

Роль нарушений идиотип-антиидиотипических взаимодействий в формировании замедления негативации серологических реакций у пациентов с ранними формами сифилиса, получавших специфическую терапию

Е.Н. Волкова¹, С.Г. Морозов², Е.В. Митичкина³, А.А. Григорьева⁴, И.В. Елистратова³

¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

³ Центральный военный клинический госпиталь внутренних войск МВД России

143915, Московская обл., г. Балашиха, Вишняковское ш., вл. 101

⁴ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России

107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6.

Цель. Исследование состояния гуморального иммунитета у пациентов с замедлением негативации серологических реакций после лечения ранних форм сифилиса путем изучения содержания в сыворотке крови идиотипических (ИАТ) и антиидиотипических антител (АИАТ) к кардиолипину и р17 антигенному белку *Treponema pallidum*.

Материал и методы. Обследованы 324 пациента (39,5% мужчин, 60,5% женщин) с замедлением негативации серологических реакций. Первичные (идиотипические) антитела к кардиолипину и белку р17 получали с помощью иммуноаффинной хроматографии с использованием системы Bio Logik LP. Очищение антитела концентрировали методом ультрафильтрации на мембране XM-100A. Для получения кроличьей антисыворотки к белку р17 *T. pallidum* проводили иммунизацию кроликов породы шиншилла коммерческим рекомбинантным белком р17. Для определения ИАТ к кардиолипину в сыворотке крови использовали методику иммуноферментного анализа (ИФА), оптимизированную для определения кардиолипиновых антител. Для определения АИАТ к кардиолипину, ИАТ и АИАТ к антигенному белку р17 *T. pallidum* применяли стандартную методику постановки ИФА. Для обработки планшет использовали следующие антигены: F(ab)2-фрагменты антител к кардиолипину (5 мкг/мл), рекомбинантный белок р17 *T. pallidum* (5 мкг/мл) и F(ab)2-фрагменты антител к белку р17 *T. pallidum* (10 мкг/мл). Уровень антител оценивали по оптической плотности (ОП) и выражали в условных единицах активности (усл. ед.) коэффициентом К, представляющим собой отношение значения ОП исследуемой сыворотки к среднему значению ОП контрольных сывороток. О наличии повышенного уровня антител свидетельствовало значение К, превышающее 1,5 усл. ед.

Результаты. У пациентов с замедлением негативации серологических реакций показано избирательное повышение уровня АИАТ к антигенам *T. pallidum* — кардиолипину и белку р17 — по сравнению с антителами первого порядка, что является показателем нарушения взаимной регуляции между ИАТ и АИАТ; выявленный феномен является иммунохимической основой формирования самоподдерживающегося «порочного круга», способствующего индукции высокого уровня антител к антигенам трепонемы даже после устранения возбудителя.

Ключевые слова: сифилис, замедление негативаций серологических реакций, идиотипические и антиидиотипические антитела к кардиолипину и антигенному белку р17.

Role of disorders related to idiotypic and anti-idiotypic interactions in slowing down the achievement of negative serologic reactions in patients with early onset forms of syphilis after specific therapy

Ye.N. Volkova¹, S.G. Morozov², Ye.V. Mitichkina³, A.A. Grigoriyeva⁴, I.V. Yelistratova³

¹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (RNRMU)
Ostrovityanova street 1, Moscow, 117997, Russia

² Federal State Budgetary Institution «Institute of General Pathology and Pathophysiology» under the Russian Academy of Medical Sciences
Baltiyskaya st. 8, Moscow, 125315, Russia

³ Central Military Clinical Hospital Russian Interior Troops
Vishnyakovskaya w., Ow. 101 Balashikha, Moscow region., 143915, Russia

⁴ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

Goal. To study the humoral immunity state in patients with the slowed down achievement of negative serologic reactions after the treatment of early onset forms of syphilis by means of examining the blood serum level of idiotypic and anti-idiotypic antibodies to cardiolipin and p17 *Treponema Pallidum* antigenic protein.

