

Сифилис: современное состояние проблемы

Г. М. Бондаренко, С. В. Унучко, И. Н. Никитенко, Т. В. Губенко, В. В. Кутовая
ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Резюме

В статье рассматриваются современные данные мировой литературы и разработки ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», посвященные сифилису. Представлены данные о возбудителе инфекции, иммунном ответе и патоморфозе сифилиса. Обсуждаются вопросы диагностики, терапии.

Ключевые слова: сифилис, *Treponema pallidum*, патогенез, диагностика, терапия.

Введение

Сифилис остается самой значимой болезнью из инфекций, передающихся половым путем (ИППП), во многих странах мира. Ежегодно в мире регистрируется около 6 млн больных сифилисом. Рост числа пациентов с поражением нервной и сердечно-сосудистой систем, внутренних органов (печени, легких, почек, селезенки, желудка) позволяют считать сифилис многовекторной и одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем [1, 2, 14, 20].

Эпидемиологическая ситуация заболеваемости сифилисом в Украине за последнее десятилетие улучшилась. В настоящее время отмечается снижение частоты заболеваемости сифилисом, пик которой пришелся на 1996–1997 гг. (150,9 случая на 100 тыс. населения в 1996 г.) [14]. В 2007 г. заболеваемость сифилисом составила 13 910 случаев, или 29,9 на 100 тыс. населения. Ранний латентный сифилис составлял 6 643 случая (52% раннего сифилиса), или 14,3 на 100 тыс. населения; поздний сифилис – 445 случаев, или 1,0 на 100 тыс. населения [23].

Согласно статистическим данным, в 2016 г. заболеваемость сифилисом составила 3 220 случаев, или 7,6 на 100 тыс. населения. Ранний латентный сифилис составлял 1 428 случаев (58% раннего сифилиса), или 3,4 на 100 тыс. населения; поздний сифилис – 422, или 1,0 на 100 тыс. населения [24]. Заболеваемость за десять лет значительно снизилась, но при этом меняется качественная структура сифилиса – имеет место тенденция к более тяжелым клиническим проявлениям [3, 4, 9, 19].

В связи с современным динамически меняющимся патоморфозом сифилиса, что обусловлено изменением как со стороны организма, и прежде всего иммунного статуса, так и, возможно, патогенности *Treponema pallidum*, трудностью и несвоевременной диагностикой

заболевания, наличием других ИППП, сопутствующей патологии, не всегда адекватным лечением (особенно чрезмерное «увлечение» дюрантными препаратами группы пенициллина), неконтролируемым применением антибиотиков, закономерно получаем рост преимущественно скрытых и поздних форм в структуре заболеваемости сифилисом, развитие серорезистентности [6, 9–11, 14, 16].

Имеется явная тенденция к увеличению скрытых и поздних форм сифилитической инфекции. Патоморфоз позднего висцерального сифилиса выразился в том, что приоритетное значение приобрели сифилитические поражения сердечно-сосудистой системы – 90–94%, печени – 4–6%, других органов – 1–2% [9, 17, 33]. Аортиты восходящего отдела аорты, стеноз устьев венечных артерий, недостаточность аортальных клапанов и аневризма аорты протекают нередко на фоне отрицательных результатов стандартного серологического комплекса, и поэтому часто не диагностируются своевременно.

Патоморфоз

Современные сведения о частоте поражения нервной системы при сифилисе варьируют в широких пределах – от 22 до 70%, сохраняется тенденция к ее росту [3, 11, 31]. Оболочечные и сосудистые, то есть мезенхимальные, формы позднего нейросифилиса преобладают над паренхиматозными (сухотка спинного мозга, прогрессивный паралич, табопаралич). Исследователи отмечают, что современный манифестный нейросифилис – это менинговаскулярный сифилис. Поражение мозговых оболочек сочетается со специфическим васкулитом. Явления менингита у больных обычно выражены незначительно. Почти у половины больных при менинговаскулярном сифилисе в начале заболевания

наблюдаются расстройства психической сферы: снижение памяти, внимания, утомляемость [11, 22, 40, 43, 44].

Установление окончательного диагноза – весьма сложная задача ввиду полиморфизма и неспецифичности неврологических симптомов при манифестных формах заболевания, увеличения частоты скрытых форм нейросифилиса, а также отсутствия четких диагностических критериев. Можно считать, что патоморфоз сифилиса привел к тому, что многие его формы потеряли строгую нозологическую очередность. Для окончательного установления диагноза нередко приходится учитывать как неврологический, так и терапевтический статус больного, консультации кардиолога, невропатолога, окулиста и других специалистов. При этом используют данные анамнеза, результаты серологических реакций. Обязательно исследование спинномозговой жидкости при скрытых и поздних формах, наличие неврологической симптоматики. При необходимости проводят эхоэнцефалографию, эхокардиографию, компьютерную томографию, реовазографию, рентгенологическое обследование.

