиков А.И. [и др.]. Сифилис. М. Медкнига, 2002; 300 с.
3. Аствацатуров К.Р. Сифилис, его диагностика и лечение: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1971; 432 с.
4. Блюгер А.Ф. «Практическая гепатология» Рига: 1984; 371 с.
5. Ю.В.Васильев, Поражения пищевода и желудка при сифилисе в практике врачей-гастроэнтерологов и терапевтов. Справочник поликлинического врача Том 03/N 3/2003
6. Виноградов А.В. «Дифференциальный диагноз внутренних болезней». М.: 1987; 390 с.
7. Ге А.Г. Курс венерических болезней. Казань, 1903; 598 с.
8. Григорьев П.С. Учебник венерических болезней. М-Л., 1934; 436 с.
9. Даштаянц Г.А. «Поражение сердечно-сосудистой системы при сифилисе». Киев, 1976.
10. Дмитриев Г.А., Доля О.В., Васильева Т.И. Сифилис: феномен, эволюция, новация. - М.: Бином, 2010. С. – 367.
11. Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков: Монография. Саратов, СВИБХБ, 2007. 420 с. 2007.
12. Завьялов А.И., Оркин В.Ф., Бакулев А.Л., Румянцева Е.В. Способ лечения серорезистентного сифилиса (патент РФ № 2224537). Публикация патента: 27.02.2004

13. Игнатьева Г. А. Современные представления об иммунитете (контуры общей теории) // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2003. - №2. - С. 4-8.
14. Караулов А.В. Молекулярно-биологическое обоснование применения имунофана в клинической практике (рус.) // Лечащий врач. — 2000. — №4.— С. 46-47.
15. Картамышев А.И. Кожные и венерические болезни. – М.: Медгиз, 1954; 718 с.
16. Крофтон Дж. «Заболевания органов дыхания». М.: 1979; 393 с.
17. Кубанова А.А., Аковбян В.А. Инфекции, возбудители которых передаются половым путем. В кн. «Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке». М.: Медицина, 2003; С 539–550.
18. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А. и др. Разработка новой стратегии контроля над распространением инфекций, передаваемых половым путем, на территории Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии – 2009; 3: С. 4–12.
19. Лебедев В. В. Имунофан. Разработка, клинико-экспериментальное изучение и внедрение в практику: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М 1997; 18-23.
20. Лебедев В.В., Новицкий В.В., Тухватулин Р.Т. и др. Особенности агрегационных свойств эритроцитов при сифилисе на фоне моно- и комбинированной терапии (с использованием имунофана) // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004.-N 2.-С.27-32
21. Лурия Р.А., Коган-Ясный В.М. Сифилис желудка. Висцеральный сифилис. Киев, 1939; 230 с.
22. Маянский А.Н. Лекции по иммунологии / А.Н. Маянский. – Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. академии. - 2005. – С. 272.
23. Милич М.В. Эволюция сифилиса. М.: Медицина, 1987; 159 с.
24. Мингалеев А.А., Мавлютова Г.И., Газизов Р.М. Третичный сифилис. Учебное пособие для врачей. Казань, 2010, 24 с.

25. Молочков В.А. Инфекции, передаваемые половым путем. Клиника, диагностика, лечение. Под ред. В.А. Молочкова, О.Л. Иванова, В.В. Чеботарева. М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2006; 632 с.
26. Москвин И.П., Бржозовская М.Г., Лукина Ю.С. Гумма позвоночника как проявление третичного сифилиса. Вестник дерматологии и венерологии, 2007; 1: С. 33–36.
27. Потекаев Н.С. Дерматовенерология – синтез науки и практики. Избранные труды. М. Медицинская книга. 2004; С. 560.
28. Прохоренков В.И., Карачева Ю.В. Современные представления об инфекционном процессе при сифилисе // Клиническая дерматология и венерология. - 2005. - №4. – С. 4–8.
29. Соколовский Е.В., Савичева А.М., Домейка М. и др. Инфекции, передаваемые половым путем: руководство для врачей. Москва «МЕДпресс-информ», 2006; 256 с.
30. Сивак В.В. Клинико-патофизиологические особенности течения сифилиса в пенитенциарных учреждениях и его этиопатогенетическая терапия: автореферат дисс. доктора медицинских наук Ростов-на-Дону, 2004 - 25 с.
31. Фриго Н.В., Манукьян Т.Е., Ротанов С.В. и др. Диагностика ранних форм сифилиса методом иммунохемилюминесценции. Вестник дерматологии и венерологии – 2013; 3: С. 66–73.
32. Фроммель Х., Брок И. Основы иммунологии. Пер. с нем. М: Мир 1986:28-39.
33. Хегглин Р. «Дифференциальный диагноз внутренних болезней». 1965; 402 с.
34. Хайрулин Р.Ф., Рунина А.В., Рог К.В. и др. Получение и оценка клинической эффективности рекомбинантного антигена T. Pallidum Tr0453 для диагностики сифилиса. Вестник дерматологии и венерологии – 2013; 6: С. 66-73
35. Шапошников О.К. Венерические болезни: руководство для врачей. М.: Медицина, 1991; 544 с.

36. Balachandran C., Sabita L., Kanthzaj G.R. Perforation of hard palate in lues maligna associated with HIV infection. *Generation Med.* 1997; V. 73 (3): P. 225.
37. Campana, F. (2004). «Topical superoxide dismutase reduces post-irradiation breast cancer fibrosis». *J. Cell. Mol. Med.* 8 (1): 109–116.
38. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR*, 2006; Vol 55: 94 p.
39. Don P.C., Rubinstein R., Christie S. Malignant syphilis (lues maligna) and concurrent infection with HIV. *J. Dermatol.*, 1995; V. 34 (6): P. 403-407.
40. Ficarra G., Zaragoza A.M., Stendardi L. [et al.]. Early oral presentation of lues maligna in a patient with HIV infection. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.*, 1993; V. 75.: 728-732.
41. Goh B.T., Van Voorst Vader P.C. European guideline for the management of syphilis. Ed.: K. Radcliffe. *European STD guidelines. Int J STD AIDS*, 2001, 12 (Suppl 3): 14–22.
42. Guzik, T.J., Korb, R., Adamek-Guzik, T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 54 (4), 2003. 469—487
43. Hicks C.B. Syphilis and HIV-infection. *Dermatol. Clin.*, 1991; V. 9 (3): P. 493-501.
44. Lewis D.A., Young H. Syphilis. *Sex Transm. Infect*, 2006, 82 (Suppl IV): 13–15.
45. Monteiro F., Julião B. Oral Manifestation of Tertiary Syphilis: Case Report. *Braz. Dent. J.*, 1999; V. 10(2): P. 117-121.
46. Sen, C.K. The general case for redox control of wound repair, *Wound Repair and Regeneration*, 11, 431—438, 2003
47. Sentman, M. L.; Granstrom, M.; Jakobson, H.; et al Phenotypes of mice lacking extracellular superoxide dismutase and copper- and zinc-containing superoxide dismutase. *J. Biol. Chem.* 281:6904-6909; 2006.

48. Young A., Mc Millan A. Syphilis and the endemic treponematoses. In: McMillan A., Young H., Ogilvie M.M., Scott G.R. Clinical Practice In: Sexually Transmissible Infections. Elsevier Science Limited, London, 2002, p. 395–459