Materials and methods. The study involved 324 patients (39.5% male and 60.5% female) with the slowed down achievement of negative serologic reactions. Primary (idiotypic) antibodies to cardiolipin and p17 protein were obtained using immunochromatographic assays with the help of the Bio Logik LP system. Purified antibodies were concentrated using the ultrafiltration technique with the aid of the XM-100A membrane. To obtain the rabbit antiserum to p17 *Treponema Pallidum* protein, chinchilla rabbits were immunized using the commercial recombinant p17 protein. To determine anti-cardiolipin idiotypic antibodies in the blood serum, the ELISA method optimized for detecting anti-cardiolipin antibodies was applied. To determine anti-cardiolipin anti-idiotypic antibodies as well as idiotypic and anti-idiotypic antibodies to p17 *Treponema Pallidum* protein, the standard ELISA method was applied. The following antigens were used to process the pads: F(ab)2 fragments of anti-cardiolipin antibodies (5 µg/mL), recombinant p17 *T. pallidum* protein (5 µg/mL) and F(ab)2 fragments of antibodies to p17 *T. pallidum* protein (10 µg/mL). The level of antibodies was assessed based on the absorbancy and expressed in conventional activity units using the K coefficient being the absorbancy of the serum under examination to the mean absorbancy of control serums ratio. The K value exceeding 1.5 conventional units indicated the increased level of antibodies.

Results. Patients with the slowed down achievement of negative serologic reactions demonstrated a selective increase in the level of anti-idiotypic antibodies (AIAB) relative to *T. pallidum* antigens, cardiolipin and p17 protein, vs. first-order antibodies, which points at abnormal mutual regulation between idiotypic antibodies (IAB) and AIAB; the discovered phenomenon lays the immunochemical basis for the formation of a self-sustaining “vicious circle” contributing to the induction of high levels of antibodies to treponema antigens even when the pathogen was destroyed.

Key words: syphilis, slowed down achievement of negative serologic reactions, idiotypic and anti-idiotypic antibodies to cardiolipin and p17 antigenic protein.

Corresponding author: volkovaen@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 1: 37—44.

■ Применение в 1943 г. американскими учеными Магонами, Арнольдом и Гаррисом при лечении сифилиса антибиотика пенициллина произвело определенный переворот в дерматовенерологии, казалось бы, навсегда решив проблему лечения этого заболевания. Заболеваемость сифилисом в мире стала неуклонно снижаться, а дальнейшее расширение спектра пенициллиновых препаратов и усовершенствование схем их введения при лечении сифилиса практически полностью перевели проблему сифилиса из медицинской области в социальную [1—3].

Тем не менее вопрос о замедлении негативации серологических реакций (ЗНСР) после полноценного лечения сифилиса остается одним из важных в дерматовенерологии [3—5].

Под замедлением негативации серологических реакций следует понимать: отсутствие четырехкратного снижения титра реакции микропреципитации/теста быстрых плазменных реагинов (РМП/РПР) через год после полноценного лечения ранних форм сифилиса; отсутствие тенденции к снижению титров/степени позитивности РМП/РПР через 1,5 года после полноценного лечения ранних форм сифилиса; отсутствие полной негативации РМП/РПР через 2 года после полноценного лечения ранних форм сифилиса.

Противники термина «замедление негативации серологических реакций» факт сохранения положительных серологических реакций рассматривают как своеобразную следовую реакцию, на которую не нужно обращать внимания, тем более проводить какую-либо дополнительную терапию. Одним из самых распространенных доводов (но не убедительным) на этот счет является отсутствие указанных понятий в западной дерматовенерологии. Однако ряд авторов считают такой подход в корне неверным, поскольку, если у пациента после лечения сифилиса продолжают длительное время сохраняться положительные серологические реакции, невозможно с уверенностью говорить о его полном этиологическом излечении [3—7].

Известно, что частота формирования ЗНСР после терапии сифилиса с использованием различных методик, по данным разных авторов, составляет от 15 до 30%. Проблема изучения формирования ЗНСР сохраняет свою актуальность, привлекая внимание многих исследователей [1, 3, 8, 9].

Следует отметить, что современная серологическая диагностика сифилиса направлена на выявление активности патологического процесса, но не раскрывает конкретную причину позитивности специфических и неспецифических серологических реакций при отсутствии клинических данных. Изучаемый спектр иммуноглобулинов не дает полной информации о том, что лежит в основе антителообразования: присутствие ли в организме антигенов бледной трепонемы (т. е. наличие активного или скрытого инфекционного начала) или «внутреннего образа» антигена [9—11].

Результаты анализа данных литературы показывают, что единой теории формирования ЗНСР не существует. За рубежом эта проблема вообще не ставится, очевидно, ввиду низкой заболеваемости сифилисом, и об этом свидетельствует отсутствие публикаций на данную тему. В России сформировались две основные позиции на развитие данного состояния с учетом иммунной компетентности.