При изучении сифилитической инфекции в последние годы значительное внимание уделялось особенностям *T. pallidum*, патогенности и вирулентности, а с другой стороны – реактивности макроорганизма, состоянию иммунной системы, наличию факторов, способствующих большей или меньшей склонности к возникновению заболевания, что приобрело новый смысл в связи с разработкой и внедрением в практику методов генотипирования, которые применяются как для характеристики генетически обусловленных свойств микроорганизма, так и макроорганизма.

В последнее время был достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов врожденного иммунитета. Расширились представления о процессах активации воспалительного ответа в ответ на действие патогенов или повреждения тканей, охарактеризованы различные клеточные структуры, распознающие признаки патогенов или повреждения клеток, которые обозначаются как «рецепторы, распознающие паттерн» (РРП). Совокупность молекулярных маркеров патогенов составляет «патоген-ассоциированный молекулярный паттерн», или ПАМП, – это бактериальные полисахариды, токсины, РНК или ДНК и др. Еще одну группу сигнальных молекул составляют маркеры повреждения клеток и тканей, или алармины, составляющие в комплексе «молекулярный паттерн, ассоциированный с повреждением» (danger associated molecular pattern, или ДАМП). К ним относятся внеклеточные нуклеотиды, кристаллы мочевой кислоты, оксидативный стресс и др. [29, 34, 35, 38].

Согласно данным, полученным в исследованиях сотрудниками лаборатории иммунологии, патоморфологии и молекулярной генетики нашего института при типировании *T. pallidum*, выявленной у больных сифилисом на территории Восточного региона Украины, были обнаружены варианты *a, b, c, d, g, i, p* гена *tp*. У гена *arp T. pallidum* было выявлено 5 типов со следующим

количеством 60-нуклеотидных повторов: 2, 6, 7, 13, 14. Доминирующий генотип с 6 повторами был обнаружен почти в половине образцов. Во всех областях Восточного региона Украины присутствует тип *p*. Кроме того, в двух областях (Харьковской и Донецкой) обнаружены типы *g* и *i*. В Луганской области распределение генотипов несколько отличается: кроме генотипа *p* найден генотип *a* [8]. Все это подтверждает необходимость дальнейшего исследования молекулярно-генетических характеристик возбудителя сифилиса.

Остается важной проблемой развитие заболевания на фоне выраженного клеточного и гуморального иммунитета. Факторами вирулентности *T. pallidum* является способность разрушать базальную мембрану и десмосомы, что позволяет трепонемам уходить от макрофагов и цитотоксических лимфоцитов в малодоступные для них места, слабая иммуногенность наружной мембраны *T. pallidum*, связывание белков и гликозаминогликанов макроорганизма, способность *T. pallidum* подавлять иммунный ответ. Поэтому защитные механизмы макроорганизма не способны полностью обеспечить нейтрализацию *T. pallidum*.

Было доказано, что *T. pallidum*, как и липопептиды, извлеченные из нее, стимулируют синтез про- и противовоспалительных факторов некроза опухоли (TNF), интерлейкина-1 α (IL-1 α), -6, -8, -10, -12 [44]. По мнению ряда авторов, повышение содержания интерферона- γ (INF- γ) у больных в сыворотке крови подтверждает доминирующую активность Th1-клеток [18, 28].

При оценке уровня противовоспалительных цитокинов у больных скрытым ранним сифилисом уровень IL-6 был достоверно выше у всех пациентов, а уровень IL-1–3 повышен у 78% больных [18]. Исследование сывороточного уровня цитокинов и растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы показало, что при скрытом сифилисе повышено содержание INF- γ . У больных снижена концентрация растворимых антигенов HLA I класса, уровень sCD50 – повышен, что свидетельствует об иммунорегуляторной роли растворимых антигенов HLA I класса, растворимых форм CD95, CD50 антигенов, а также о преимущественной активации при сифилисе Th1-клеток [5].

При скрытых формах сифилиса имеет место более выраженная экспрессия цитокинов, продуцируемых Th1-лимфоцитами (IL-1, IL-3, INF- γ , TNF- α), отмечается дисбаланс цитокинов IL-4, IL-6 по сравнению с активным сифилисом. Выявлена зависимость уровня содержания цитокинов от длительности сифилитической инфекции: при поздних формах сифилиса отклонения более выражены [34].

В последние годы уделялось значительное внимание изменениям кровеносной системы при сифилитической инфекции. Учитывая, что возбудитель сифилиса *T. pallidum* является тканевым возбудителем, который поражает сосудистую систему, вероятность поражения эндотелия сосудов и активации метаболизма в условиях гипоксии при инфицировании не вызывает сомнений [15].

Поражение сосудов является одним из самых ранних и серьезных проявлений сифилитической инфекции: грубые специфические воспалительные изменения сосудистой стенки отмечают уже на начальном этапе развития сифилиса. Было установлено, что на ранних стадиях начинаются изменения сосудистого эндотелия, изменения со стороны тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, степень проявлений которых зависит от давности инфицирования и не коррелирует с клиническими проявлениями [18, 25]. У больных со скрытыми формами сифилиса нами были выявлены нарушения коагуляционного гемостаза, что подтверждается биохимическими признаками эндотелиальной дисфункции, возникающей при специфическом бессимптомном васкулите.

При исследовании биоптатов сифилитических элементов выявлено истончение эндотелиального слоя в расширенных сосудах дермы. Характерной особенностью было наличие деформированных эритроцитов в просвете сосудов. На поверхности эндотелиоцитов были обнаружены достаточно длинные отростки, а в цитоплазме – единичные крупные вакуоли [13].

Группа исследователей института при изучении особенностей инфекционного процесса различных форм сифилиса установила, что интима капилляров образована эндотелиальными клетками неправильной формы, между которыми выявлены щелевидные пространства. При электронной микроскопии биоптатов сифилидов *T. pallidum* чаще всего определяется в стенках мелких артерий, расположенных на границе дермы и гиподермы. Также были показаны процессы эндоцитобиоза трепонем в эндотелии сосудов и нервных волокнах [18].

Диагностика

Существенной проблемой является диагностика сифилиса. Увеличение частоты скрытых и поздних форм заболевания, которые часто выявляют при случайных серологических обследованиях в общесоматических стационарах и поликлиниках, приводит к запоздалой диагностике сифилиса и, соответственно, терапии с вытекающими последствиями для здоровья пациентов [13, 30, 32, 38].

Для лабораторной диагностики сифилиса применяются прямые и косвенные методы. Абсолютным доказательством наличия заболевания является обнаружение *T. pallidum* в образцах, полученных из очагов поражений, посредством микроскопического исследования в темном поле зрения, иммуногистохимического исследования с использованием моноклональных или поликлональных антител, выявления специфической ДНК и РНК возбудителя молекулярно-биологическими методами с использованием тест-систем [41]. Приоритетом данного направления являются полимеразная цепная реакция (PCR), PCR в режиме реального времени (PCR-RT), транскрипционный метод амплификации нуклеиновых кислот (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification – NASBA) с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени (NASBA-RT). Прямые методы

используются, как правило, для диагностики ранних форм заболевания. К непрямым методам относятся серологические исследования, являющиеся, по сути, основными при постановке диагноза [46].

Проведенный сотрудниками лаборатории серологии отдела ИППП ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины» анализ исследований крови у пациентов с разными формами сифилиса методами РМП (реакция микропреципитации), РПР (реакция определения быстрых плазменных реагинов), РСК (реакция связывания комплемента) показал, что нетрепонемные тесты (НТТ) имеют высокую чувствительность и специфичность у больных с ранними формами сифилиса. При поздних формах они теряют свою диагностическую значимость, что требует применения трепонемных тестов (ТТ) [29]. Положительный результат НТТ не может служить основанием для постановки диагноза сифилиса без подтверждения ТТ.

НТТ могут быть использованы для скрининга, оценки эффективности терапии. Четырехкратное изменение титра считается одним из критериев результативной терапии.

ТТ обладают чувствительностью 70–100% (в зависимости от вида теста и стадии сифилиса), специфичность – 94–100%. РИФ (реакция иммунофлюоресценции), ИФА (иммуноферментный анализ), иммуноблоттинг (ИБ) становятся положительными с 3-й недели от момента заражения, РПГА (реакция пассивной гемагглютинации) и РИБТ (реакция иммобилизации бледных трепонем) – с 7-й недели. Среди ТТ во всем мире одной из наиболее распространенных является РПГА и ее модификации. Они обладают высокой чувствительностью, имеют низкую себестоимость, нет необходимости в живой патогенной *T. pallidum*, технически просты. РСК, РИТ и РИФ постепенно выводятся из практики, так как значительно уступают по эффективности ИБ, РПГА, ИФА.

Лечение

Эффективная антибактериальная терапия является ключевым компонентом в терапии сифилиса [17, 27]. Пенициллины остаются основными средствами для лечения сифилиса. В зависимости от стадии инфекции применяются дюрантные препараты (бензатин бензилпенициллин, бензатин бензилпенициллин G (экс-тенциллин, ретарпен и др.), бензилпенициллин G; водорастворимые (бензилпенициллина натриевая соль, кристаллинпенициллин G), полусинтетические (ампициллина натриевая соль, оксациллина натриевая соль). При наличии противопоказаний к пенициллинотерапии назначаются антибиотики других групп: тетрациклины (доксциклин), макролиды (эритромицин, азитромицин), цефалоспорины (цефтриаксон).

В терапии сифилиса наблюдается тенденция к увеличению разовых и курсовых доз, что свидетельствует о постепенном развитии резистентности *T. pallidum* к антибактериальным препаратам. По разным данным, численность серорезистентных случаев после

лечения водорастворимым пенициллином составляет от 2 до 10% [21, 25, 26]. Еще раз подтверждается необходимость совершенствования методов специфической терапии с учетом особенностей эпидемиологии. клиники патогенеза заболевания.