Согласно одной точке зрения наиболее вероятной причиной ЗНСР является персистенция бледных трепонем в организме, трансформировавшихся в L-формы, цисты или заключенные в полимембранные фагосомы и находящиеся в состоянии сосуществования с организмом хозяина, обеспечивая в то же время антигенную стимуляцию. Среди причин возможной персистенции бледной трепонемы называются: поздно начатое специфическое лечение; введение низких дозировок препаратов (в том числе частое применение антибиотиков по поводу сопутствующих заболеваний); прерванное лечение; повышение резистентности трепонем к препаратам пенициллина; изменение реактивности организма больного (сопутствующая патология — гепатиты, хронические интоксикации алкоголем и наркотиками, «фоновая иммунодепрессия»); наличие в организме больного микроорганизмов, вырабатывающих пенициллиназу и ослабляющих действие специфических препаратов [7, 12—15].

Согласно другой концепции формирование ЗНСР связывают с иммунопатологическими изменениями. Авторы рассматривают различные варианты этих нарушений: от иммунодефицитных состояний по клеточному звену и нарушения регуляции функционирования макрофагального звена иммунитета до формирования аутоиммунных реакций в организме больных. Ключевым моментом выдвинутой концепции является определение антиидиотипических антител в крови больных [14—16].

Однако сведения, представленные в работах, нередко носят противоречивый характер, не являются бесспорными. На основании этих данных не представляется возможным полагать, в каких случаях возбудитель присутствует в организме, а в каких — нет. Возникла необходимость изучения возможности поддержания высокого гуморального ответа к антигенам *T. pallidum* без участия самой трепонемы и ее антигенов.

Целью работы явилось исследование состояния гуморального иммунитета у пациентов с ЗНСР после лечения ранних форм сифилиса путем изучения содержания в сыворотке крови идиотипических (ИАТ) и антиидиотипических антител (АИАТ) к кардиолипину и р17 антигенному белку *Treponema pallidum*.

Материал и методы

Для выполнения задач исследования проведено комплексное обследование пациентов с ЗНСР, вклю-

чающее клинические, дерматологические методы обследования, стандартные лабораторные (биохимические, иммунологические) исследования.

Клиническое обследование пациентов с ЗНСП проводили по общепринятой методике: сбор анамнеза, общий осмотр, оценка объективного состояния органов и систем.

Серологические методы диагностики включали: нетрепонемные тесты — РМП или ее аналоги (RPR-тест, VDRL; TRUST); трепонемные тесты — иммуноферментный анализ (ИФА), реакция пассивной геммаглютинацией (РПГА), реакция иммунофлюоресценции (РИФ_{abc} и РИФ₂₀₀), реакция иммуобилизации бледной трепонемы (РИБТ), иммуноблоттинг.

Консультации других специалистов (офтальмолога, невролога, оториноларинголога) рекомендовались по показаниям.

Иммунологические методы исследования включали: получение первичных (АТ1) — идиотипических антител к кардиолипину и белку р17 с помощью иммуноаффинной хроматографии с использованием системы BioLogik LP (Bio-Rad, США). Очищенные антитела концентрировали методом ультрафильтрации на мембране XM-100A (Amicon, США) и хранили при -40°C .

Для получения кроличьей антисыворотки к белку р17 *T. pallidum* проводили иммунизацию кроликов породы шиншилла коммерческим рекомбинантным белком р17 (Abcam, Великобритания).

Для выявления антикардиолипиновых ИАТ в сыворотке крови использовали методику ИФА, оптимизированную для определения кардиолипиновых антител.

Для определения АИАТ к кардиолипину, ИАТ и АИАТ к антигенному белку р17 *T. pallidum* использовали стандартную методику постановки ИФА. Для обработки планшет применяли следующие антигены: F(ab)2-фрагменты антител к кардиолипину (5 мкг/мл), рекомбинантный белок р17 *T. pallidum* (5 мкг/мл) (Abcam, Великобритания) и F(ab)2-фрагменты антител к белку р17 *T. pallidum* (10 мкг/мл) (Abcam, Великобритания).

Уровень антител оценивали по оптической плотности (ОП) и выражали в условных единицах активности (усл. ед.) коэффициентом К, представляющим собой отношение значения ОП исследуемой сыворотки к среднему значению ОП контрольных сывороток. О наличии повышенного уровня АТ свидетельствовало значение К, превышающее 1,5 усл. ед.

$$K = \frac{\text{ОП исследуемой сыворотки}}{\text{среднее значение ОП контроля (сыворотки здоровых доноров)}}$$

где ОП — оптическая плотность сыворотки в ИФА при длине волны 492 нм.

Статистический анализ полученных результатов проводили по алгоритмам программы Statistica 6.0.

Предварительный анализ данных показал, что распределения всех числовых параметров (результаты лабораторных исследований) оказались далеки от нормального (гауссовского) распределения. Поэтому при статистической обработке материала использовали непараметрические методы математической статистики. Для сравнения результатов в двух независимых выборках применяли U-критерий Манна — Уитни и критерий Колмогорова — Смирнова, для сравнения результатов в двух зависимых выборках или двух зависимых переменных — непараметрический критерий Вилкоксона. Данные критерии позволяют оценить степень различия даже при малой численности групп и нечувствительны к небольшому количеству резко выпадающих значений. Они показывают достоверность различий сравниваемых групп в форме вероятности ($p < 0,05$). Экспериментальные данные представлены в виде $M \pm SEM$, где M — среднее значение, SEM — стандартная ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных

Под наблюдением находились 324 больных с ЗНСП, развившимся после полноценного лечения сифилиса. Группу составили 39,5% мужчин и 60,5% женщин. Большинство обследованных (43,2%) — молодые люди в возрасте от 31 года до 40 лет с преобладанием женщин (45,4%).

При оценке социально-профессионального статуса по сведениям, предоставленным самими пациентами, выявлено, что наибольшее число обследованных были безработными — 70,4%; работающие составили 29,6%, причем из них: офисных служащих 11,4%, работников транспорта 5,9%, работников торговли 5,6%, строителей 5,2%, студентов 1,5%. В браке состояли лишь 29,9%, причем на внебрачные параллельные связи указали более половины обследуемых — 60,8%. Анамнестический опрос пациентов показал, что в качестве источника заражения до 61,1% больных указывают на половые контакты с малознакомыми лицами.

При консультации соответствующими специалистами у 45,4% пациентов была выявлена сопутствующая патология: вирусные гепатиты В и С — у 32%, заболевания пищеварительного тракта (гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) — у 26,5%, патология сердечно-сосудистой системы, в том числе и гипертоническая болезнь, — у 18,4%, хронический аднексит у женщин — у 12,9%, хронический пиелонефрит — у 10,2%.

Среди сопутствующих инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), наиболее часто выявлялись урогенитальные заболевания, ассоциированные с генитальными микоплазмами, — у 34% и урогенитальная хламидийная инфекция — у 26,6% обследованных (табл. 1).

Таблица 1 Инфекции, передаваемые половым путем, у пациентов с ЗНСП после лечения сифилиса ($n = 324$)

ИППП	Количество больных	
	абс.	%
Урогенитальные заболевания, ассоциированные с генитальными микоплазмами	32	34
Урогенитальная хламидийная инфекция	25	26,6
Бактериальный вагиноз	17	18,1
Урогенитальный трихомоноз	12	12,8
ВИЧ	4	4,3
Гонококковая инфекция	3	3,2
Папилломавирусная инфекция человека	1	1
Всего	94	100

По клиническим формам сифилиса больные распределялись следующим образом: с первичным сифилисом половых органов — 1,5%, с вторичным сифилисом кожи и слизистых — 12,7% и со скрытым ранним сифилисом — 85,8%. При осмотре установлено, что стадийное течение сифилиса отмечалось лишь у 9,5%; у 69% имело место длительное бессимптомное течение инфекции, которая была выявлена на основании положительных результатов серологических реакций крови. Клинические симптомы при первичном и вторичном сифилисе были типичными.

Выявление больных сифилисом происходило различными путями: обследование по контакту — у 30,2%; другими специалистами на амбулаторных приемах — у 19,1%; в стационарах (перед плановыми операциями, абортми и при лечении соматической патологии) — у 18,2%; при оформлении медицинской книжки и вида на жительство — у 9,3 и 8,3% соответственно; при устройстве на работу — у 5,6%; при плановой диспансеризации — у 4,3%; при самостоятельном обращении — у 2,8%; в женских консультациях при постановке на учет по беременности — у 2,2% пациенток.

Ретроспективный анамнестический анализ показал, что подавляющее число больных в качестве основного курса лечения сифилиса получили препараты бензатина бензилпенициллина (экстенциллин, ретарпен) — 57,4%; бензилпенициллина натриевую соль — 29,3%, прокаин-бензил-пенициллин — 5,6%, цефтриаксон — 3,7%, антибиотики других групп (тетрациклины и макролиды) — 2,8 и 1,2% соответственно. Из общего числа больных, получивших лечение водорастворимым пенициллином в стационаре, курсовую дозу в полном объеме получили лишь 72,6% пациентов, 27,4% — начинали лечение с бензилпенициллина натриевой соли с продолжением терапии в кожно-венерологическом диспансере бенза-

тин бензилпенициллином или прокаин-бензил-пенициллином, а 4,2% пациентов добровольно прервали курс лечения.