Лечение сифилиса должно быть не только эффективным, но также удобным и доступным. Перспективным и обоснованным, по нашему мнению, является назначение в комплексной терапии нанотехнологических субстанций, в частности, липосомных препаратов, обладающих уникальным фармакологическим профилем, что способствует эффективной доставке основных ингредиентов непосредственно к инфекционному агенту [26]. Основными достоинствами липосом в этом отношении

считаются такие их свойства, как доставлять субстанцию внутрь клетки (липосомы и клеточные мембраны состоят в основном из веществ липидной природы), охранять содержимое липосом от действия ферментов и защитных систем и таким образом увеличивать концентрацию лекарственной субстанции в организме больного; снижать иммуногенность субстанции; обеспечивать постепенное высвобождение лекарственного вещества.

Таким образом, несмотря на результаты проведенных исследований, остается ряд нерешенных проблем, требующих пристального внимания со стороны исследователей и дальнейшего изучения особенностей сифилитической инфекции.

Список литературы

1. Аковбян В.А., Нестеренко В.Г. Сифилис. Диагностика. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Медиа Сфера, 2007. С. 306–323.
2. Баркалова Э.Л. Оценка показателей спинномозговой жидкости у больных нейросифилисом. Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2009. № 1(32). С. 85–89.
3. Баркалова Э.Л. Кореляційні зв'язки загальноклінічних, серологічних та тензіореометричних показників ліквору хворих на прихований сифілітичний менингіт. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2011. Т. 16, № 1. С. 58–60.
4. Вязьмина Е.С. Сывороточный уровень цитокинов и растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы при сифилисе. Цитокины и воспаление. 2002. № 3. С. 32–34.
5. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, борьбы с ними, 2006–2015 гг. Всемирная организация здравоохранения, 2007. 70 с.
6. Горбачук С.В., Протопопова Г.М. Випадки пухлиноподібної форми сифілісу шлунка. Медицина транспорту України. 2009. № 1. С. 50–52.
7. Сокол О.А., Білозоров О.П., Мільютіна О.І. та ін. Деякі методичні проблеми генотипування *Treponema pallidum*. Дерматологія та венерологія. 2014. № 4(66). С. 72–81.
8. Білозоров О.П., Сокол О.А., Мільютіна О.І. та ін. Дослідження генетичних особливостей *Treponema pallidum*, що циркулює у східному регіоні України. Сучасні проблеми дерматовенерології, косметології та управління охороною здоров'я: збірник наукових праць. 2015. Харків: Оберіг. Вип. 12. С. 220–229.
9. Аникин В.В., Дубенский В.В., Балашов И.Ю. и др. Изменения сердечно-сосудистой системы при длительном течении сифилитической инфекции. Кардиология. 2004. Т. 44, № 9. С. 62–66.
10. Каденко О.А., Більявська С.П. Увєйт у хворих з раннім сифілісом. Дерматологія та венерологія. 2002. № 1(15). С. 41–43.
11. Казаков В.М., Баркалова Э.Л., Свистунов І.В. Особливості сучасного перебігу маніфестного нейросифілісу. Дерматологія та венерологія. 2011. Т. 51, № 1. С. 31–36.
12. Капкаев Р.А., Нурматова И.Б., Байбеков И.М. Ультраструктурные характеристики твердого шанкра и широких кондилом и их изменения при лечении бензатин бензилпенициллином (экстензиллином). Вестник дерматологии и венерологии. 2001. № 4. С. 53–57.
13. Китаева Н.В., Фриго Н.В., Мелехина Л.Е. Актуальные проблемы сифидологии. Современные технологии диагностики сифилитической инфекции. Вестник дерматологии и венерологии. 2008. № 5. С. 51–59.
14. Бондаренко Г.М., Унучко С.В., Губенко Т.В., Матюшенко В.П. Клініко-епідеміологічні особливості сифілісу на сучасному етапі. Дерматологія та венерологія. 2014. № 2(64). С. 65–71.
15. Корякина Л.Б., Андреева Э.О., Кузнецова Э.Э. Эндотелий (функциональные особенности, дисфункция, способы коррекции. Тромбоз, гемостаз и реология. 2005. № 4. С. 3–11.
16. Красносельских Т.В. Нейросифилис. Суставной синдром в практике врача дерматовенеролога. Нейросифилис. Под ред. Е.В. Соколовского. Санкт-Петербург: Сотис, 2001. С. 72–269.
17. Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии. Харьков: Факт, 2008. 792 с.
18. Мавров Г.И., Бондаренко Г.М. Особенности инфекционного процесса при ранних формах сифилиса. Дерматология та венерология. 2000. № 2(10). С. 12–17.
19. Мавров Г.И., Щербак Ю.В., Губенко Т.В. Случай позднего висцерального сифилиса. Дерматология та венерология. 2008. № 2. С. 63–66.
20. Мавров И.И., Щербак Ю.В., Процак В.В. Характер и медико-социальные проблемы скрытого сифилиса. Дерматология та венерология. 2009. № 1(43). С. 47–51.
21. Мавров И.И., Процак В.В. Стратегия и тактика лечения больных скрытым сифилисом. Дерматология та венерология. 2009. № 2. С. 45–49.
22. Мавров И.И., Дунаева Г.А. Назревшие проблемы нейросифилиса. Дерматология та венерология. 2001. № 1. С. 89–91.
23. Показники лікувально-профілактичної допомоги хворим шкірними і венеричними захворюваннями в Україні. Відп. за випуск М.В. Голубчикова. Київ: Центр медичної статистики МОЗ України, 2008. 110 с.
24. Показники лікувально-профілактичної допомоги хворим шкірними і венеричними захворюваннями в Україні. Відп. за випуск в.о. директора ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України» В.М. Заболотько Київ: ДЗ «Центр медстатистики МОЗ України», 2017. 117 с.
25. Мавров Г.И., Унучко С.В., Бондаренко Г.М., Губенко Т.В. Проблемные исследования в области венерологии. Дерматология та венерология. 2004. № 2(24). С. 67–72.
26. Степаненко В.І., Чекман І.С., Глухенький Б.Т. та ін. Наномедицина: нові напрямки фундаментальних досліджень. Перспективи застосування наномісуму в комплексному лікуванні пізніх форм сифілітичної інфекції. Дерматологія та венерологія. 2011. № 3(53). С. 12–22.
27. Процак В.В. Лечение больных поздним скрытым сифилисом с применением препаратов антибактериального действия и средств метаболической терапии. Дерматология та венерология. 2011. № 4(54). С. 68–75.
28. Пунченко О.Ф., Котов А.Ю., Синева С.А. Изучение уровней цитокинов у больных сифилисом. Мед. иммунология. 2003. Т. 5. № 3–4. С. 318.
29. Кутова В.В., Білокозь О.М., Нікітенко І.М., Іванова Н.М.. Роль нетрепонемних лабораторних методів дослідження у діагностиці сифілітичної інфекції. Дерматологія та венерологія. 2016. № 2(72). С. 34–40.