После лечения отмечалось ЗНСП, причем чаще: а) у лиц в возрасте 31—50 лет (43,2%) с численным превосходством лиц женского пола (60,5%); б) у больных с сопутствующей соматической патологией (45,4%) и ИППП (29%); в) у лиц, получивших лечение по поводу раннего скрытого сифилиса (85,8%); г) при использовании дюрантных препаратов пенициллина (48,8%); д) получивших лечение малыми дозами дюрантных препаратов пенициллина (2—3 инъекции по 2,4 млн ЕД ретарпена или экстенциллина) по поводу вторичного сифилиса кожи и слизистых и раннего скрытого сифилиса.

Иммунологические исследования

Исследованы 172 пробы сыворотки пациентов, у которых по истечении года после полученной полноценной специфической терапии сифилиса сохранялись положительные результаты КСР и РСК. Для сравнения были исследованы 118 образцов сыворотки на наличие изучаемых антител у пациентов с полной негативацией серологических реакций (НСП) после терапии.

Предварительно были исследованы сыворотки 120 здоровых доноров обоих полов в возрасте от 20 до 54 лет на наличие ИАТ и АИАТ к кардиолипину и белку р17 с помощью созданных тест-систем (табл. 2). Значения иммунореактивности сывороток для каждого вида антител рассчитывались в виде коэффициента К.

Как видно из табл. 2, уровень четырех видов определяемых антител у здоровых доноров составляет около 1 усл. ед.

Полученные значения коэффициента К свидетельствовали о том, что у здоровых доноров повышения

Таблица 2

Содержание антител первого порядка (АТ1) и АИАТ к кардиолипину и белку *T. pallidum* p17 у здоровых доноров (К, усл. ед.)

Антиген	АТ1	АИАТ
Кардиолипин	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1
Рекомбинантный белок p17	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,1

уровня ИАТ и АИАТ к кардиолипину и рекомбинантному белку p17 не наблюдалось.

Кроме того, мы проанализировали коэффициенты отношения АТ1 к АИАТ, а также АИАТ к АТ1 для выяснения степени «экранированности» АТ1 соответствующими АИАТ. При вычислении коэффициентов АИАТ/АТ1 значение ОП исследуемой сыворотки (в % от контроля), полученное при определении уровня АИАТ, делили на соответствующее значение ОП (в % от контроля) той же сыворотки при определении АТ1.

Установлено, что в норме коэффициент АТ1/АИАТ находится в пределах 0,75—1,25 в отношении как к кардиолипину, так и к белку p17, т. е. идиотип-антиидиотипическая система находится в состоянии равновесия.

Исследование показало, что у пациентов с ЗНСП был достоверно ($p < 0,001$) повышен уровень АТ1 и АИАТ к кардиолипину и p17 антигенному белку *T. pallidum* по сравнению с контрольными группами сывороток (здоровые доноры и пациенты с НСП) (табл. 3). При этом уровень АИАТ как к кардиолипину, так и к белку p17 был значительно выше, чем уровень соответствующих АТ1 ($p < 0,02$, $p < 0,01$), что говорит о существенном дисбалансе между антителами первого и второго порядка у пациентов с ЗНСП.

Показатели АТ1 и АИАТ в группе пациентов с НСП достоверно не отличались от таковых в группе здоровых доноров, хотя и были немного выше, особенно к белку p17. Можно сказать, что после лечения у данной

группы пациентов произошло восстановление уровня АТ1 и АИАТ к изучаемым антигенам, а незначительно повышенный фон служит свидетельством контакта организма с возбудителем сифилиса в прошлом.

Расчет коэффициентов АИАТ/АТ1 также подтвердил, что АИАТ к кардиолипину и белку p17 значительно преобладают над АТ1 у пациентов с ЗНСП (рис. 1, 2). Для наглядности на диаграммах кроме коэффициентов АИАТ/АТ1 представлены еще и коэффициенты АТ1/АИАТ для каждой исследуемой группы.

Однако у 7,4 % ($n = 24$) пациентов с ЗНСП коэффициент АИАТ/АТ1 был в норме.

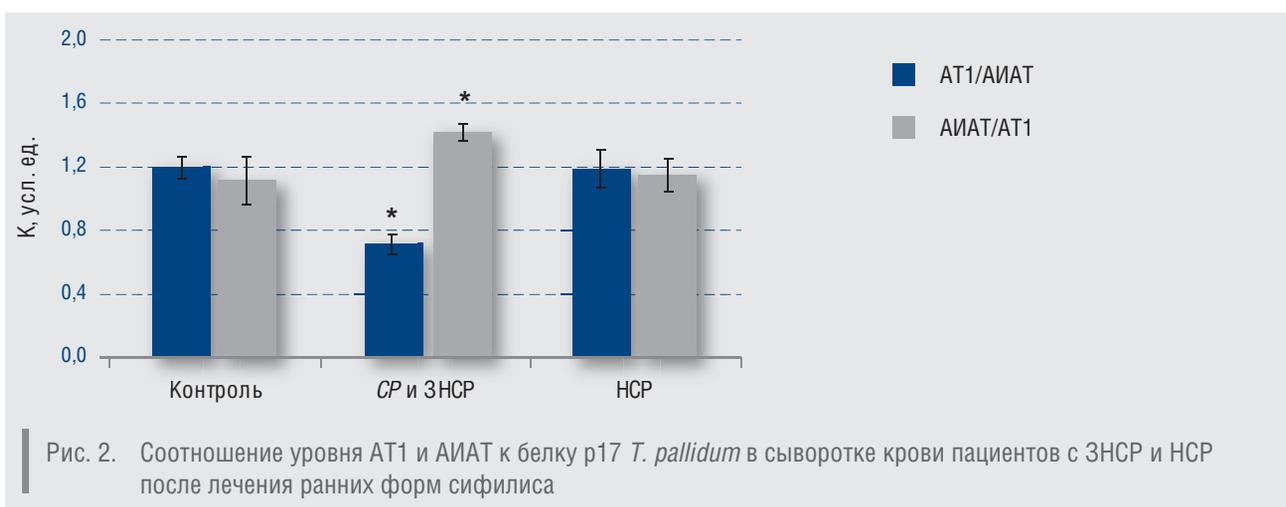
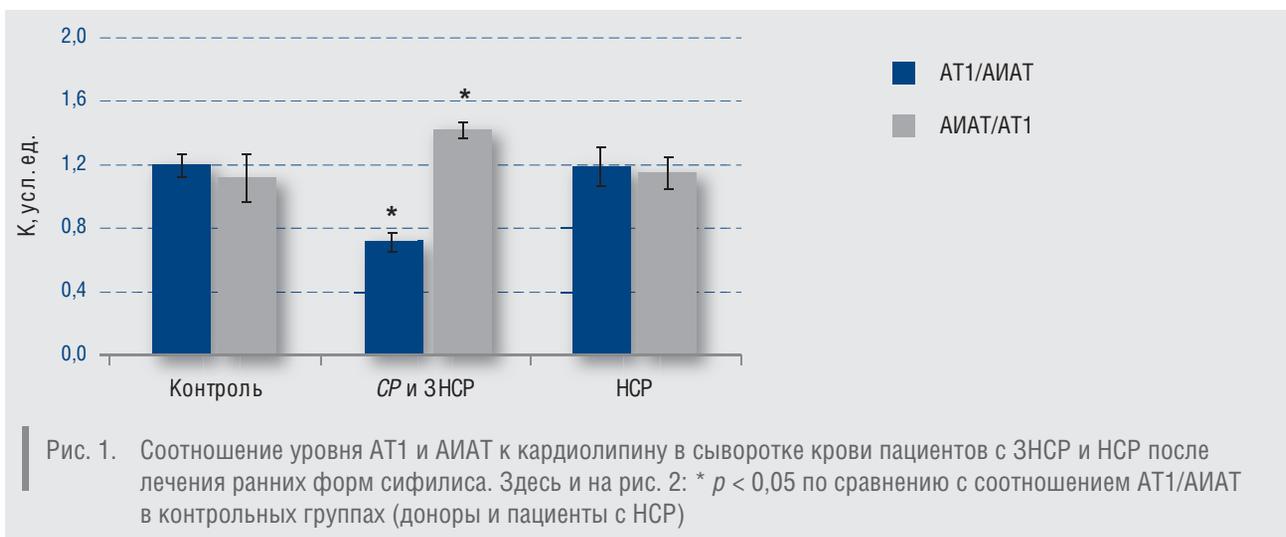
Проведенные исследования показали, что у пациентов с ЗНСП наблюдается не только повышение по сравнению с контрольными группами уровня АИАТ к кардиолипину и белку p17 *T. pallidum*, но и нарушение структуры «иммунной сети», проявляющееся изменением «идиотип-антиидиотипического» равновесия. Иными словами, уровень исследуемых АИАТ значительно превышал уровень соответствующих АТ1, который, в свою очередь, был также повышен по сравнению с контрольными группами. Наблюдаемая ситуация создает иммунохимические предпосылки для усиленной индукции антиидиотипами синтеза антител третьего порядка, которые подобны АТ1. Таким образом, мы можем предполагать, что у этих пациентов может самоподдерживаться индуцированный возбудителем иммунный процесс, причем сам возбудитель может быть уже элиминирован из организма.