References

1. Akovbyan VA, Nesterenko VG. Sifilis. Diagnostika. Infektsii, peredavaemye polovym putem (Syphilis. Diagnostics. Sexually Transmitted Infections). M.: Media Sfera, 2007. P. 306–323.
2. Barkalova EL. Otsenka pokazateley spinnomozgovoy zhidkosti u bolnykh neyrosifiliosom (Estimation indicators of cerebrospinal fluid in patients with neurosyphilis). Ukraynyskiy zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii. 2009;1(32):85–89.
3. Barkalova EL. Korelyatsiyni zv'yazky zahal'no klinichnykh, serolohichnykh ta tenzioreometrychnykh pokaznykh likvoru na prykhovanyy sifilitsichnyy meninigit (Correlation links of clinical, serological and tensiometric indicators of liquor of patients with latent syphilitic meningitis). Visnyk Vynnyts'koho natsional'noho medychnoho universytetu. 2011;16(1):58–60.
4. Viazmina ES. Syvorotochnyy uroven tsitokyniv i rastvorimykh form membran'nykh antigenov kletok immunnoy systemy pri sifilise (Serum level of cytokines and soluble forms of membrane antigens of immune system cells in syphilis). Tsitokiny i vospaleniye. 2002;3:32–34.
5. Globalnaya strategiya profilaktiki infektsiy, peredavaemykh polovym putem, borby s nimi, 2006–2015 gg. (Global strategy for the prevention of sexually transmitted infections and fight with them 2006–2015). Vsemirnaya organizatsiya zdorovoohraneniya, 2007. 70 p.
6. Gorbachuk EV, Protopyova HM. Vypadky pukhlynopodobnoyi formy sifilisu shlunka (Cases of tumor-like form of syphilis of the stomach). Medytsyna transportu Ukrainy. 2009;1:50–52.
7. Sokol OA, Bilozorov OP, Milyutina OY, et al. Deyaki metodychni problemy henotypuvannya *Treponema pallidum* (Some methodological problems of genotyping of *Treponema pallidum*). Dermatohiyya ta venerohiyya. 2014;4(66):72–81.
8. Bilozorov OP, Sokol OA, Milyutina OY, et al. Doslidzhennya henetychnykh osoblyvostey *Treponema pallidum*, shcho tsyrukuye u shkhdnomu rehionii Ukrainy (Investigation of genetic features of *Treponema pallidum* circulating in the eastern region of Ukraine). Suchasni problemy dermatovenerohiyyi, kosmetohiyyi ta upravlinnya okhronoyu zdorov'ya: zbiryk naukovykh prats'. 2015, Kharkiv: Oberih. Vyp. 12:220–229.
9. Anikin VV, Dubenskiy VV, Balashov IYu, et al. Zmieniennya serdchno-sosudystoy systemy pri dlitelnomu techenii sifilitscheskoy infektsii (Changes in the cardiovascular system during a long period of syphilitic infection). Kardiologiya. 2004;44(9):62–66.
10. Kadenko OA, Bilyavska SP. Uveyit u khvorykh z rannim sifiliosom (Uveit in patients with early syphilis). Dermatohiyya ta venerohiyya. 2002;1(15):41–43.
11. Kazakov VM, Barkalova EL, Svystunov IV. Osoblyvosti suchasnogo perebihu manifestnoho neyrosifilisu (Features of the modern course of manifest neurosyphilis). Dermatohiyya ta venerohiyya. 2011;51(1):31–36.
12. Kapkaev RA, Nurmatova IB, Baybekov IM. Ultrastrukturnyye harakteristiki tverdogo shankra i shirokikh kondilom i ih izmeniennya pri lechenii benzatin benzilpenitsilinom (ekstentsilinom) (Ultra-structural characteristics of hard chancre and broad warts and their changes in the treatment of benzatin with benzylpenicillin (extensinilinum)). Vestnik dermatologii i venerologii. 2001;4:53–57.
13. Kitaeva NV, Frigo NV, Melekhina LE. Aktualnyye problemy sifidologii. Sovremennyye tehnologii diagnostiki sifilitscheskoy infektsii (Actual problems of syphilology. Modern technologies for the diagnosis of syphilitic infection). Vestnik dermatologii i venerologii. 2008;5:51–59.
14. Bondarenko GM, Unuchko SV, Gubenko TV, Matyushenko VP. Kliniko-epidemiologichni osoblyvosti sifilisu na suchasnomu etapi (Clinical and epidemiological features of syphilis at the present stage). Dermatohiyya ta venerohiyya. 2014;2(64):65–71.
15. Koryakina LB, Andreeva EO, Kuznetsova EE. Endotelnyy funktsionalnyye osoblyvosti, disfunktsiyya, sposoby korrektsii (Endotelnyy funktsionalnyye osoblyvosti, disfunktsiyya, sposoby korrektsii) (Endotelnyy functional features, dysfunction, correction methods). Tromboz, gemostaz i reologiya. 2005;4:3–11.
16. Krasnoselskiy TV. Neyrosifilis. Sustavnyy sindrom v praktike vracha dermatovenerologa (Neurosyphilis. Articular syndrome in the practice of a dermatovenerologist). Neyrosifilis. Pod red. E.V. Sokolovskogo. Sankt-Peterburg: Sotis, 2001. P. 72–269.
17. Mavrov II, Bolotnaya LA, Sербina IM. Osnovy diagnostiki i lecheniya v dermatologii i venerologii (Basics of diagnosis and treatment in dermatology and venereology). Harkov: Fakt, 2008. 792 p.
18. Mavrov GI, Bondarenko GM. Osobennosti infektsionnogo protsessa pri rannih formah sifilisa (Features of the infectious process in the early forms of syphilis). Dermatohiyya ta venerohiyya. 2000;2(10):12–17.
19. Mavrov GI, Scherbakova YuV, Gubenko TV. Sluchay pozdnego vistseralnogo sifilisa (The case of late visceral syphilis). Dermatohiyya ta venerohiyya. 2008;2:63–66.
20. Mavrov II, Scherbakova YuV, Protsak VV. Harakter i mediko-sotsialnyye problemy skrytogo sifilisa (Features and medical and social problems of latent syphilis). Dermatohiyya ta venerohiyya. 2009;1(43):47–51.
21. Mavrov II, Protsak VV. Strategiya i taktika lecheniya bolnykh skrytym sifiliosom (Strategy and tactics of treatment of patients with latent syphilis). Dermatohiyya ta venerohiyya. 2009;2:45–49.
22. Mavrov II, Dunayeva GA. Nazrevshie problemy neyrosifilisa (The modern problems of neurosyphilis). Dermatohiyya ta venerohiyya. 2001;1:89–91.
23. Pokaznyky likuval'no-profilaktichnoyi dopomohy khvorym shkiryimi i venerychnymy zakhvoruyannymy v Ukraini (Indicators of medical and preventive care for patients with skin and venereal diseases in Ukraine). Vidp. za vypusk M.V. Holubchikov. Kyiv: Tsentr medychnoyi statystyky MOZ Ukrainy, 2008. 110 p.
24. Pokaznyky likuval'no-profilaktichnoyi dopomohy khvorym shkiryimi i venerychnymy zakhvoruyannymy v Ukraini (Indicators of medical and preventive care for patients with skin and venereal diseases in Ukraine). Vidp. za vypusk v.o. dyrektora DZ «Tsentr medychnoyi statystyky MOZ Ukrainy» V.M. Zabolotko KM Kyiv: DZ «Tsentr medstastystyky MOZ Ukrainy», 2017. 117 p.
25. Mavrov GI, Unuchko SV, Bondarenko HM, Gubenko TV. Problemy issledovaniya v oblasti venerologii (Problematic studies in venereology). Dermatohiyya ta venerohiyya. 2004;2(24):67–72.