Таблица 3

Содержание АТ1 и АИАТ к кардиолипину и белку p17 *T. pallidum* в сыворотке крови пациентов с ЗНСП и НСП после лечения ранних форм сифилиса (К, усл. ед.)

Группа	АТ1 к кардиолипину	АИАТ к кардиолипину	АТ1 к антигенному белку p17	АИАТ к антигенному белку p17
Контроль (здоровые доноры) ($n = 120$)	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,1
Пациенты с ЗНСП ($n = 172$)	2,4 ± 0,2*	3,5 ± 0,3* #	3,1 ± 0,4*	4,2 ± 0,2* °
Пациенты с НСП ($n = 118$)	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,1	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,4

Примечание. * $p < 0,001$ по сравнению с контрольными группами (доноры и пациенты с НСП); # $p < 0,02$ между уровнем АТ1 и АИАТ к кардиолипину; ° $p < 0,01$ между уровнем АТ1 и АИАТ к белку p17.



Заключение

Основная концепция настоящего исследования состояла в изучении возможности поддержания высокогуморального иммунного ответа к антигенам трепонемы без «участия» самой трепонемы и ее антигенов. Мы сделали предположение, что «образ» различных антигенных детерминант трепонемы при развитии иммунного ответа на данный возбудитель, отраженный переменными участками F(ab)2-фрагментов соответствующих антител, при определенных условиях может быть индуктором самоподдерживающегося иммунного ответа. Вероятно, существует индивидуальная предрасположенность к таким гиперергическим реакциям организма на определенные антигены, обусловленная наличием определенных генов гистосовместимости. Эти указанные переменные участки антител сами по себе обладают антигенными свойствами и, согласно сетевой теории регуляции

иммунного ответа, являются индукторами синтеза соответствующих АИАТ или антител второго порядка. Известно, что сосуществование идиотипов (АТ1) и комплементарных антиидиотипов в циркуляции является условием саморегуляции иммунного ответа. В свою очередь, переменные участки антител второго порядка (АИАТ) могут быть индукторами антител третьего порядка, которые по своим характеристикам связывания с антигеном близки к антителам первого порядка, или идиотипам, хотя, по имеющимся в литературе данным, аффинность их связывания с антигеном на порядок меньше. В то же время есть все основания для того, чтобы рассматривать их в качестве аналогов идиотипов.

Длительное течение инфекционного процесса предполагает естественное развитие всего спектра иммунных реакций, включая образование АИАТ, которые способны воспроизводить структурные и функ-

циональные свойства номинального антигена. У больных с длительным течением инфекции создаются условия для иммунного ответа с развитием идиотип-антиидиотипических сетевых реакций, их автоматизации, что приводит к формированию и длительной

персистенции относительно замкнутого «стерильного» иммунологического цикла, не реагирующего на проводимое лечение. Это определяет необходимость дифференцированного подхода к ведению пациентов с ЗНСП и назначению дополнительного лечения. ■