30. Ротанов С.В., Хайруллин Р.Ф., Фриго Н.В. Изучение протеома *T. pallidum* с целью совершенствования лабораторных исследований для диагностики сифилиса. *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2012. № 4. С. 10–15.
31. Лосева О.К., Аншук О.А., Бахтин С.А. и др. Современные проблемы ведения больных нейросифилисом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2007. № 4. С. 51–53.
32. Літус О.І., Кутова В.В., Білоконь О.М. та ін. Сучасні можливості серологічної діагностики сифілісу (порівняльний аналіз). *Дерматологія та венерологія*. 2013. № 4 (62). С. 34–43.
33. Савчак В.І., Хара О.І., Китай Є.І. и др. Ураження внутрішніх органів, нервової системи та органів чуттів сифілітичною інфекцією. *Інфекційні хвороби*. 2005. № 1. С. 102–103.
34. Щербак Ю.В. Особенности состояния иммунитета у больных скрытыми формами сифилиса. *Дерматология та венерология*. 2005. № 1 (27). С. 27–32.
35. Mikalová L., Pospíšilová P., Woznicová V. et al. Comparison of CDC and sequence-based molecular typing of syphilis treponemes: tpr and arp loci are variable in multiple samples from the same patient. *BMC Microbiology*. 2013. Vol. 13. P. 178.
36. Marra C.M., Sahi S.K., Tantaló L.C. et al. Enhanced molecular typing of *Treponema pallidum*: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis. *J. Infect. Dis.* 2010. Vol. 202, № 9. P. 1380–1388.
37. Kubanova A.A., Kubanov A.A., Frigo N.V. et al. First experience of molecular typing and determining the antibiotic. *T. pallidum* in the Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2013. № 3. P. 34–46.
38. Benzaken A.S., Sabido M., Galban E.G., et al. Field evaluation of the performance and testing costs of a rapid point-of-care test for syphilis in a red-light district of Manaus, Brazil. *Sexually Transmitted Infections*. 2008. Vol. 84. P. 297–302.
39. Liu H., Rodes B., George R., Steiner B. Molecular characterization and analysis of a gene encoding the acidic repeat protein (Arp) of *Treponema pallidum*. *J. Med. Microbiol.* 2007. Vol. 56. P. 715–721.
40. Marra C.M. Neurosyphilis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2004. Vol. 4, T. 6. P. 435–440.
41. Cole M.J., Chisholm S.A., Palmer H.M. et al. Molecular epidemiology of syphilis in Scotland. *Sex. Transm. Infect.* 2009. Vol. 85. P. 447–451.
42. Pillay A., Liu H., Chen C.Y. et al. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. *Sex Transm. Infect.* 1998. Vol. 25. P. 408–414.
43. Musher D.M. Neurosyphilis: diagnosis and response to treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2008. Vol. 47. P. 900–902.
44. Schiff E., Lindberg M. Neurosyphilis. *South. Med. J.* 2002. Vol. 95. № 9. P. 1083–1087.
45. Sellati T.Y., Walldrop S.L., Salazar G.C. The cutaneous response in humans to *T. pallidum* lipoprotein analogues involves cellular elements of both innate and adaptive immunity. *J. Immunol.* 2001. Vol. 166, № 2. P. 4131–4140.
46. Young H. Guidelines for serologic testing for syphilis. *Sex. Transm. Inf.* 2000. Vol. 76. P. 403–405.
26. Stepanenko VI, Chekman IS, Gluhenkiy BT. et al. Nanomeditsina: novi napryamki fundamentalnih doslidzhen. *Perspektivi zastosuvannya nanovismutu v kompleksnomu likuvanni piznih form sifilitichnoyi infektsiyi (Nanomedicine: New directions for fundamental research. Prospects for the use of nano vismut in the complex treatment of late forms of syphilis)*. *Dermatologiya ta venerologiya*. 2011;3(53):12–22.
27. Protsak VV. *Lechenie bolnykh pozdnim skrytym sifilisom s primeneniem preparatov antibakterialnogo deystviya i sredstv metabolicheskoy terapii (Treatment of patients with late latent syphilis with the use of antibacterial drugs and metabolic therapy)*. *Dermatologiya ta venerologiya*. 2011;4(54):68–75.
28. Punchedko OF, Kotov AYU, Sineva SA. *Izuchenie urovney tsitokinov u bolnykh sifilisom (Study of the levels of cytokines in patients with syphilis)*. *Med. immunologiya*. 2003;5(3–4):318.
29. Kutova VV, Bilokon OM., Nikitenko IM, Ivanova NM. *Rol netreponemnih laboratornih metodiv doslidzheniya u diagnostitsi sifilitichnoyi infektsiyi (Significance of nontreponemal tests for the diagnosis of syphilis)*. *Dermatologiya ta venerologiya*. 2016;2(72):34–40.
30. Rotanov SV, Hayrullin RF, Frigo NV. *Izuchenie proteoma T. pallidum s tselju sovshenstvovaniya laboratornykh issledovaniy dlya diagnostiki sifilisa (Study of proteom T. pallidum with the aim of improving laboratory research for diagnosis of syphilis)*. *Vestn. dermatologii i venerologii*. 2012;4:10–15.
31. Loseva OK, Anshukov AV, Bakhtyn SA, et al. *Sovremennyye problemy vedeniya bolnykh neyrosifilisom (Modern problems of managing neurosyphilis patients)*. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2007;4:51–53.
32. Litus OI, Kutova VV, Bilokon OM, et al. *Suchasni mozhlivosti serologichnoyi diagnostiki sifilisu (porivnyalniy analiz) (Modern features of serological diagnosis of syphilis (comparative analysis))*. *Dermatologiya ta venerologiya*. 2013;4(62):34–43.
33. Savchak VI, Khara OI, Kytay Yel, et al. *Urazhennya vnutrishnih organiv, nervovoyi sistemi ta organiv chuttiv sifilitichnoyu infektsiyu (Defeat of internal organs, nervous system and organs of sensation by syphilitic infection)*. *Infektsiyi hvorobi*. 2005; 1: 102–103.
34. Scherbakova YV. *Osobennosti sostoyaniya immuniteta u bolnykh skrytymi formami sifilisa (Features of the state of immunity in patients with latent forms of syphilis)*. *Dermatologiya ta venerologiya*. 2005;1(27):27–32.
35. Mikalová L., Pospíšilová P., Woznicová V. et al. Comparison of CDC and sequence-based molecular typing of syphilis treponemes: tpr and arp loci are variable in multiple samples from the same patient. *BMC Microbiology*. 2013;13:178.
36. Marra CM, Sahi SK, Tantaló LC, et al. Enhanced molecular typing of *Treponema pallidum*: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis. *J. Infect. Dis.* 2010;202(9):1380–1388.
37. Kubanova AA, Kubanov AA, Frigo NV, et al. First experience of molecular typing and determining the antibiotic *pallidum* in the Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2013;3:34–46.
38. Benzaken AS, Sabido M, Galban EG, et al. Field evaluation of the performance and testing costs of a rapid point-of-care test for syphilis in a red-light district of Manaus, Brazil. *Sexually Transmitted Infections*. 2008;84:297–302.
39. Liu H, Rodes B, George R, Steiner B. Molecular characterization and analysis of a gene encoding the acidic repeat protein (Arp) of *Treponema pallidum*. *J. Med. Microbiol.* 2007;56:715–721.
40. Marra CM. Neurosyphilis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2004;4(6):435–440.
41. Cole MJ, Chisholm SA, Palmer HM, et al. Molecular epidemiology of syphilis in Scotland. *Sex. Transm. Infect.* 2009;85:447–451.
42. Pillay A, Liu H, Chen CY, et al. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. *Sex Transm. Infect.* 1998;25:408–414.
43. Musher DM. Neurosyphilis: diagnosis and response to treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47:900–902.
44. Schiff E, Lindberg M. Neurosyphilis. *South. Med. J.* 2002;95(9):1083–1087.
45. Sellati TY, Walldrop SL, Salazar GC. The cutaneous response in humans to *T. pallidum* lipoprotein analogues involves cellular elements of both innate and adaptive immunity. *J. Immunol.* 2001;166(2):4131–4140.
46. Young H. Guidelines for serologic testing for syphilis. *Sex. Transm. Inf.* 2000;76:403–405.

СИФІЛІС: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Г.М. Бондаренко, С.В. Унучко, І.М. Нікітенко, Т.В. Губенко, В.В. Кутова

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме

У статті розглядаються сучасні дані світової літератури і розробки ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», присвячені сифілісу. Представлені дані про збудника цієї хвороби, імунну відповідь і патоморфоз сифілітичної інфекції. Обговорюються питання діагностики, терапії.

Ключові слова: сифіліс, *Treponema pallidum*, патогенез, діагностика, терапія.

SYPHILIS: THE CONTEMPORARY CONDITION OF THE PROBLEM

G.M. Bondarenko, S.V. Unuchko, I.N. Nikitenko, T.V. Gubenko, V.V. Kutova

SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»

Abstract

The article reviews the modern data of world literature and the development of the SE «Institute of Dermatology and Venereology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» dedicated to syphilis. The research results of *T. pallidum*, immune response and pathomorphosis of syphilitic infection are presented. Questions of diagnostics, therapy are discussed.

Key words: syphilis, *Treponema pallidum*, pathogenesis, diagnostics, treatment.

Сведения об авторах:

Бондаренко Глеб Михайлович – д-р мед. наук, профессор, зав. отд. инфекций, передающихся половым путем, ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»; e-mail: bondarenko.kharkov@gmail.com

Унучко Сергей Васильевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. инфекций, передающихся половым путем, ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»; e-mail: s23056119@gmail.com

Никитенко Инна Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. инфекций, передающихся половым путем, ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»; e-mail: nikitenko.inna.n.@gmail.com

Губенко Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. инфекций, передающихся половым путем, ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»; e-mail: idvnamnu@ukr.net

Кутова Валентина Васильевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., зав. лабораторией серологии, ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»; e-mail: idvnamnu@ukr.net