Литература

1. Prokhorenkov V.I., Akovbyan V.A. Serorezistentnost' posle provedennogo lecheniya sifilisa: bolezni ili sostoyanie. *Consilium medicum* 2002; 4 (5): 152—154. [Прохоренков В.И., Аковбян В.А. Серорезистентность после проведенного лечения сифилиса: болезнь или состояние. *Consilium medicum* 2002; 4 (5): 152—154.]
2. Loseva O.K., Katunin G.L. Skrytyy sifilis i serorezistentnost'. *Vestn Dermatol Venerol* 2004; (5): 42—43. [Лосева О.К., Катунин Г.Л. Скрытый сифилис и серорезистентность. *Вестн дерматол и венерол* 2004; (5): 42—43.]
3. Chebotarev V.V., Chebotareva N.V., Pavlik L.V. Serorezistentnost': «yavlenie» pri sifilise. *Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases* 2006; (2): 30—33. [Чеботарев В.В., Чеботарева Н.В., Павлик Л.В. Серорезистентность: «явление» при сифилисе. *Росс журн кож и вен бол* 2006; (2): 30—33.]
4. Dmitriev A.G., Afonin A.V. O vozmozhnoy prichine vzniknoveniya serorezistentnosti pri sifiliticheskoj infektsii. *Vestn Dermatol Venerol* 2003; (2): 47—48. [Дмитриев А.Г., Афонин А.В. О возможной причине возникновения серорезистентности при сифилитической инфекции. *Вестн дерматол и венерол* 2003; (2): 47—48.]
5. Vislobokov A.V. Faktory, sposobstvuyushchie vzniknoveniyu serorezistentnosti. *Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases* 2005; (4): 20—23. [Вислобоков А.В. Факторы, способствующие возникновению серорезистентности. *Росс журн кож и вен бол* 2005; (4): 20—23.]
6. Nesterenko V.G., Akovbyan V.A., Petrenko L.A. et al. Serorezistentnost' posle lecheniya sifilisa: dyurantnye penitsilliny i novyy serologicheskiy diagnosticheskiy kompleks. *Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases* 2005; (4): 12—16. [Нестеренко В.Г., Аковбян В.А., Петренко Л.А. и др. Серорезистентность после лечения сифилиса: дюранные пенициллины и новый серологический диагностический комплекс. *Росс журн кож и вен бол* 2005; (4): 12—16.]
7. Chimitova I.A. Serorezistentnyy sifilis i obosnovanie primeneniya tseftriaksona v lechenii bol'nykh. *Dissertatsiya*. . . k.m.n. M.; 2000. [Чимитова И.А. Серорезистентный сифилис и обоснование применения цефтриаксона в лечении больных. *Диссертация*. . . k.m.n. M.; 2000.]
8. Li J., Wang L.N., Zuo Y.G. et al. Clinical analysis and study of immunological function in syphilis patients with seroresistance. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009; 89 (12): 813—816.
9. Wang L.N., Zuo Y.G., Liu Y.X. et al. Incidence of seroresistance of syphilis and its relevant factors. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2008; 30 (3): 338—341.
10. Dmitriev G.A., Frigo N.V. Sifilis. *Differentsial'nyy kliniko-laboratornyy diagnost. Moskva: Meditsinskaya kniga*; 2004. [Дмитриев Г.А., Фриго Н.В. Сифилис. *Дифференциальный клинико-лабораторный диагноз*. Москва: Медицинская книга; 2004.]
11. Mironov A.Yu., Terekhova Yu.B. *Sovremennye metody diagnostiki sifilisa. Consilium medicum Ukraina* 2008; (6): 31—36. [Миронов А.Ю., Терехова Ю.Б. *Современные методы диагностики сифилиса. Consilium medicum Ukraina* 2008; (6): 31—36.]
12. González-López J.J., Guerrero M.L., Luján R. et al. Factors determining serologic response to treatment in patients with syphilis. *Clin Infect Dis* 2009; 49 (10): 1505—1511.
13. Nakatani K., Takeshita S., Tsujimoto H. et al. Inhibitory effect of serine protease inhibitors on neutrophil-mediated endothelial cell injury. *J Leukoc Biol* 2001; 69 (2): 241—247.
14. Danilov S.I., Nazarov P.G. *Novaya kontseptsiya formirovaniya serorezistentnosti posle lecheniya sifilisa. Infektsii, peredavaemye polovym putem* 2000; (2): 16—19. [Данилов С.И., Назаров П.Г. Новая концепция формирования серорезистентности после лечения сифилиса. *Инфекции, передаваемые половым путем*, 2000; (2): 16—19.]
15. Lomonosov K.M. *Immunoregulyatornye narusheniya kak prichina serorezistentnosti i zamedennoy negativatsii serologicheskikh reaktsiy pri sifilise (kliniko-immunologicheskie aspekty)*. *Dissertatsiya*. . . d.m.n. M.; 2000. [Ломоносов К.М. Иммунорегуляторные нарушения как причина серорезистентности и замедленной негативации серологических реакций при сифилисе (клинико-иммунологические аспекты). *Диссертация*. . . d.m.n. M.; 2000.]
16. Vyaz'mina E.S., Novikova S.I., Frigo N.V., Komarova V.D., Dobrotina N.A., Novikov V.V. *Soderzhanie rastvorimykh form antigenov CD50 i HLA 1 klassa u bol'nykh s serorezistentnost'yu posle lecheniya sifilisa. Vestnik UNN* 2001; 1 (3): 39—45. [Вязьмина Е.С., Новикова С.И., Фриго Н.В., Комарова В.Д., Добротина Н.А., Новиков В.В. Содержание растворимых форм антигенов CD50 и HLA 1 класса у больных с серорезистентностью после лечения сифилиса. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского* 2001; 1(3): 39—45.]

об авторах:

Е.Н. Волкова — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

С.Г. Морозов — д.м.н., член-корр. РАМН, профессор, зам. директора НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Е.В. Митичкина — врач-дерматовенеролог ЦВКГ ВВ МВД России, Балашиха

А.А. Григорьева — научный сотрудник ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

И.В. Елистратова — к.м.н., врач-дерматовенеролог ЦВКГ ВВ МВД России, Балашиха

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье