МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«УДМУРТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК

Кафедра иммунологии и клеточной биологии

Допущена к защите

«__» _____2023г

Зав. каф. иммунологии и

клеточной биологии

д. б. н, проф. Проничев И.В.

Выпускная квалификационная работа

на тему: **Оценка адаптивных возможностей организма людей, болеющих антропонозным заболеванием на примере сифилиса**

Выполнила: Валиева А.Х. студентка

группы ИЕН ЗУсБ-06.03.01.03-41

Научный руководитель: Худякова Н.А.

К.б.н, доцент

2023 год

Оглавление

Введение**.....3**

Глава 1. Теоретические аспекты адаптивных возможностей организма людей, болеющих сифилисом.....5

1.1 Общие вопросы и основные характеристики сифилиса.....5

1.2 Иммунные реакции при заражении сифилисом.....11

1.3 Адаптивные возможности организма при сифилисе.....19

1.4 Анализ адаптивных возможностей организма на примере исследования иммунологической реактивности при заражении сифилисом.....25

1.5 Лечение заболевания сифилис.....28

Глава 2. Организация и методика исследования.....30

2.1 Организация исследования развития у больных на различных стадиях сифилиса.....30

2.1.1 Методика измерения артериального давления (АД).....30

2.1.2 Методика измерения частоты пульса.....31

2.1.3 Материал и методы исследования.....32

2.1.4 СОЭ (норма у взрослых:10-15 мм/ч).....32

2.1.5 Определение количества лейкоцитов (норма у взрослых 4,0 – 9,0 х 109/л).....33

2.1.6 Методы лабораторной диагностики при сифилисе.....33

Глава 3. Результаты исследования.....37

3.1. Аналитический отчет по заболеваемости сифилисом на примере кожно-венерологического диспансера города Набережные Челны республики Татарстан.....37

Глава 4. Обсуждение результатов.....50

Вывод.....55

Список использованных источников.....56

Введение

Сифилис – заболевание, представляющее одну из серьезных проблем медицины, характеризующееся достаточно высоким числом регистрируемых больных, медико-социальной значимостью, трудностями в диагностике и лечении.

Особенностями течения сифилиса в настоящее время является уменьшение реакции лимфатической системы на внедрение в организм бледной трепонемы, увеличение атипичных и осложненных форм твердого шанкра, увеличение числа больных с изолированными проявлениями сифилитической инфекции.

В последние годы все чаще стали отмечаться неудачи в лечении больных сифилисом, приводящие к увеличению случаев серорезистентности. Данный феномен после лечения сифилитической инфекции является актуальной проблемой не только современной сифилидологии, но и иммунологии.

Основные механизмы развития инфекционного процесса при сифилисе связаны с иммунными реакциями, исследование которых при сифилисе актуально, и необходимо для создания модели взаимодействия возбудителя и иммунной системы.

Знание особенностей иммунных реакций при различных клинических формах инфекций способствует улучшению диагностики и лечения, а также необходимо для разработки «иммунологических критериев» излеченности больных сифилисом, так как вопросы серологической резистентности после лечения сифилиса трактуются неоднозначно.

Актуальность выбранной темы исследования заключается в том, что среди социально значимых заболеваний, передаваемых преимущественно половым путем, одну из важнейших позиций в течение длительного времени занимает сифилис. Это обусловлено особенностями клинического течения патологического процесса при сифилисе с постепенным вовлечением и поражением практически систем органов макроорганизма, тяжестью развивающихся при этом воспалительных изменений в тканях,

сопровождающихся нарушением функции отдельных органов, развитием тяжелых осложнений и опасностью летального исхода [13].

Цель данного исследования: оценить адаптивные возможности организма людей, болеющих антропонозным заболеванием на примере сифилиса

Задачи исследования:

1. Изучить научную литературу по данному вопросу;

2. Проанализировать изменения организма при инфицировании бледной трепонемой с помощью индекса функциональных изменений (ИФИ).

3. Рассмотреть адаптивные возможности организма при заражении сифилисом, изучив клинические анализы крови на разных стадиях сифилиса.

Объект исследования: Люди больные сифилисом, реакция организма на внедрение возбудителя.

Предмет исследования: оценка адаптивных возможностей организма в условиях заражения сифилисом первичный, вторичный, третичный.

Глава 1. Теоретические аспекты адаптивных возможностей организма людей, болеющих сифилисом

1.1 Общие вопросы и основные характеристики сифилиса

Родина сифилиса – это центральная Америка, из Америки сифилис был завезен в Европу матросами Колумба.

Сифилис – это инфекционное заболевание, вызываемое бледной трепонемой (бактерией Treponema pallidum).

Сифилис – хроническое венерическое заболевание с циклическим течением, поражающее все органы и ткани организма. Возбудитель – семейство Spirochaetaceae, род Treponema, вид: Tr. pallidum («бледная трепанема»).

Сифилис передается преимущественно половым путем, характеризуется волнообразным прогрессирующим течением с чередованием манифестных и скрытых периодов, разнообразными клиническими проявлениями и полиорганными поражениями [Ройтман].

Сифилис относится к группе антропонозных заболеваний; исходным источником инфекции всегда является больной человек с активной формой заболевания.

Наибольшую опасность в эпидемиологическом плане представляют больные ранним сифилисом, так как в жидком отделяемом клинических проявлений больного на коже и слизистых оболочках содержится большое количество возбудителей инфекции.

При поздних же формах сифилиса клинические проявления на коже характеризуются появлением гиперреактивных инфильтративно-воспалительных элементов (гуммы и узелки), при которых возбудитель заболевания в ткани элементов присутствует в малых количествах. В связи с этим роль больных поздними формами сифилиса в распространении инфекции незначительна.

Бледная трепонема была открыта в 1905 году Шаудином и Хоффманом (F. Schaudinn и E. Hoffman) и получила свое название из-за слабой способности

воспринимать окраску лабораторными красителями. В активном патогенном состоянии она имеет диаметр 0,2-0,4 мкм и длину от 6 до 14 мкм.

В организме человека размножается поперечным делением через каждые 30-33 часа.

Бледная трепонема является облигатным паразитом – микроорганизмом, живущим исключительно за счет организма хозяина и неспособным выживать и размножаться вне его.

Бледная трепонема относится к микроаэрофилам и растет в условиях пониженных концентраций кислорода (по сравнению с содержанием кислорода в обычном воздухе), трепонема не культивируется на простых питательных средах, а выращенные утрачивают свои патогенные свойства, но частично сохраняют антигенные.

Разработаны сложные среды, в которых болезнетворные трепонемы не размножаются, но сохраняют свою жизнеспособность в течение 18-21 дней.

Обычно T. pallidum культивируется путём заражения кроликов. Проявления сифилиса, наиболее сопоставимые у людей и у кроликов с экспериментальным сифилисом, получают при заражении кроликов в яичко патогенными бледными трепонемами (сифилитический орхит).

До настоящего времени не разработано эффективной технологии поддержания жизнедеятельности патогенных бледных трепонем в лабораторных условиях.

Трепонема способна размножаться в узком температурном диапазоне – около 37 °C. В окружающей среде бледная трепонема слабоустойчива, при 55 °C гибнет в течение 15 мин, чувствительна к высыханию, свету, солям ртути, висмуту, мышьяку, пенициллину. При 60°C она гибнет через 10-15 минут, а при кипячении (при 100°C) гибнет мгновенно.

При комнатной температуре во влажной среде трепонемы сохраняют подвижность до 12 часов. Кроме того, возбудитель сифилиса довольно чувствителен к большинству антисептических средств. К низким температурам

бледные трепонемы устойчивы. Бледная трепонема является грамотрицательной бактерией.

Строение T. pallidum во многом похоже на строение других спирохет. Проведенные с помощью электронной микроскопии исследования морфологии бледной трепонемы показали, что центральной структурой клетки T. pallidum является спирально извитой протоплазматический цилиндр, который снаружи окружен цитоплазматической мембраной и плотно прилегающей к нему тонкой клеточной стенкой, основу которой составляет пептидогликан [9].

Кроме этого, бледная трепонема имеет осевые фибриллы, которые плотно обвиваются вокруг протоплазматического цилиндра. Полагают, что именно они обеспечивают подвижность трепонем, хотя полная функциональность фибрилл не описана в достаточной степени.

Пептидогликан, также известный как муреин, является сложным полимером. Он поддерживает структурную целостность цитоплазматической мембраны и стабилизирует фибриллярный двигательный комплекс. Этот полимер достаточно эластичный, чтобы не мешать сгибательным движениям трепонем.

Бактерия имеет наружную (внешнюю) мембрану. Наружная мембрана охватывает протоплазматический цилиндр и фибриллы.

Аксиальные (осевые) фибриллы располагаются в периплазматическом пространстве, между клеточной стенкой и наружной мембраной.

Каждая фибрилла одним концом прикреплена вблизи конца клетки, а другой ее конец свободен. По своим свойствам аксиальные фибриллы напоминают жгутики бактерий. Отличие заключается в том, что аксиальные фибриллы трепонем – внутриклеточные структуры и поэтому называются эндофлагеллами, т.е. внутренними жгутиками.

Внутри протоплазматического цилиндра также содержатся другие нитевидные структуры, функция которых до сих пор не ясна – цитоплазматические фибриллы, направленные параллельно периплазматическим эндофлагеллам (аксиальным фибриллам).

На концах трепонем наблюдаются структуры конической формы, расположенные в периплазматическом пространстве. По всей видимости, эти уникальные структуры состоят из липопротеинов, упорядоченных в виде спиральной решетки, примыкающей к наружной мембране.

Так как бледная трепонема весьма важна с медицинской точки зрения, и не поддается культивированию на искусственных средах, то она стала одним из первых микроорганизмов, чей геном расшифровали исследователи. Для секвенирования был выбран штамм Nichols, выделенный в США еще в 1912 году.

Геном микроорганизма представлен кольцевой двуцепочечной молекулой ДНК размером 1 138 006 пар оснований. ДНК содержит 1041 предсказанную кодирующую последовательность. Впоследствии были полностью секвенированы еще несколько штаммов T. pallidum. Ученые выяснили, что геномы штаммов отличаются, хотя и не очень значительно.

У микроорганизма идентифицировано 42 семейства генов, ответственных за основные жизнеобеспечивающие функции: механизмы репликации ДНК, транскрипции, трансляции, энергетический метаболизм, процессы клеточного деления и секреции белков [2].

Наличие небольшого генома с лимитированием процессов биосинтеза объясняет некоторые свойства этой бактерии. Помимо своего небольшого размера, геном бледной трепонемы имеет еще и другие своеобразные черты в виде повторяющихся генов или генов с внутренними повторами.

После расшифровки генома трепонем было выяснено, что 55% генома бледной трепонемы — это гены с предсказанной биологической ролью, 28% - ранее неизвестные гены и 17% генов не уникальны для T. pallidum, т.е. соответствуют белкам других видов бактерий.

Важную роль в жизнедеятельности возбудителя сифилиса играет транспорт необходимых питательных веществ из окружающей среды. Этим объясняется присутствие широкого спектра транспортных белков с большим выбором субстратных специфичностей, кодируемых 5,7 % генома.

Транспортные белки – это переносчики, связывающиеся с соответствующими субстратами внешней среды и транспортирующие их от наружной мембраны к цитоплазматической.

Как высокоспециализированный патоген, T. pallidum не имеет в своем геноме генов, отвечающих за синтез ферментов, расщепляющих жирные кислоты, она использует сахара, содержащиеся в жидких средах организма хозяина.

В качестве источников энергии микроорганизм использует глюкозу, галактозу, мальтозу и глицерин.

Одной из важнейших функций Treponema pallidum является движение, что обусловливает ее высокую инвазивность и возможность распространяться по жидкостям организма: внутрисуставной, глазной, экстрацеллюлярном матриксе и в коже. Двигательная активность обеспечивается 36 генами, кодирующими белки жгутиковых структур.

Антигенные свойства

- Белковые антигены – высокая иммуногенность, быстрая индукция антител
- Полисахаридные антигены – низкая иммуногенность
- Липидные антигены – сходны с компонентами мембран клеток организма человека (данное явление используется в реакции Вассермана – постановка реакции с двумя антигенами: кардиолипидным (неспецифическим) и собственно антигеном трепанемы).

Эпидемиология. Источник – человек

Пути заражения:

1. Контактно- половой
2. контактно-бытовой (редко)
3. Трансплацентарный (врожденный сифилис)

Патогенность

1. Выраженная антифагоцитарная активность
2. ЛПС - оказывает повреждающее действие на ткани

3. Способность образовывать цисты и L-формы в пораженных тканях (что способствует «уходу» от защитных механизмов организма)

Патогенез и периоды сифилиса

1. Инкубационный период – в среднем 21 день

2. Первичный сифилис – развивается спустя 10-90 суток после заражения, образуется твердый шанкр (язва) во входных воротах (слизистых половых органов) в начале вырабатывается в крови человека антитела класса ig M.

3. Вторичный сифилис – через 4-6 недель: трепонемы попадают в кровь и распространяются по всему организму – возникает сыпь, по мере развития болезни начинает преобладать антитела класса ig G, они могут сохранятся даже после клинического излечения больного.

4. Третичный сифилис (висцеральный сифилис) – развивается через 2-3 года без лечения вторичного сифилиса: во всех органах и тканях образуются гранулемы (воспалительные узелки), происходит деструкция хрящевой ткани – «провалившийся нос»

5. Нейросифилис (четвертичный) – развивается через 10-15 лет без лечения третичного сифилиса; проявляется поражением центральной и периферической нервной системы

Врожденный сифилис

- Здоровье ребенка зависит от сроков заражения матери, так как заражение в ранние сроки беременности приводит к гибели плода
- Заражение в более поздние сроки на фоне лечения беременной может привести к благоприятному исходу
- Врожденный сифилис – поражение всех органов и систем (генерализованный процесс)
- Врожденный сифилис характеризуется специфическими симптомами – триадой Гатчинсона: паренхиматозный кератит (воспаление роговицы глаза), «бочкообразные зубы», глухота; возможна деформация голеней («саблевидные голени»)

- От степени поражения зависит продолжительность жизни новорожденного

Иммунитет при сифилисе

1. Нестерильный
2. Формы иммунитета: клеточный (ГЗТ) и гуморальный
3. Основной защитный механизм – фагоцитоз
4. Антитела появляются через 3-4 недели после заражения

Принципы лабораторной диагностики

1. Микроскопический метод: микроскопия отделяемого язвы или элементов сыпи: световая микроскопия (окраска по Романовскому); темнопольная; фазово-контрастная; серебрение (по Морозову).

2. Бактериологический метод: не применяется из-за трудностей культивирования возбудителя на искусственных питательных средах

3. Серологический метод: Микрореакция прицепитации с двумя антигенами (кардиолипидным и трепонемным); РПГА(реакция пассивной гем.аглютинации) ИФА(иммуно-ферментный анализ) обнаружение IgM и IgG, осадочные пробы (экспресс-диагностика) на стекле – концентрированный кардиолипидный антиген + сыворотка больного; при положительной реакции (образование осадка) проводится полное исследование сыворотки (РСК,РПГА, ИФА и тд.).

Иммунопрофилактика сифилиса не разработана.

1.2 Иммунные реакции при заражении сифилисом

Организм человека, заболевшего сифилисом, защищается от возбудителя заболевания с помощью механизмов иммунитета.

Проникновение, длительное сохранение в организме (персистенция) и размножение возбудителя заболевания в организме хозяина приводят к выраженным изменениям со стороны иммунной системы.

После попадания бледных трепонем в организм и при их дальнейшем размножении, в организме больного человека происходят иммунные сдвиги.

Механизм иммунного ответа при сифилисе исследован не полностью, однако имеются достаточно убедительные данные о том, что в этом процессе участвуют все звенья иммунной системы.

Активируются механизмы как врожденного неспецифического иммунитета, свойственного человеку как биологическому виду, так и адаптивного, антиген-опосредованного иммунного ответа, вызванного контактом с антигеном.

В иммунном ответе организма принимают участие как клеточные (макрофаги, Т-лимфоциты), так и гуморальные механизмы (синтез специфических иммуноглобулинов – антител).

Иммунную реакцию вызывают белки, входящие в состав структур бледной трепонемы; они являются чужеродными веществами для организма человека и относятся к антигенам.

Все антигены трепонемы способны стимулировать организм больного вырабатывать антитела соответствующих классов. Вследствие этого, в сыворотке крови больных сифилисом отмечается множественность антител: протеиновых, комплементсвязывающих, полисахаридных реагинов, иммобилизинов, агглютининов.

Классы вырабатываемых антител меняются на разных этапах течения сифилиса – в различных стадиях болезни преобладают то одни, то другие антитела, относящиеся к разным классам иммуноглобулинов.

Сила иммунного ответа и спектр антител, выявляемых на разных стадиях развития инфекции, зависит от особенностей организма у данного человека.

У больных вторичным и третичным сифилисом отмечаются признаки микробзависимой супрессии иммунитета.

Сифилис принадлежит к инфекциям, хроническое течение которых вступает в несоответствие с выраженным иммунным ответом на антигены возбудителя.

Иными словами, «иммунитет» (т.е. резистентность к инфекции) и «иммунные сдвиги» при сифилисе не совпадают, а иногда и противоречат друг другу.

Во многих случаях иммунологический ответ не предотвращает поэтапного развития инфекции. Организм хозяина неспособен уничтожить сифилитическую инфекцию, что приводит к дальнейшей эволюции патологического процесса. Болезнь, начавшись с местного процесса, распространяется на весь организм и продолжается много лет.

Клеточный и гуморальный иммунный ответ на внедрение бледной трепонемы в организм:

В иммунном ответе организма на заражение принимают участие клеточные и гуморальные механизмы иммунитета.

1. Клеточный иммунитет при заражении сифилисом

Клеточный иммунитет является одним из наиболее ранних ответов макроорганизма человека на внедрение бледной трепонемы и, в целом, играет значительную роль в формировании иммунной защиты и санации от сифилитической инфекции.

На клеточном уровне бледной трепонеме противодействуют высокоспециализированные клетки иммунной системы – макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты. Происходит изоляция и частичное уничтожение трепонем фагоцитами, в основном макрофагами. Фагоцитоз носит преимущественно незавершенный характер – при поглощении фагоцитом возбудитель не погибает, а остается в клетке, сохраняя свою структуру и способность к размножению. Более того, фагоцит оберегает от антител и воздействия антибиотиков бледную трепонему, которая становится недоступной для защитных сил организма.

Ранний сифилис характеризуется частичным угнетением клеточного иммунитета и развитием состояния иммуносупрессии, постепенно нарастающей активизацией гуморального иммунитета. Клеточное звено

страдает в первую очередь, так как Т-лимфоциты более чувствительны к воздействию бактерий T. pallidum.

У больных вторичным, латентным и третичным сифилисом формируется клеточный иммунитет, признаки которого выявляются в реакциях in vivo (кожные пробы) и in vitro (стимуляция Т-лимфоцитов трепонемными антигенами).

2. Гуморальный иммунитет при заражении сифилисе

Гуморальный иммунный ответ заключается в продукции широкого спектра противосифилитических антител. В структуре бледной трепонемы выявлено большое количество соединений, имеющих выраженные антигенные свойства для иммунной системы человека. На начальных этапах развития сифилиса происходит более выраженный синтез антител к антигенам, имеющим высокое содержание в клетке T. pallidum и локализующимся в структуре мембран наружной клеточной стенки или протоплазматического комплекса.

3. Уклонение бледных трепонем от иммунного ответа

Клеточное и гуморальное звенья иммунитета не в состоянии обеспечить полное уничтожение и элиминацию бледных трепонем. Благодаря своему необычному молекулярному строению, T. pallidum обладает замечательной способностью уклоняться от защитной реакции макроорганизма [12].

В геноме T. pallidum существует нескольких повторяющихся участков, отвечающих за синтез белков, определяющих взаимодействие с иммунной системой организма. «Ускользание» бледной трепонемы от иммунной системы обусловлено вариабельностью этих поверхностных белков, структура которых определяется вариабельностью генов. Этот феномен способствует сохранению бледной трепонемы в организме, в том числе при скрытой инфекции.

Электронно-микроскопические исследования показали, что при сифилисе преобладает незавершенный фагоцитоз трепонем (захват и поглощение трепонем лейкоцитами, макрофагами и другими клетками). При этом

трепонемы не погибают, а получают защиту от антибиотиков и антител, и могут даже размножаться в фагоцитирующей клетке.

В течение всего инкубационного периода, а также в конце первичного и в начале вторичного периодов сифилиса, возбудители активно размножаются и распространяются по всему организму.

Гуморальный иммунный ответ. Противосифилитические антитела.

Гуморальный иммунный ответ заключается в продукции широкого спектра антител, которые можно разделить на две группы. Противосифилитические антитела могут быть неспецифическими – их называют «реагины» (или антикардиолипиновые антитела) и специфическими (противотрепонемные антитела).

1. Неспецифические антитела при сифилисе

Неспецифические антитела при сифилисе – это антикардиолипиновые антитела, исторически получившие название «реагины». Они направлены против липидных антигенов бледной трепонемы и против аутоантигенов, появляющихся вследствие повреждения и разрушения клеток больного.

Реагиновые антитела у больного сифилисом – это иммуноглобулины класса IgG и IgM. Они являются комплексным ответом на высвобождение липоидных молекулярных фрагментов из поврежденных клеток хозяина, а также на появление липопротеиноподобных структур, сходных с кардиолипином, входящих в состав бактериальной клетки бледной трепонемы.

Липидные антигены составляют значительную часть бактериальной клетки T. pallidum. Помимо других антигенов, в клеточной стенке бледной трепонемы содержится фосфолипид кардиолипин; на его долю приходится около 30% сухого вещества клетки спирохеты. В организме человека, больного сифилисом, могут присутствовать липиды, имеющие сходное строение с липоидными структурами клеточной стенки бледной трепонемы. Это аутоантигены, образующиеся в результате разрушения органов и тканей, в основном липиды митохондриальных мембран [15].

Аутоантигены – это компоненты клеток и тканей собственного организма, которые распознаются при определённых условиях как частично чужеродные. Аутоантитела к кардиолипину – это антитела, направленные организмом против собственного кардиолипина.

Клетки человека, больного сифилисом выделяют в большом количестве липоидный и липопротеиноподобный материал, сходный с кардиолипином. Бледная трепонема приводит к поражению внутренних органов, в частности, к повреждению печени и сердца, освобождая некоторые фрагменты тканей. При интенсивном размножении спирохет в организме больного происходит распад тканей, в результате чего из поврежденных клеток высвобождаются липоидные молекулярные фрагменты.

Иммунная система пациента реагирует, вырабатывая реагиновые антитела на эти фрагменты. Продукты распада клеток – липоидные белки – поступают в кровяное русло. Эти белки являются чужеродными для организма человека, поэтому реакция организма проявляется в виде выработки неспецифических антител (иммуноглобулинов) класса IgM и IgG к липоидному и липопротеиноподобному материалу. Именно эти антитела исторически называются реагинами.

Следует иметь в виду, что реагины с помощью кардиолипиновых тестов могут обнаруживаться в организме людей, никогда не болевших сифилисом, т.к. их количество повышается при различных физиологических и патологических состояниях, не связанных с сифилисом, например у пациентов с аутоиммунными, воспалительными и гематологическими заболеваниями. Эти реагины могут быть причиной так называемых биологических ложноположительных серологических реакций на сифилис.

Антилипидные (неспецифические) антитела появляются в организме человека со стадии первичного сифилиса – примерно через 7-14 дней после образования твердого шанкра, через 4-5 недель после заражения.

Антитела против кардиолипина выявляют посредством нетрепонемных серологических тестов. При нетрепонемных методах анализа на сифилис не различают тип антител (IgG, IgM или др.), а определяют суммарный ответ [13].

2. Специфические антитела при сифилисе

Специфические антитрепонемные антитела направлены против бледной трепонемы. Плазматические клетки организма вырабатывают специфические антитела, направленные против соответствующих антигенов возбудителя заболевания.

На ранних этапах развития сифилиса, как бактериальной инфекции, у заболевшего человека осуществляется выработка специфических антител, относящихся преимущественно к иммуноглобулинам класса М (первичный иммунный ответ). Трепонемоспецифические Ig класса М у больных сифилисом могут регистрироваться даже в период инкубации. Позднее происходит переключение на синтез IgG (вторичный иммунный ответ).

Параметры иммунного ответа могут изменяться в результате проводимого лечения. Адекватное лечение раннего сифилиса приводит к быстрому снижению титров неспецифических антител и специфических IgM.

По мере развития патологического процесса постепенно включаются механизмы образования антител классов G и A. Ведущая роль в гуморальном ответе переходит к специфическим антителам IgG и IgA. При этом специфические IgG обычно сохраняются в сыворотке крови в течение длительного периода времени, а иногда и всю жизнь

Динамика образования специфических антител у больного при сифилисе

По данным современных исследований, гуморальный ответ при сифилисе происходит в соответствии с общими закономерностями для бактериальных инфекций. Вначале вырабатываются иммуноглобулины класса М против наиболее иммуногенных и специфичных антигенов возбудителя. Специфические антитела класса М способны выявляться в крови пациентов, инфицированных T. pallidum, на самых ранних этапах развития инфекции, уже через 1,5-2 недели после заражения, что клинически соответствует скрытому

инкубационному периоду заболевания. При первичном и вторичном сифилисе содержание указанных антител в крови больных быстро нарастает и сохраняется на высоком уровне; максимальное их содержание у больных сифилисом приходится на 6-9-ю неделю заболевания.

После успешного лечения антибактериальными препаратами специфические IgM у больных относительно быстро элиминируют из кровотока (через 3-12 месяцев).

При лечении раннего сифилиса IgM исчезают через 3-6 месяцев, позднего – через 1 год. Большое диагностическое значение приобретает выявление антитрепонемных антител IgM в крови новорожденных. Так как IgM не проходит через плаценту, выявление антитрепонемных IgM-антител у новорожденного указывает на врожденный сифилис. Точно так же IgM-антитела не проникают через гематоэнцефалический барьер, и их появление в спиномозговой жидкости говорит о нейросифилисе.

Многие лабораторные методики диагностики сифилиса основаны именно на выявлении трепонемоспецифических IgM. Например, иммуноферментный анализ (ИФА) на твердой фазе и линейный иммуноблоттинг (ИБ) на микропористых стрипах с использованием антивидовых конъюгатов на основе моноклональных антител к тяжелой мю-цепи в структуре IgM человека, а также реакция непрямой иммунофлюоресценции (РИФ) с исследованием 19S-фракции сыворотки крови, содержащей тяжелые IgM.

Раннее определение специфических IgM также может быть применено для своевременного выявления случаев раннего врождённого сифилиса (определение специфических IgM в крови новорожденных) или случаев реинфекции у пациентов, ранее перенесших сифилис [11].

Без лечения, по мере развития болезни и разрешения клинических проявлений вторичного периода, уровень специфических IgM в крови больных сифилисом постепенно понижается и начинает преобладать синтез IgG. Развитие иммунного ответа на антигенную стимуляцию в организме больного

сифилисом сопровождается постепенным переключением с синтеза антител класса М на продукцию более мелких молекул иммуноглобулинов класса G.

Специфические иммуноглобулины класса G в кровотоке больных сифилисом появляются более поздно, в конце 3-й или на 4-й неделе после заражения и, как правило, достигают более высоких титров, чем IgM. Уже на 6 неделе после инфицирования уровень IgG преобладает над уровнем IgM и может сохраняться в таком состоянии годы.

Содержание специфических IgG, постепенно увеличиваясь, достигает максимальной выраженности через 1-1,5 года, после чего несколько снижается, подвергаясь волнообразным колебаниям в зависимости от активности инфекционного процесса. Количество специфических IgG в циркулирующей крови после адекватно проведенного лечения снижается медленно. Антитела этого класса могут сохраняться даже после клинического излечения пациента в течение десятков лет или пожизненно.

Кроме перечисленных видов антител, в гуморальном иммунитете при сифилисе принимают участие иммуноглобулины класса А. Антитела IgA вырабатываются в сравнительно небольших количествах. Вопрос о синтезе IgE и IgD в настоящее время изучен недостаточно.

1.3 Адаптивные возможности организма при сифилисе

Известно, что течение и исход инфекции в значительной степени зависят от иммунологического состояния макроорганизма. Иммунологические сдвиги в организме при серорезистентности имеют важное значение не только для изучения патогенеза этого состояния, но и, в первую очередь, для разработки рациональных способов терапии пациентов с серорезистентностью при сифилисе.

Иммунитет при сифилисе инфекционный и существует до тех пор, пока в организме имеется возбудитель. Безуспешные попытки создать противосифилитическую вакцину обусловлены тем, что этот микроорганизм не культивируется на питательных средах [14].

Естественными барьерами, препятствующими проникновению возбудителя в организм человека, являются:

- неповрежденная кожа за счет ее целостности и присутствия жирных кислот и молочной кислоты – продуктов жизнедеятельности потовых и сальных желез, создающих низкий pH, губительный для микроорганизмов;
- слизь, выделяемая клетками половых путей, за счет вязкости создает препятствие проникновению микроорганизмов;
- бактерицидные компоненты организма – спермин и цинк мужской спермы, лизоцим (слюна, слезы), бактерицидные протеолитические ферменты;
- нормальная бактерицидная флора (например, палочки Додерлейна во влагалище), действующая по принципу конкуренции с микробом;
- фагоцитоз.

Иммунный ответ при сифилисе сопровождается продукцией широкого спектра антител, которые выявляются с помощью как неспецифического кардиолипинового или липоидного антигенов, так и специфического трепонемного антигена. Первичная реакция иммунной системы на инфекцию состоит в продукции специфических противотрепонемных антител класса Ig M, которые могут быть обнаружены в конце второй недели заболевания. Ig G к трепонемным антигенам начинают определяться позднее, приблизительно через 4 недели заболевания [15].

Параметры иммунного ответа могут меняться как в результате проводимого лечения, так и при наличии у пациентов ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция может влиять на иммунный ответ при первичном сифилисе, вызывая снижение титров антител или приводя к удлинению серонегативного периода, однако в большинстве случаев иммунные реакции оказываются в пределах нормы или усиливаются (Эглстоун С.И.).

Изучение иммунологии сифилиса выявило угнетение ряда факторов клеточного и гуморального иммунитета при различных формах сифилиса, что является важной предпосылкой для применения иммуностимуляторов при лечении данного заболевания.

Методы тестирования

Доказать полное отсутствие трепонем при наличии антител технически почти невозможно, т.к. практически все используемые непрямые методики основаны на антительном ответе.

Отрицательный результат прямых тестов не доказывает отсутствие бледной трепонемы в организме, вне зависимости от наличия специфических или реагиновых антител [8].

Результаты серологических реакций не могут иметь самостоятельного диагностического значения, они лишь позволяют в сочетании с клиникой правильно ориентироваться в постановке диагноза и верно оценить качество лечения у конкретного больного.

“Серологическое зеркало” – один из важнейших критериев излеченности у лиц, перенесших сифилис.

Дифференцировка видов серорезистентности основывается, как правило, на анамнестических и серологических данных. Установление серорезистентности базируется на результатах комплекса сероreакций (КСР, РИБТ и РИФ).

Оценка результатов сероreакций свидетельствует о том, что одним из наиболее ранних признаков первичного периода сифилиса является возникновение антител против бледной трепонемы, определяемое в РИФ, в то время как КСР остается еще негативным. В дальнейшем, через 6 недель после заражения, по мере развития сифилитической инфекции остальные реакции (КСР, РИБТ) постепенно становятся позитивными. Если при клинически выраженных формах активного сифилиса сероreакции позволяют подтвердить и уточнить диагноз, то при латентных формах они являются основным и нередко единственным критерием [6].

Динамика сероreакций в процессе лечения, проявляющаяся в снижении титра реагинов в КСР, и последующая негативация реакций, свидетельствуют о благоприятном результате лечения.

Скорость негативации РСК весьма вариабельна у разных больных. У большинства больных свежими формами сифилиса стандартные сероreакции становятся отрицательными в первые 4 – 6 мес после пенициллинотерапии: при первичном серопозитивном периоде сифилиса у 1/3 больных – через 2 – 3 мес, при свежем вторичном – через 7 – 8 мес, при вторичном рецидивном раннем латентном – через 10-12 мес и позже. РИФ и РИБТ негативируются значительно медленнее (через 3-4 года).

По окончании лечения больных поздними формами сифилиса (поздний скрытый, висцеральный, нейросифилис, поздний врожденный сифилис) КСР и особенно РИФ и РИБТ могут оставаться позитивными всю жизнь. В тех случаях, когда после полноценного лечения сохраняются позитивные реакции РИБТ при наступившей негативации КСР, по мнению некоторых авторов, имеет место так называемая следовая реакция или “серологический рубец”. Наличие инфекционного процесса отрицается.

Многочисленные наблюдения свидетельствуют о возможной задержке или наличии стойко положительных сероreакций даже у больных, энергично лечившихся по поводу ранних форм сифилиса (первичный серопозитивный, вторичный и латентный сифилис).

Причины формирования серорезистентности у пациентов.

Несмотря на многочисленные исследования серорезистентного сифилиса, причины и механизмы развития данного состояния остаются невыясненными. Единая теория развития серорезистентности отсутствует. До сих пор нет чёткого ответа на вопрос: почему у одних больных развивается серорезистентность, а у других – нет.

Современная серологическая диагностика сифилиса не раскрывает конкретную причину позитивности специфических и неспецифических серологических реакций при отсутствии клинических данных.

Причиной серорезистентности могут быть аутоиммунные процессы в организме. Например, серорезистентность может быть связана в том числе и с антифосфолипидным синдромом – развитием аутоиммунной реакции и

появлением антител к широко распространенным фосфолипидным детерминантам, присутствующим на мембранах тромбоцитов, клетках эндотелия, нервной ткани [5].

Феномен серорезистентности может быть связан со многими причинами:

1) начало лечения в поздних стадиях сифилиса.

2) неполноценное лечение (недостаточные суточные и курсовые дозы противосифилитических средств)

3) наличие сопутствующих инфекций и соматических заболеваний, персистенция хронической инфекции в организме – туберкулез, лепра, малярия, лептоспироз

4) хроническая алкогольная интоксикация

5) употребление наркотиков

6) «фоновая» иммунодепрессия – нарушение иммунитета под влиянием внешних или генетических факторов, а также при ВИЧ-инфекции

7) Возможно, состояние серорезистентности при сифилисе обусловлено генетической предрасположенностью, так как у данных пациентов выявлено повышение частоты антигенов HLA B8, DR3, B18.

8) Острые и хронические гепатиты различной этиологии, сопровождаемые, как правило, цитолитическим синдромом, протекающие с нарушением глобулинового и липидного обмена.

Кроме того, развитию серорезистентности при сифилисе благоприятствуют следующие условия:

1. наличие сопутствующей микрофлоры, вырабатывающей пенициллиназу, нейтрализующую введенный в организм пенициллин

2. трансформация бледных трепонем в L-формы, цисты, трудно поддающиеся действию пенициллина;

3. нахождение трепонем в полимембранных фагосомах клеток организма, недоступных для антибиотика;

4. общее нарушение обмена веществ (изменения глобулинового и липидного обмена

5. наличие трепонем в инкапсулированных очагах;

6. снижение чувствительности бледной трепонемы к антибиотикам

Н.М. Овчинников и соавт. полагают, что серорезистентности благоприятствуют следующие условия: наличие сопутствующей флоры, вырабатывающей пенициллиназу, нейтрализующей введенный в организм пенициллин; переход бледных трепонем в L-формы, цисты, гранулы, трудно поддающиеся действию пенициллина; нахождение трепонем в полимембранных фагосомах клеток организма, недоступных для антибиотика; нарушение обмена веществ; наличие трепонем в инкапсулированных очагах.

Причина развития серорезистентности остается неизученной, однако доказано, что чем позже начато лечение, тем чаще развивается серорезистентность. У этих больных обнаружено повышение уровня INF, что отражает преобладание иммунорегуляции по Th-1 типу.

Замедленная негативация серологических реакций

В случае, если через год после полноценного лечения по поводу ранних стадий сифилиса негативация РСК или РМП не наступает, но отмечается снижение титра реагинов (не менее, чем в 4 раза) или снижение степени позитивности РСК от резко положительной до слабо положительной, данное состояние получило название замедленная негативация серологических реакций (ЗНСР).

Замедленная негативация сероreакций часто принимается за СР, т.к. временные рамки этого явления достаточно размыты. Разночтения отчасти вызваны и тем, что оценивается степень позитивности сероreакций (от + до 4+), т.е. сам способ оценки достаточно субъективный.

Считается, что причины возникновения ЗНСР те же, что и для СР – персистенция бледных трепанем в организме и иммунные нарушения.

1.4 Анализ адаптивных возможностей организма на примере исследования иммунологической реактивности при заражении сифилисом

Данный анализ проведен на основе работ таких исследователей, как П.Г. Богуш, Л.Б. Важбин, Ю.Ю. Чуксина, Е.Б. Редченко.

У пациентов с ранней сифилитической инфекцией были выявлены значительные нарушения состояния иммунологической реактивности:

- угнетение Т-клеточного и В-клеточного звена;
- снижение количества Т-хелперных и увеличение количества Т-киллерных лимфоцитов;
- снижение индекса иммунорегуляции;
- повышение уровня активированных лимфоидных элементов.

Было доказано, что изменения иммунологической реактивности у пациентов с различными формами заболевания разные.

В острой стадии заболевания не происходит значительного снижения уровня Т-популяции (CD3+) лимфоцитов (первичный сифилис кожи и слизистых), но увеличивается количество Т-киллерных и активированных Т-лимфоцитов (первичный и вторичный сифилис кожи и слизистых).

Пациенты со вторичным рецидивным сифилисом наблюдается значительное снижение числа как Т- и В-лимфоцитов.

Латентный сифилис характеризуется выраженными количественными нарушениями в системе Т-клеточного иммунитетами сниженным уровнем активированных Т-лимфоцитов.

Выраженность имеющихся нарушений иммунологической реактивности у больных усугубляется при длительном течении заболевания и отсутствии специфического лечения.

У пациентов с серорезистентностью абсолютное количество лейкоцитов повышено по сравнению с контролем во всей выборке и у мужчин, и женщин. Относительное и абсолютное содержание лимфоцитов в общей выборке среди женщин и мужчин также превышало норму.

Т-лимфоциты в относительном количестве в пределах нормы, в абсолютных числах превышают норму во всей группе у 48,3% больных (1543,8±85,3), у женщин у 54,5% (1642,3±110,4), у мужчин (1365,6±96,4).

Т-хелперы в процентном соотношении у всей выборки в 83,3% (53,8±1,12), у женщин у 88,6% (55,0±1,2) и у мужчин (50,4±2,4) превышали показатели контроля, и в абсолютном числе у 52,3% всей выборки (1245,9±76,2) и у мужчин (1070,0±84,7), и женщин (1339,1±99) были выше нормальных показателей.

Т-супрессоры в относительном количестве во всех группах ниже нормы, в абсолютных числах во всей выборке у 71,7%, и среди мужчин у 75,0%, и женщин у 70,4% были ниже нормы (298,5±23,5; 295,4±35,9; 303,9±29,3) ($P<0.01$).

За счет повышения Т-хелперов и снижения Т-супрессоров у 90,9% всей выборки был достоверно повышен. CD 56 в относительном количестве у 43,75% мужчин были снижены (7,8±1,5) и в абсолютном количестве во всех группах были снижены по сравнению с контролем.

В-лимфоциты CD22 в процентном содержании у больных с СР при сифилисе отмечались в пределах нормы, в абсолютных числах были повышены во всей выборке (355,7±47,8) и у женщин (385,6±62,8).

Уровень IgM немного превышал норму у 65,0% во всей выборке (1,5±0,1) и у 75,0% женщин (1,6±0,1).

Уровень IgG был незначительно снижен во всей выборке (12,4±0,5), у женщин и мужчин у 56,25%.

Уровень IgA был повышен у 56,7% во всей выборке (2,1±0,1) и среди 50,0% мужчин, и 59,0% женщин недостоверно.

Уровень IgE превышал норму у 25,0% мужчин (150,2±67,7). ЦИК были в пределах нормы.

Таким образом, у пациентов с серорезистентностью при сифилисе выявлены следующие изменения иммунного статуса: повышение Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов, снижение Т-супрессоров (достоверное в

абсолютных числах), снижение натуральных киллеров. В-лимфоциты были в пределах нормы, повышены уровни IgA и IgM, отмечено снижение уровня IgG.

Показатели фагоцитарного числа и индекса были снижены, НСТ-тест спонтанный был повышен, НСТ-тест индуцированный снижен.

При серорезистентном сифилисе иммунограмма имеет следующие особенности: повышение активности цитолитических Т-клеток и натуральных киллеров, что типично для хронического течения инфекции. В то же время отмечаются признаки декомпенсации иммунной защиты. Цитолитический потенциал NK уменьшен вследствие снижения содержания CD16+NK-клеток, обладающих самой высокой среди NK-клеток цитолитической активностью.

Количество моноцитов значительно превышает норму. Абсолютное и относительное содержание нейтрофилов в крови больных вторичным сифилисом также повышено, что, вероятно, является результатом компенсаторной реакции вследствие выраженного снижения функции этих клеток.

При изучении гуморального звена иммунитета были выявлены следующие особенности: увеличение содержания β-глобулинов и α-глобулинов, начиная со стадии вторичного сифилиса. На ранних стадиях инфекции достоверно увеличивается только количество IgM, позднее происходит также нарастание уровня и IgG. В то же время усиленный синтез иммуноглобулинов при ранних формах сифилиса сочетается со снижением гемолитической активности сыворотки.

При вторичном сифилисе кожи и слизистых гемолитическая активность комплемента имеет наименьшее значение. У больных с серорезистентным сифилисом отмечается высокий уровень лимфобласттрансформации, что позволяет судить о высоком гуморальном иммунном ответе.

Изменения уровней цитокинов у больных с серорезистентностью имеет разнонаправленный характер.

Исходно отмечается снижение концентрации IL-2, IL-10 и γ-IFN, некоторое повышение IL-lβ, IL-4, IL-6 и TNFα. Повышение уровня IL-4 у

больных с серорезистентностью при сифилисе может указывать на преобладание реакций гуморального иммунитета, которые в отличие от клеточно-опосредованных реакций приводят не к элиминации трепонем, а к длительной персиситенции возбудителя в макроорганизме.

На основании вышеизложенного можно сделать выводы, что с целью профилактики развития серорезистентности при сифилисе целесообразно сочетать специфическую антибактериальную терапию с иммуномодулирующими препаратами.

Ранее проводимые клинико-диагностические исследования с применением в комплексной терапии ранних форм сифилиса иммуномодуляторов показывают высокую эффективность данных схем лечения.

Использование параллельно с трепонемоцидными антибиотиками специфических и неспецифических стимуляторов иммунитета, таких как беталейкин, бестим, метилурацил, пирогенал приводит к ускорению регресса клинических проявлений сифилиса, снижению риска развития серорезистентности и практически полной негативации реакции Вассермана в течение 1,5 лет.

1.5 Лечение заболевания сифилис

В настоящее время считается, что сифилис полностью излечим, если лечение начато на ранней стадии заболевания; при поздно начатой терапии в большинстве случаев наблюдается клиническое выздоровление или стабилизация процесса. В пользу излечимости сифилиса свидетельствуют следующие факты: 1) длительное наблюдение за многочисленными больными сифилисом, закончившими полноценное лечение, у которых отсутствовали какие либо проявления сифилитической инфекции при самом тщательном обследовании внутренних органов, нервной системы, костей и суставов; 2) рождение здоровых детей от матерей, получивших лечение по поводу различных форм сифилиса; 3) регистрация большого количества случаев

повторного заражения (реинфекции) у людей, закончивших лечение сифилиса. В качестве основного средства лечения сифилиса используются различные препараты пенициллина. Применяются и зарубежные дюрантные препараты пенициллина - экстенциллин и ретарпен, а также их отечественный аналог - бициллин1. Это однокомпонентные препараты, представляют дибензилэтилендиаминовую соль пенициллина.

Глава 2. Организация и методика исследования

2.1 Организация исследования развития у больных на различных стадиях сифилиса

Для проведения исследования мною были изучены люди первичным, вторичным, третичным заболеванием сифилис в «Кожно-венерологическом диспансере» в количестве 10 человек

Чтобы оценить функциональность органов систем и определить адаптационные способности при различных стадиях сифилиса я использовала индекс ьных изменений (ИФИ). Для его определения взяты данные о пульса, давлении (систолическое), росте, массе тела. **Формула для вычисления ИФИ:**

= 0,011ЧП + 0,014 + 0,008ДАД + 0,014В + 0,009 – 0,009Р -0,27

где ЧП – пульса, уд/мин; САД – артериальное ав, мм рт.ст.; ДАД – диастолическое давление м рт.ст.; В – , лет; МТ – масса тела, кг; Р – , см; 0,27 – независимый коэф

Исследование основано анализа материалов, по путем исследования 10 на различных стадиях сифилиса находящихся на учете в кожно-венерологическом диспансере в возрасте 29 до 57 лет.

раторные исследования 10 больных включали клинические оценки крови.

ИФИ и методы после подсчитывались: на первичной,вторичной,третичной стадии сифилиса.

2.1.1 Методика измерения артериального давления (АД)

Артериальное давление измеряется прибора тонометра.

Алгоритм действий:

-попросили пациента разогнуть руку, подложили под локоть валик;

-наложили манжету на обнаженное пациента на 2-3 см выше сгиба;

-соединили манометр с манжеткой и проверили уровень стрелки на шкале, она должна соответствовать «0»;

-нащупали пульс, поставили фонендоскоп в локтевой сгиб;

-Закрывая вентиль на , накачали воздух;

-медленно выпускаем воздух откручивая вентиль на груше и выслушиваем

тоны и следим за показаниями шкалы;

-при появлении первых тонов, что соответствует систолическому АД и вторые тоны – диастолическому, данные записываем в виде дроби: САД/ДАД.

Нормативы ВОЗ в таблице 1» [10]

Таблица 1 – **уровни АД (ВОЗ.,1999 г.)**

	САД	**ДАД**
Оптимальное АД	**<120**	**<80**
АД	**<130**	**<85**
нормальное АД	**130-139**	
1 степень ГБ	**140-159**	
II степень ГБ	**160-179**	
III степень ГБ		**>110**

2.1.2 Методика измерения частоты пульса

- это толчкообразные колебания сосудов, движением ,выбрасываемой сердцем.

Алгоритм действий:

Частоту измеряем у большого пальца на артерии.

- Рука лежит свободно.

- захватываем рукой в области сустава.

- Руку на уровне сердца . При этом V - с локтевой стороны , а III и IV лучевой артерии. прижимать

артерию т.к. пульсовая может исчезнуть.

- удары считаем в 1 минуту или в течение 30 ,

тогда умножаем на 2.

Норма 60-80 уд/мин

2.1.3 Материал и методы исследования

Клинические исследования были в Кожно-Венерологическом диспансере в Клиника диагностической лаборатории

О анализе крови

Определение общего анализа- кровь брали из вены утром, натощак, до физических , диагностических и лечебных . Расшифровку анализа провели при помощи анализатора «ELITE 3»

2.1.4 СОЭ (норма взрослых: 10-15 мм/ч)

СОЭ (скорость оседания) - неспецифический индикатор болезни. Показатель используется для за течением болезни. эритроцитов прямопропорционально эритроцитов вязкости .

В лаборатории кожно-венерологического диспансера для определения СОЭ тся унифицированный метод Панченкова.

«Алгоритм: с кровью с постоянии разделяется на два (нижний - форменные , верхний -). При этом СОЭ, величина плазмы бывает в зависимости от изменений физико - свойств .

Реактив: 3,7 -5% раствор цитрата натрия ($C_6H_5O_7N_20$). При мутнении раствор не .

Специальное : аппарат Панченкова, из штатива и капилляров 1 (диаметр 2, длина 100 мм). Пробирки должны чистыми.

Ход определения: использованием химически капилляр промывают натрия. заполняют капилляр до метки **1/4** (до метки 75 или 25 мкл) и его в пробирку. Из мякоти (или) набирают полный крови (до метки 0 или 100) и переносят в пробирку . При этом соотношение крови и 4:1. Перемешивают содержимое и набирают до метки 0 крови и и устанавливают капилляр строго вертикально. час отмечают скорость эритроцитов по отстоявшегося слоя . Результат записывают в .

При снижении температуры (<20^{0}C), в проводится исследование, СОЭ , при повышении увеличивается.»

2.1.5 Определение количества лейкоцитов (норма у взрослых 4,0 – 9,0 х 109/л)

В лаборатории кожно-венерологического диспансера в качестве унифицированного метода лейкоцитов в крови принят один метод:

С гематологического анализатора ELITE 3.

2.1.6 Методы лабораторной диагностики при сифилисе



Рисунок 1 – Методы лабораторной диагностики

Главным лабораторным исследованием на сифилис в лаборатории кожно-венерологического диспансера в г.Набережные Челны является метод Иммуноферментного анализа, который проводится на полностью автоматическом анализаторе ELISUS DUO 2014 года выпуска который рассчитан на 240 образцов крови, и реакция микропрецепитации с помощью кардиолипинового антигена (ручной метод).

Показания: серодиагностика сифилиса (определение трепонемо-специфических антител при диагностике сифилиса в сыворотке/плазме крови.

Принцип метода состоит во взаимодействии антител больных сифилисом с антигенами бледной трепонемы, фиксированными на внутренней поверхности лунок полистиролового планшета для иммунологических исследований, и последующего выявления образовавшихся иммунных комплексов с помощью специфических конъюгатов в цветной реакции при добавлении соответствующих субстратно-хромогенных добавок)наиболее

часто применяют иммунодоминантные белки бледной трепонемы с молекулярной массой 15, 17 и 47кД

Ход исследования сыворотки/плазмы крови классический (непрямой) вариант ИФА: - в производственных условиях внутреннюю поверхность лунок иммунологического планшета сенсибилизируют антигенами T. pallidum; - при внесении в лунки испытуемых сывороток, содержащих специфические антитела, и инкубировании образуются иммунные комплексы, которые остаются связанными после отмывания буферным раствором (I фаза); - в лунки добавляют конъюгат (антитела к иммуноглобулинам человека, меченные ферментом – пероксидазой хрена) и инкубируют (II фаза); - после отмывания буфером образование сложных иммунных «сандвич-комплексов» определяют внесением в лунки субстратноиндикаторного раствора (перекиси водорода, расщепляемой ферментом конъюгата) с хромогеном (ТМБ, изменяющим цвет при взаимодействии с атомарным кислородом) (III фаза); - насыщенность цвета реакционной среды в лунке пропорциональна количеству антитрепонемных антител из исследуемого образца, включившихся в реакцию, что измеряется на спектрофотометре(stat-faks) результат измеряется в оптической плотности крови.[20]

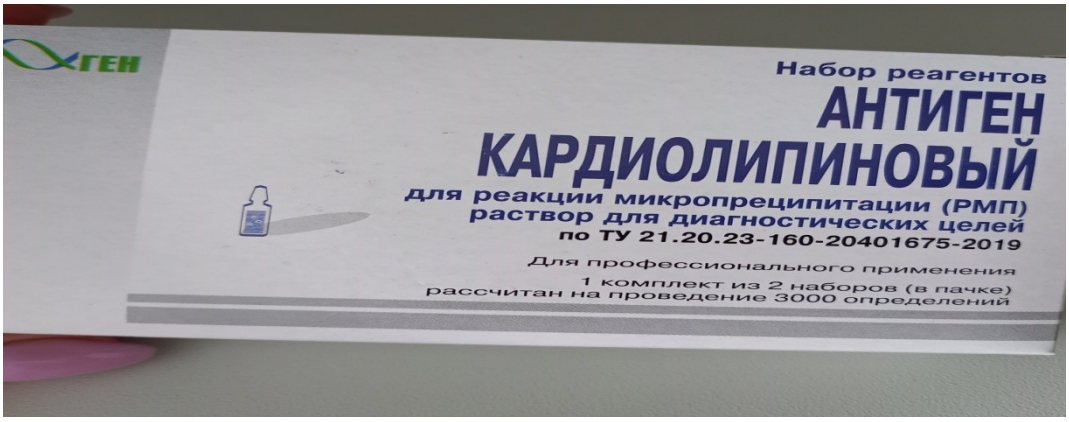


Рисунок 2 – Набор реагентов

Реакция микроприцепитации – диагностика сифилиса в плазме крови.

Принцип метода: При добавлении в лунки иммунологического макропланшета плазмы/сыворотки крови или ликвора больных сифилисом и рабочей эмульсии кардиолипинового антигена при их смешивании образуются

комплексы антиген-антитело, выпадающие в осадок в виде рыхлых хлопьев белого цвета, при одновременном просветлении р Постановке реакции предшествует этап приготовления ex tempore в лаборатории рабочей эмульсии КлАг из спиртового раствора КлАг (в ампулах по 1,0 мл) и концентрированного 70% раствора холина-хлорида (в ампулах по 5,0 мл). Диагностические свойства приготовленной эмульсии испытывают с контрольными материалами, содержащими (К+).

Ход исследования: в РМП Реакцию ставят в полистироловых прозрачных макропланшетах для иммунологических исследований (на 72 полусферические лунки) или в ячейках специальных пластиковых форм одноразового применения (на 40 лунок круглой формы с уплощенным дном)

В отдельные лунки планшетов вносят исследуемые образцы и контроли (К+ и К-), к ним добавляют рабочую суспензию КлАг в соотношении 3:1. Реакция происходит в течение 8 минут при постоянном перемешивании реакционной среды, что обеспечивается помещением планшета на горизонтальную платформу.[20]

Учет и интерпретация результатов исследования в РМП При отсутствии антител в исследуемых образах и в контроле внешний вид реакционной среды не меняется: она остается опалесцирующей, окрашенной в цвет сыворотки или плазмы крови – результат отрицательный. При наличии в исследуемом образце антител к кардиолипину, а также с контролем К+ в лунках при РМП происходит образование хлопьев рыхлого белого осадка при просветлении фона реакционной среды. Величина и количество образующихся частиц осадка – флоккулята (преципитата) является мерой количественной оценки содержания антител и может быть учтено в системе условных единиц – «плюсов» (от + до ++++). При получении максимального ответа «++++» дальнейшую количественную оценку содержания антител к кардиолипину проводят путем дополнительного исследования в РМП последовательных 2-кратных разведений соответствующего образца (проводят титрование антител). Результат исследования выдают в лечебную сеть в виде указания количества

плюсов, оцененных в реакции, титра антител и заключения по исследовании положительный результат.

Глава 3. Результаты исследования

3.1. Аналитический отчет по заболеваемости сифилисом на примере кожно-венерологического диспансера города Набережные Челны республики Татарстан.

На графике представлено семейное положение больных сифилисом 2021 год -16 женатых,11-холостых, 2022 год - 46 женатых,46-холостых (рис. 3).

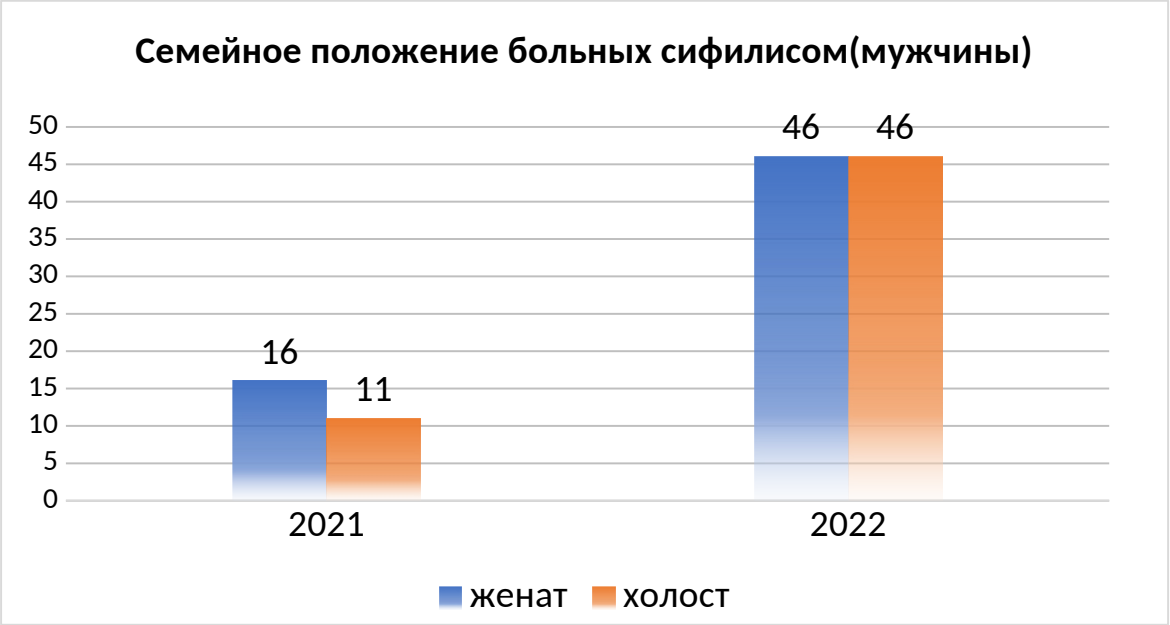


Рисунок 3 – Семейное положение больных сифилисом (мужчины)

На графике (рис. 4) представлено семейное положение больных сифилисом женщин 2021 год - 22 замужних,18-не замужних, 2022 год - 18 замужних,72 - не замужних.

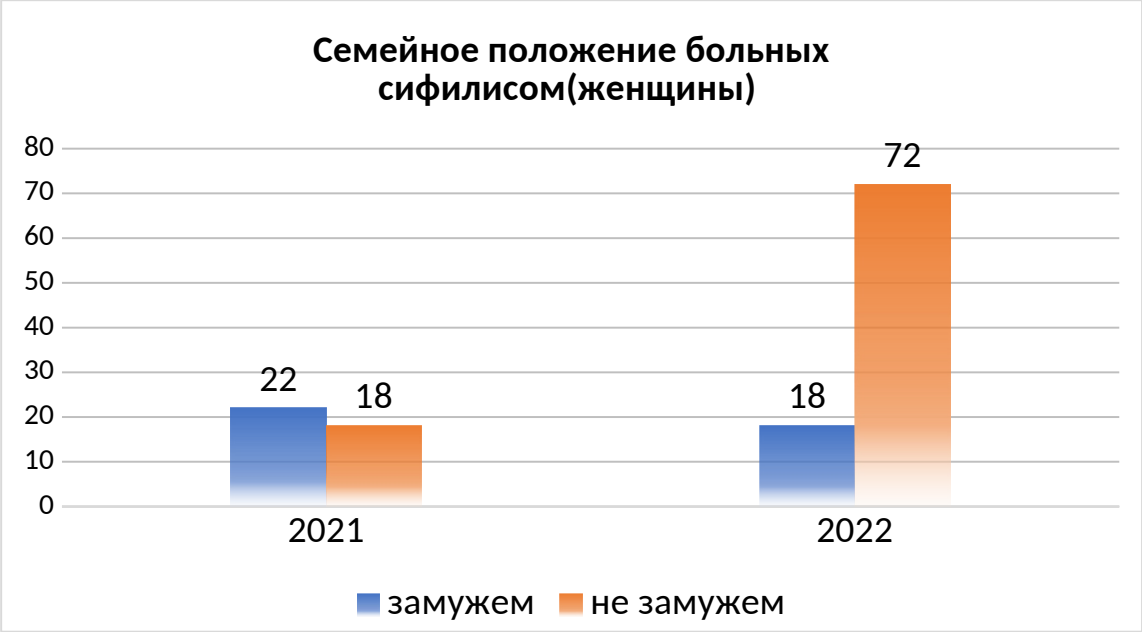


Рисунок 4 – Семейное положение больных сифилисом (женщины)

На рисунке 5 мы наблюдаем в каком возрасте больше людей болеют сифилисом за 2021 год. От 20 до 29 лет - 25%, от 30 до 39 - 30%, от 40 и старше - 40%.



Рисунок 5 – Распределение по возрастным группам больных сифилисом за 2021 год

На рисунке 6 мы наблюдаем в каком возрасте больше людей болеют сифилисом за 2022 год. От 18 до 19 - 4%, от 20 до 29 лет – 17 %, от 30 до 39- 16%, от 40 и старше - 63%.

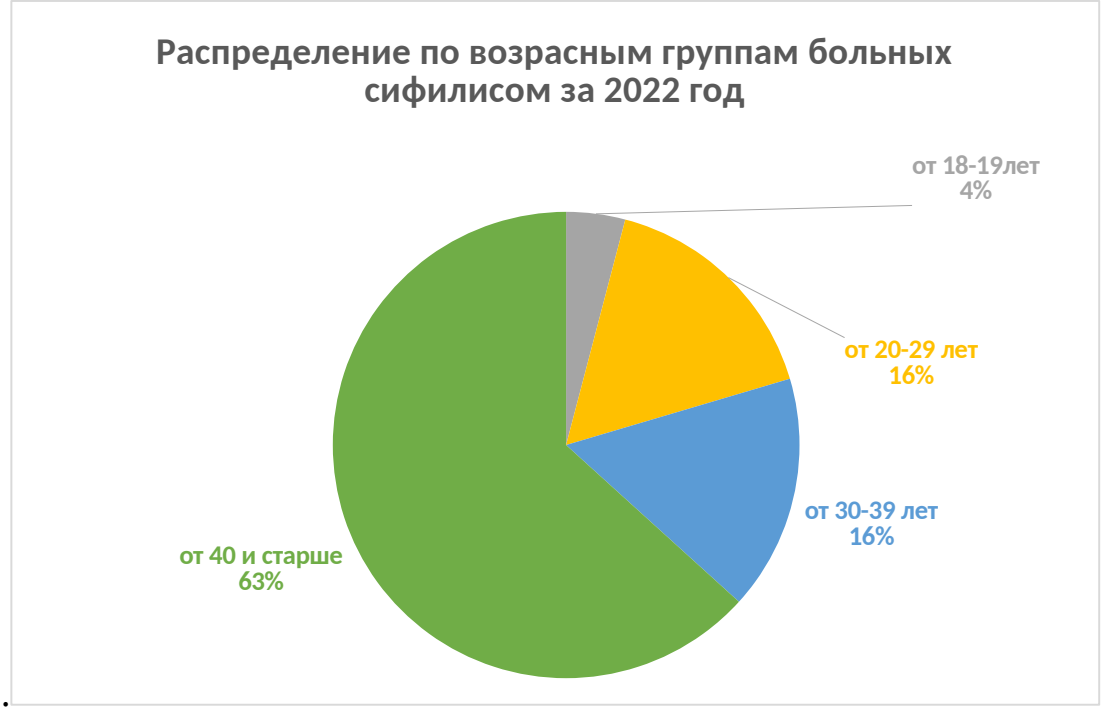


Рисунок 6 – Распределение по возрастным группам больных сифилисом за 2022 год

В таблице 2 представлены больные с ранним (первичным), вторичным, третичным сифилисом.

Таблица 2 – Число больных с вновь установленным диагнозом за **2021** год.

Наименование	Всего	0-1 год	2-14 лет	15-17 лет	18-29 лет	30-39 лет	40-и старше
Сифилис все формы:	**24**	0	0	0	5	4	15
Мужчины:	15	0	0	0	3	3	9
Женщины:	9	0	0	0	2	1	6
Ранний сифилис:	**8**	0	0	0	3	3	2
Мужчины:	6	0	0	0	2	3	1
Женщины:	2	0	0	0	1	0	1
Вторичный сифилис:	**3**	0	0	0	2	1	0
Мужчины:	3	0	0	0	2	1	0
Женщины:	0	0	0	0	0	0	0
Поздний сифилис	**4**	0	0	0	0	1	3

Мужчины:	1	0	0	0	0	0	1
Женщины:	3	0	0	0	0	1	2

В таблице 3 представлены больные с ранним(первичным), вторичным, третичным сифилисом.

Таблица 3 – Число больных с установленным диагнозом за **2022** год.

Наименование	Всего	0-1 год	2-14 лет	15-17 лет	18-29 лет	30-39 лет	40-и старше
Сифилис все формы:	**31**	0	0	0	4	5	9
Мужчины:	9	0	0	0	1	4	4
Женщины:	11	0	0	0	3	3	5
Ранний сифилис:	**9**	0	0	0	5	1	3
Мужчины:	4	0	0	0	2	1	1
Женщины:	4	0	0	0	2	0	2
Вторичный сифилис:	**15**	0	0	0	2	9	4
Мужчины:	9	0	0	0	5	2	4
Женщины:	6	0	0	0	1	2	1
Поздний сифилис	**7**	0	0	0	0	4	3
Мужчины:	4	0	0	0	0	2	2
Женщины:	3	0	0	0	0	1	2

Таблица 4 – Методы лабораторной диагностики, применяемые в лаборатории кожно-венерологического диспансера для постановки диагноза сифилис за **2021 и 2022 год**

2021 год	Микро-реакция прицепитации	Иммуноферментная реакция
	24	24

2022год	Микро-реакция прицепитации	Иммуноферментная реакция
	27	27

Таблица 5 – Число больных сифилисом, пролеченных по поводу серорезистентности (**стойкое положительная реакция**) **2021 год**

Наименование	Всего	пол	0-14 лет	15-17 лет	18-19 лет	20-29 лет	30-39 лет	40 и более
Всего в том числе пролечено:	12							

Мужчины:	3						2	1
Женщины:	3						1	2

Продолжение Таблицы 5

Наименование	Всего	пол	0-14 лет	15-17 лет	18-19 лет	20-29 лет	30-39 лет	40 и более
Первичный сифилис	2							
Мужчины:	0	0	0	0	0	0	1	0
Женщины:	0	0	0	0	0	0	1	0
Вторичный сифилис	5							
Мужчины:	4	0	0	0	0	1	2	1
Женщины:	3	0	0	0	0	1	1	1

Таблица 6 – Число больных сифилисом, пролеченных по поводу серорезистентности (**стойкое положительная реакция**) **2022 год**

Наименование	Всего	пол	0-14 лет	15-17 лет	18-19 лет	20-29 лет	30-39 лет	40 и более
Всего в том числе пролечено:								
Мужчины:	3						1	2
Женщины:	2						0	2
Первичный сифилис	7							
Мужчины:	0	0	0	0	0	2	1	1
Женщины:	0	0	0	0	0	2	1	0
Вторичный сифилис	5							
Мужчины:							2	1
Женщины:							1	1

На рисунке 7 представлены результаты Скорости Оседания Эритроцитов на различных стадиях сифилиса.

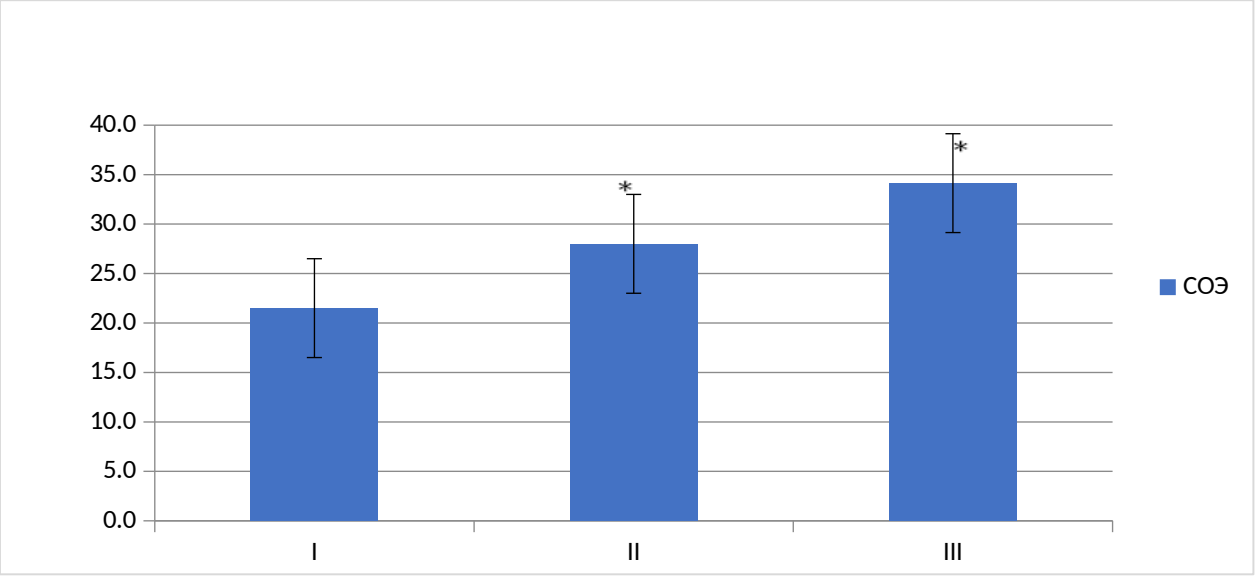


Рисунок 7 – Результаты Скорости Оседания Эритроцитов на различных стадиях сифилиса

В норме 10-15 мм/ч.Первичный сифилис-21,5±2,9 мм/ч. * - p=0,027

Вторичный сифилис-28,0±2,0 мм,ч, достоверность * - p=0,027

Третичный сифилис-34,1±1,4 мм/ч , достоверность * - p=0,04

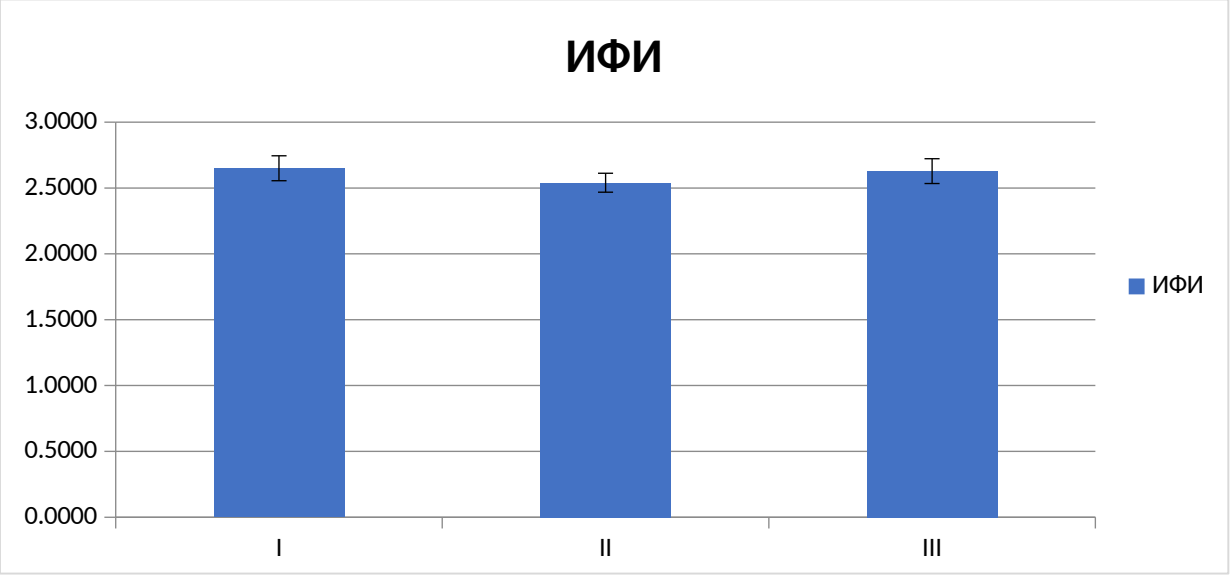


Рисунок 8 – Индекс функциональных изменений при сифилисе

Первичный сифилис-2,6±0,9 баллов.

Вторичный сифилис-2,5±0,7 баллов.

На рисунке 8 представлены возраста болеющих людей сифилисом.

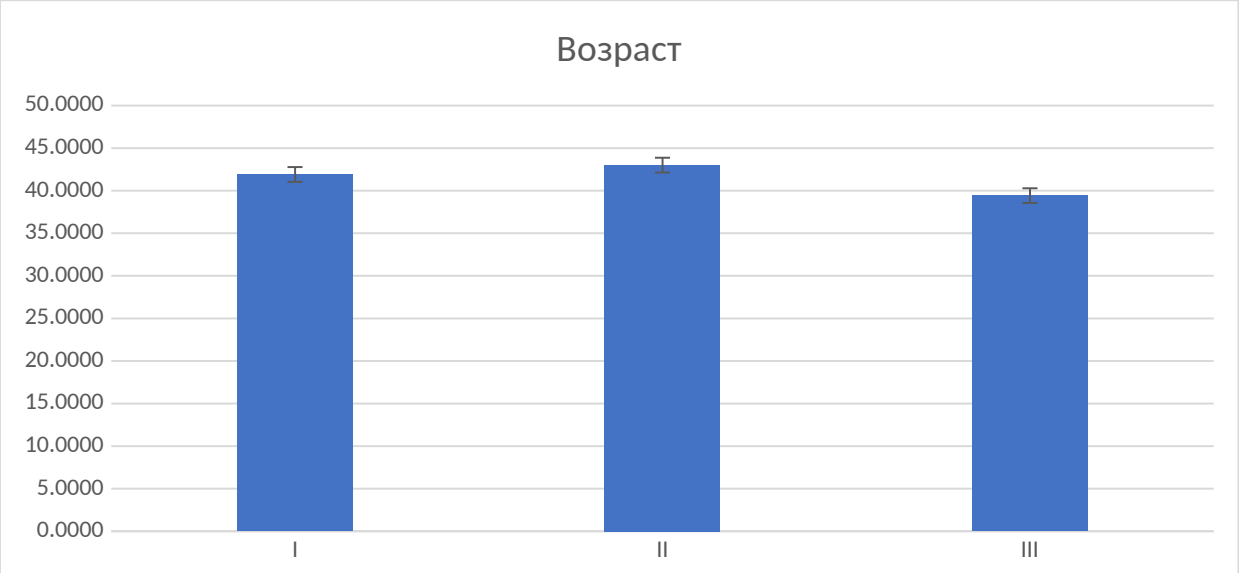


Рисунок 9 – Возраста болеющих людей сифилисом

Первичный сифилис-41±2,4 год, вторичный сифилис-43±2,4 год, третичный сифилис-39,4±3,7 лет.

На рисунке 10 представлено количество эритроцитов на разных стадиях сифилиса.

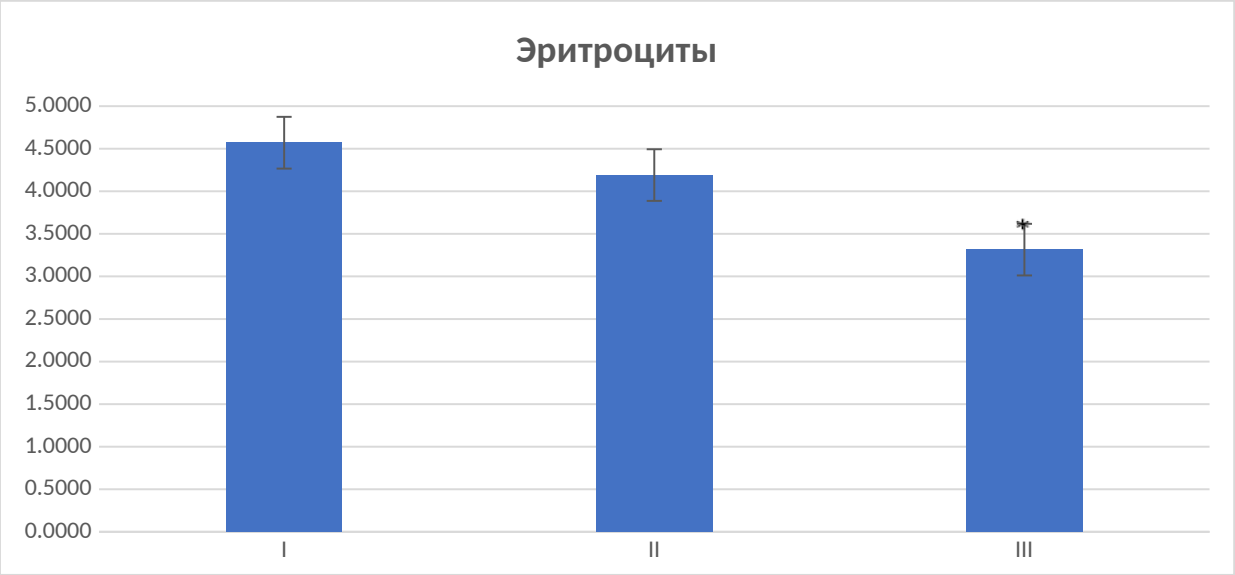


Рисунок 10 – Количество эритроцитов на разных стадиях сифилиса

В норме Эритроциты 3,7-4,7 **10^{12}/л.**

Первичный сифилис-4,5±0,1х **10^{12}/л,**достоверность p=0 0,19.

Вторичный сифилис-4,1±0,1х**10^{12}/л,**достоверность p=0 0,17

Третичный сифилис-3,3±0,2х**10^{12}/л,**достоверность p=0 0,17

На рисунке 11 представлены данные по изменению количества лейкоцитов.

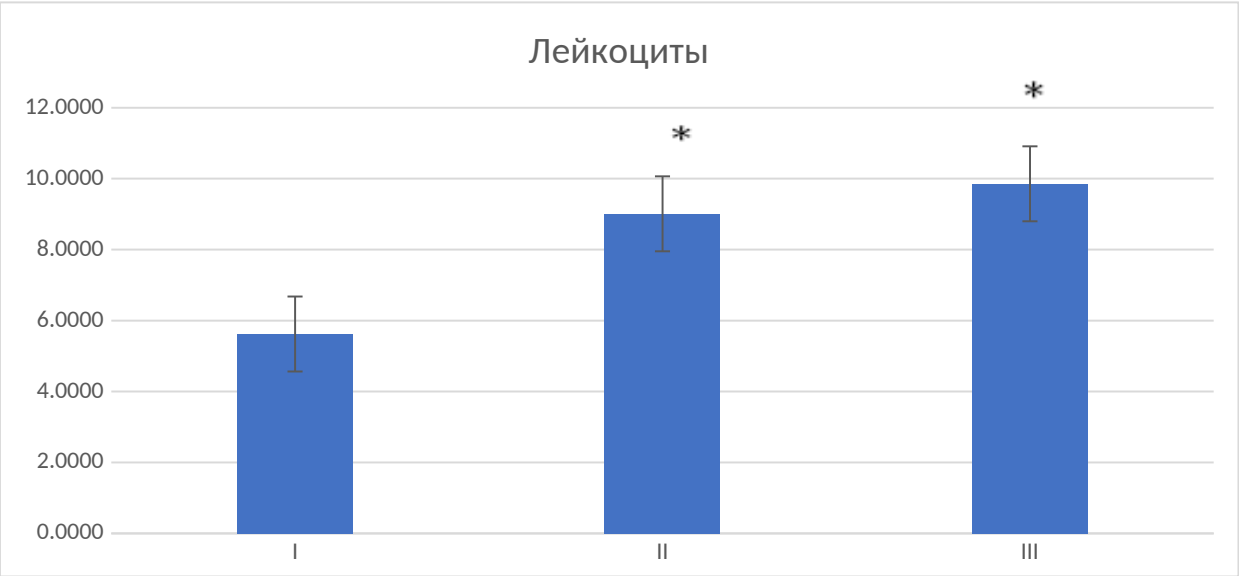


Рисунок 11 – Данные по изменению количества лейкоцитов

В норме Лейкоциты 4,0-9,0 х10 ^{9}/л.

На рисунке 12 мы можем наблюдать что Лейкоциты при первичном сифилисе остаются в норме 5,6±0,3х 109/л, при вторичном сифилисе-9,0±0,7х109/л, достоверность* - p=0,010, при третичном-9,8±1,2х109 достоверность* - p= 0,027.

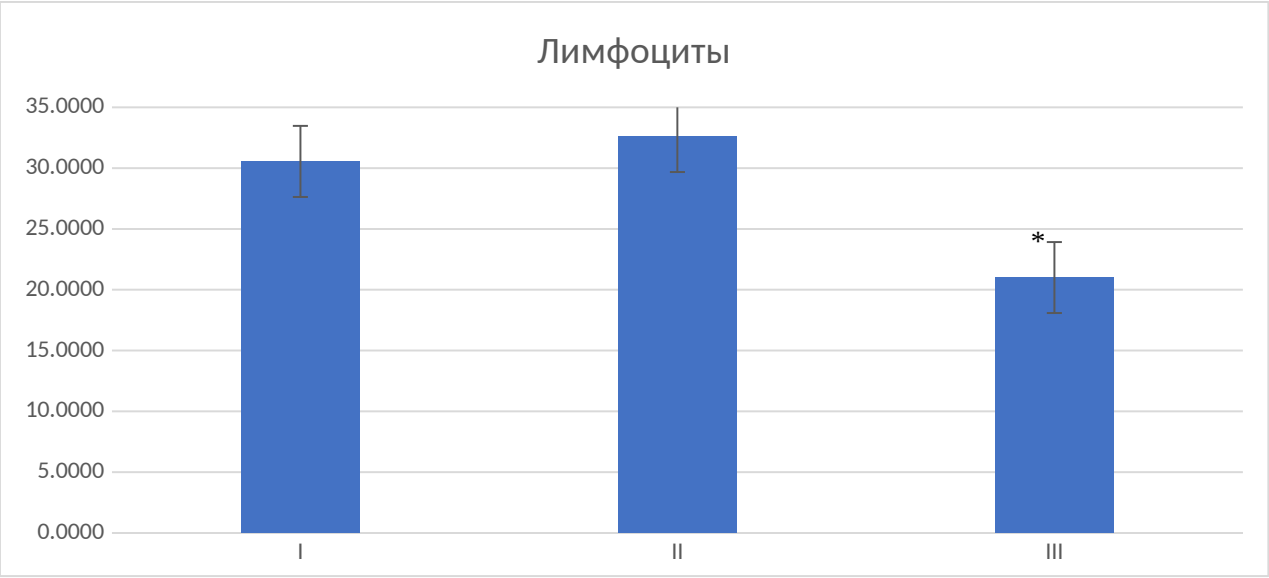


Рисунок 12 – В норме от 19 до 40 %

Первичный сифилис-30,5±1,0 %, вторичный-32,6±1,6%, третичный-21±1,4* - p=0,017.

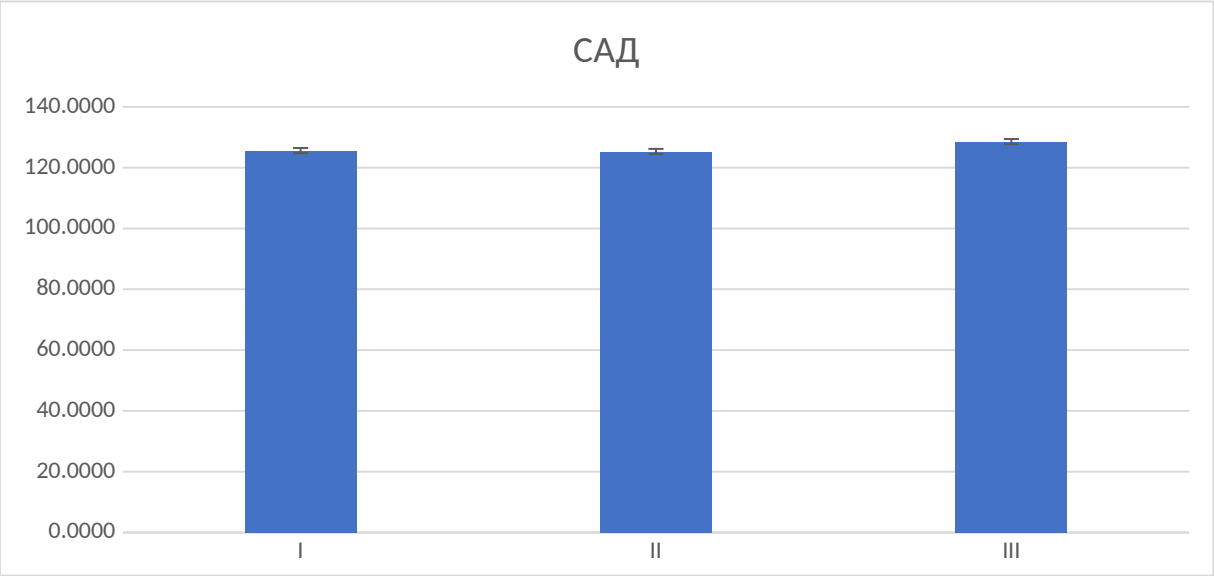


Рисунок 13 – Динамика Систолического артериальное давление

Первичный сифилис-125±1,6 мм.рт.ст, вторичный сифилис -125±1,4 мм.рт.ст, третичный сифилис-128±3,0 мм.рт.ст.

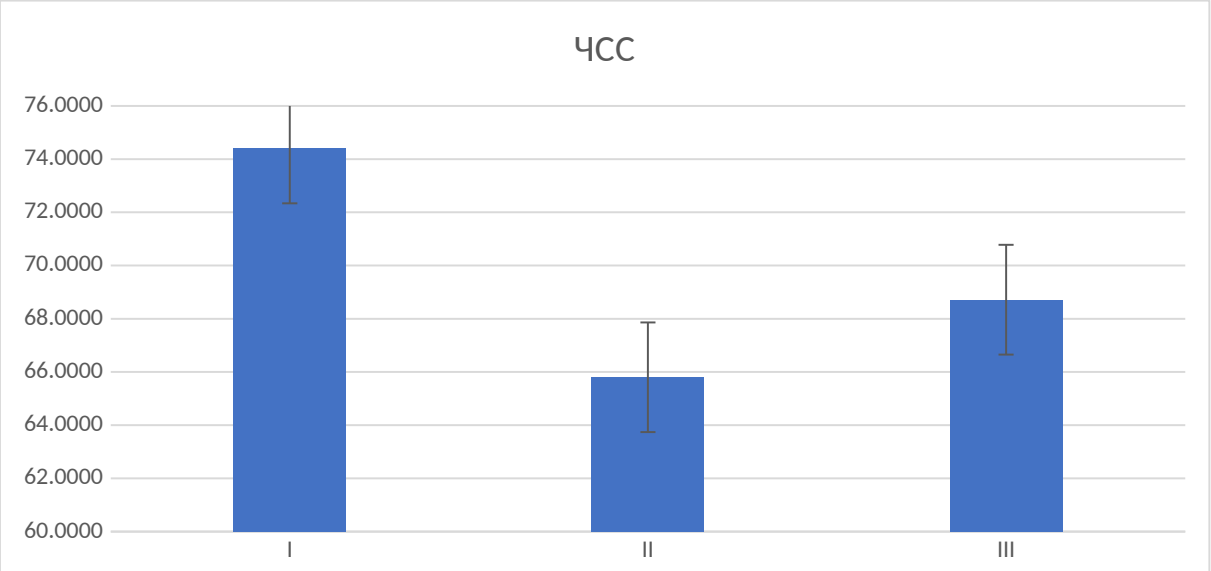


Рисунок 14 – Динамика частоты сердечных сокращений

Первичный сифилис-74±4,7 уд/мин, вторичный сифилис-65±2,5 уд/мин, третичный сифилис-68±4,4 уд/мин.

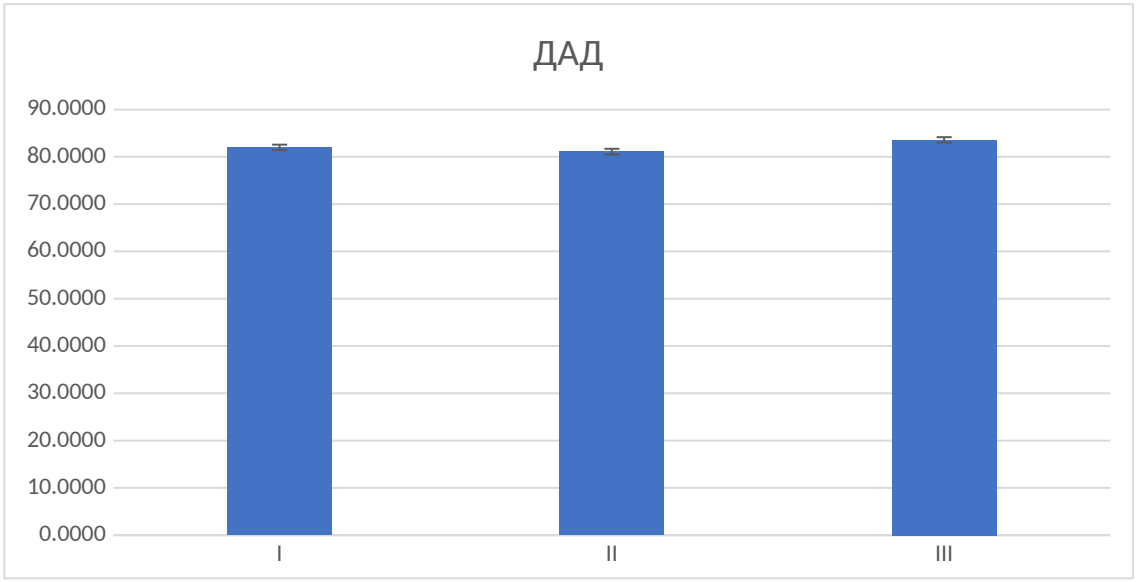


Рисунок 15 – Динамика диастолическое артериальное давление.

Первичный сифилис-82±0,9 мм.рт.ст, вторичный сифилис-81±0,4 мм.рт.ст, третичный сифилис-83±1,6 мм.рт.ст. Дад в пределах нормы.

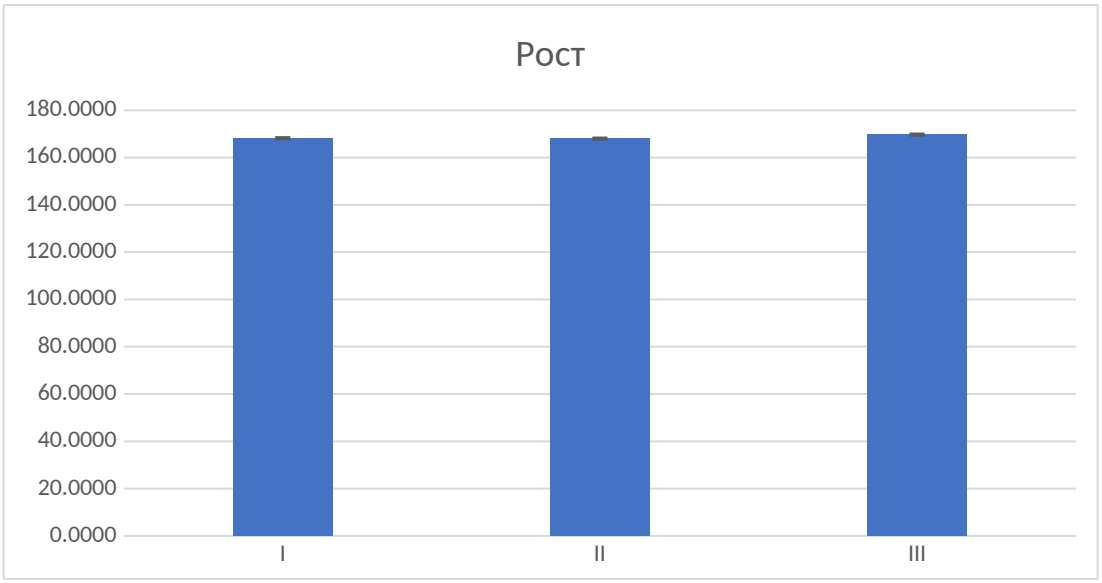


Рисунок 16 – Первичный сифилис 1,68±2,1 м, вторичный сифилис 1,68 ±2,6 м, третичный сифилис-1,69 ±3,4 м.

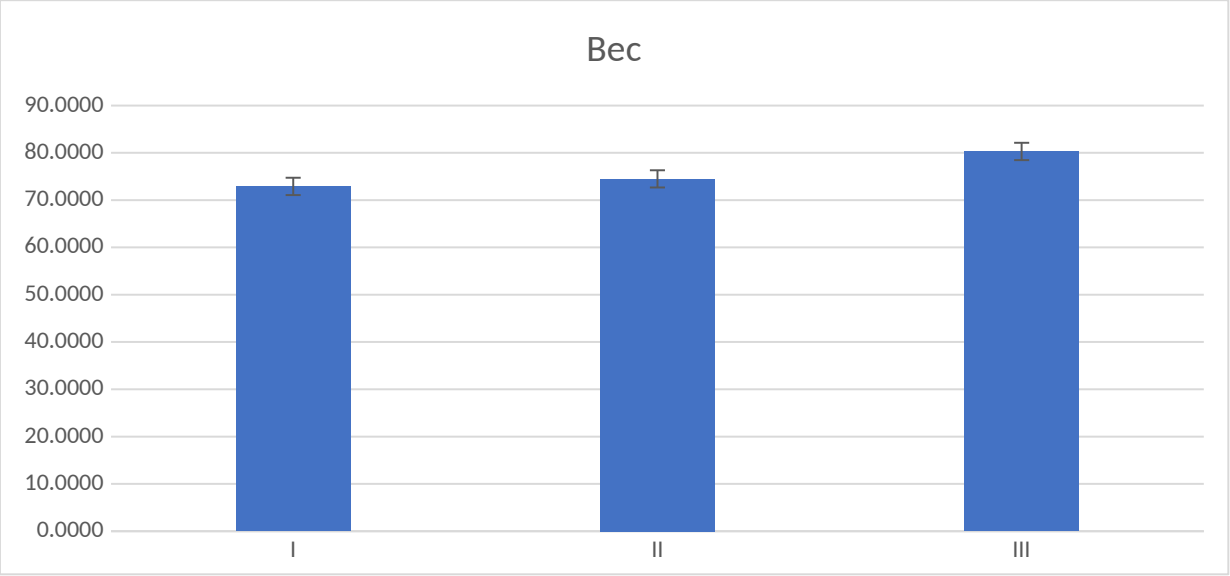


Рисунок 17 – Показатели веса

Первичный сифилис-72±2,4 кг, вторичный сифилис-74±2,1 кг, третичный сифилис-80±2,1 кг.

Таблица 7 – Концентрация иммуноглобулинов М и G в сыворотке крови больных сифилисом после заражения и через 3 недели (г/л)

ФИО	Возраст	Ig M (повышение)	Дата исследования	Ig M (понижение)	Дата повторного исследования	Ig G
Х. Р.А	48 лет	2,2 оп	08.06.2022	0,2 оп	30.06.2022	2,1 оп
Б. А.И	36 лет	2,5оп	14.01.2022	0,1 оп	02.02.2022	2,4оп
З. Н.Р	55 лет	2,0оп	3.03.2022	0,25 оп	17.03.2022	2,4оп
С. О.Р	31 год	2,1оп	4.05.2021	0,9 оп	20.05.2021	2,3оп
М.И. Г	42 года	2,8оп	18.09.2021	0,3 оп	09.10.2021	2,3оп
Г. Р.В	29 лет	2,2оп	1.09.2021	0,4 оп	14.09.2021	2,1оп



Рисунок 18 – Бледная Трепонема



Рисунок 19 – Женщина больная первичным сифилисом, твердый шанкр на языке

На рисунке 20 мы можем наблюдать сыпь на теле у человека больным вторичным сифилисом, женщине 32 года.

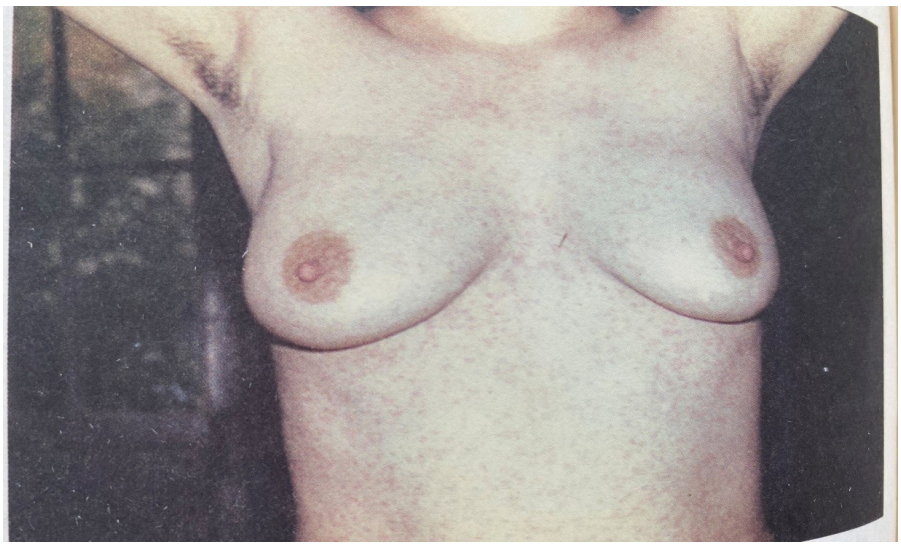


Рисунок 20 – Сыпь на теле у человека больным вторичным сифилисом

На рисунке 21 представлены язвы на теле человека при третичном сифилисе.



Рисунок 21 – Язвы на теле человека при третичном сифилисе

Глава 4. Обсуждение результатов

По аналитическому отчету на рисунке 3 и 4 мы можем рассмотреть, что холостые мужчины в 2021 больше предрасположены сифилису, а в 2022 холостые и люди, состоявшие браке болеют одинаково, т.е. приравниваются. В нашем городе стало очень много приезжих гасторбайтеров которые начали повышать статистику по сифилису, я считаю они чувствуют сексуальную свободу. https://spid.center/ru

На рисунке 5 в 2021 году люди в возрасте от 30 до 40 лет больны сифилисом, и они составляют 30%, граждане 40 лет -45%. Я считаю все эпидемии сифилиса, как правило, приходятся на время получения людьми той или иной свободы, как бы странно это не звучало. https://spid.center/ru/articles/4065/?zen

На рисунке 6 представлены данные о том, что сифилисом начали заболевать и совсем молодые люди от 18 лет, в процентном соотношении составляют 4 %, так же статистика показывает заболевших и в 20 лет 17%. Молодые люди – это особая группа населения, которая в силу возрастных особенностей ярко, а иногда болезненно ярко («и жить торопится, и чувствовать спешит») отражает как социальные процессы в обществе, так и определенные тенденции в его физическом здоровье. Прежде всего имеются в виду социально значимые заболевания, связанные с образом жизни и поведением, в данном случае – сифилис. Я думаю что нужно заниматься половом воспитанием родителям и вести занятия в школе ,необходимо разработать воспитательные и профилактические программы. https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2021/2/1199728492021021015

В таблице 2 нам представлены все формы сифилиса, первичный, вторичный, третичный, в каждой графе мы можем увидеть распределение по полу (муж, жен). Заболеваемость у мужчин выше чем у женщин.

В таблице 3 представлены результаты заболеваемости сифилисом за 2022, и они значительно отличаются от 2021 года, тем что заболеваемость выросла.

Первичный сифилис-9,4 женщин и 4 мужчин, Вторичный - 15 человек,9 мужчин и 6 женщин, поздний сифилис-7 человек,4 мужчин, и 3 женщины.

С каждым годом сифилис увеличивается, мужчины и женщины приравниваются.

В таблице 4 представлены методы, которые применяются в лаборатории кожно-венерологического диспансера, в 2021 году установили диагноз сифилис 24 пациента, в 2022 году было 27 человек с установленным диагнозом.

В таблице 5 представлены люди, которые смогли вылечится от серорезистентности (стойкая положительная реакция организма) за 2021 год

Первичный - 2 человека, от вторичного - 5.

В таблице 6 представлены данные людей, которые смогли вылечится от серорезистентности (стойкая положительная реакция организма) за 2022 год, от первичного 7 человек, вторичного-5

Серорезистентность – это определенное состояние организма, при котором сохраняется стойкая позитивная реакция при исследовании крови с кардиолипиновым антигеном, титры не снижаются в 4 раза и более в течение 1 года после окончания полноценного специфического лечения ранних стадий сифилиса (ранние стадии сифилиса – это когда заболевание длится менее двух лет). Вопрос о серорезистентности после проведенного лечения поздних форм сифилиса в настоящее время не ставится. Серорезистентность не является самостоятельной болезнью. Она отражает состояние взаимоотношений возбудителя и конкретного организма больного, она рассматривается как лабораторный признак неполной микробиологической санации, или как состояние, когда возбудитель остался в организме в неактивном состоянии без клинических проявлений после комплексного полноценного лечения раннего сифилиса. Я считаю такое происходит из за того что в 90-х годах прошлого века для лечения сифилиса использовали дюрантные препараты пенициллина, и короткая продолжительности лечения. В последние годы все чаще стали отмечаться неудачи в лечении больных сифилисом, приводящие к увеличению случаев серорезистентности, из недолеченности.

На рисунке 7 представлены результаты Скорости Оседания Эритроцитов на различных стадиях сифилиса.

В норме 10-15 мм/ч.Первичный сифилис-21,5±2,9 мм/ч. * - p=0,027

Вторичный сифилис-28,0±2,0 мм,ч, достоверность * - p=0,027

Третичный сифилис-34,1±1,4 мм/ч , достоверность * - p=0,04

Мы видим, что во всех стадиях происходит повышение СОЭ, это связано из за внедрения инфекции, механизм заключается в том что образующие воспалительные белки (фибриноген, с-реактивный белок) и иммуноглобулины к чужеродному, которые имеют положительный заряд это ослабевает силу взаимного отталкивая красных кровяных телец, что приводит к их агглютинации из за этого они оседают быстрее. [11]

На рисунке 8 приведены показатели индекс функциональных изменений на разных стадиях сифилиса.

Первичный сифилис-2,6±0,9 баллов.

Вторичный сифилис-2,5±0,7 баллов.

Третичный сифилис-2,6±0,9 баллов. Мы наблюдаем то, что в ифи изменения не выявлены, и во всех стадиях удовлетворительная адаптация, ифи при сифилисе не информативен.

На рисунке 9 представлены возраста болеющих людей сифилисом.

Первичный сифилис-41±2,4 год, вторичный сифилис-43±2,4 год, третичный сифилис-39,4±3,7 лет. По графику можно сделать вывод что по статистике в возрасте 40 лет сифилисом болеют чаще.

На Рисунке 10 представлены количество эритроцитов на разных стадиях сифилиса.

В норме Эритроциты 3,7-4,7 **10^{12}/л.**

Первичный сифилис-4,5±0,1х **10^{12}/л,** достоверность p=0 0,19.

Вторичный сифилис-4,1±0,1х**10^{12}/л,** достоверность p=0 0,17

Третичный сифилис-3,3±0,2х**10^{12}/л,** достоверность *p=0 0,17

Мы наблюдаем то, что при первичном и вторичном сифилисе эритроциты в норме, а при третичном понижены – это происходит из-за деструкции органов и тканей, происходит разрушение печени, и развивающего цирроза.[16]

На Рисунке 11 представлены данные по изменению количества лейкоцитов.

В норме Лейкоциты 4,0-9,0 х10^{9}/л.

На рисунке 5 мы можем наблюдать что Лейкоциты при первичном сифилисе остаются в норме 5,6±0,3х 10^{9}/л, при вторичном сифилисе-9,0±0,7х10^{9}/л, достоверность * - p= 0,010, при третичном - 9,8±1,2х10^{9} достоверность* - p=0,027. при вторичном сифилисе - лейкоциты увеличены, это происходит из-за повышения температуры тела, иммунная система ослабевает, появляется сыпь на слизистых, и боль в горле.[11]

На Рисунке 12 мы наблюдаем изменение количества лимфоцитов.

В норме от 19 до 40 %. Первичный сифилис-30,5±1,0 %, вторичный-32,6±1,6%, третичный-21±1,4* - p< 0,017. При внедрении возбудителя происходит незамедлительная ответная реакция организма за счет этого повышаются лимфоциты как мы видим на рисунке 15 при первичном и вторичном сифилисе, а при третичном наблюдаем снижение лимфоцитов из-за не благоприятного течения заболеваниях [16]

На рисунке 13 показана Динамика Систолического артериального давление Первичный сифилис-125±1,6 мм.рт.ст, вторичный сифилис-125±1,4 мм.рт.ст, третичный сифилис-128±3,0 мм.рт.ст. Потологических изменений в графике не наблюдаем.

На рисунке 14 представлена динамика частоты сердечных сокращений Первичный сифилис-74±4,7 уд/мин, вторичный сифилис-65±2,5 уд/мин, третичный сифилис - 68±4,4 уд/мин. По данным таблицы ЧСС не изменен, находится в пределах нормы.

На рисунке 15 показаны данные по динамике диастолического артериального давления. Первичный сифилис-82±0,9 мм.рт.ст, вторичный

сифилис-81±0,4 мм.рт.ст, третичный сифилис-83±1,6 мм.рт.ст. Дад в пределах нормы.

На Рисунке 16 представлен рост Первичный сифилис 1,68±2,1 м, вторичный сифилис 1,68 ±2,6 м, третичный сифилис-1,69 ±3,4 м, показатели не влияют на рост.

На Рисунке 17 мы видим показатели веса/Первичный сифилис-72±2,4 кг, вторичный сифилис-74±2,1 кг, третичный сифилис-80±2,1 кг. Сифилис на вес не влияет. https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_cardiology/syphilitic-mesaortitis

В таблице 7 представлена концентрация иммуноглобулинов М и G в сыворотке крови больных сифилисом после заражения и через 3 недели (г/л). Я исследовала 6 человек как реагирует их иммунная система на первичный и вторичный сифилис. Первичный-развивается спустя 10-90 суток (в среднем 21 сутки) после заражения. Вторичный-развивается спустя 2-6 месяцев после заражения. Возникновение противосифилитических антител при заболевании происходит в соответствии с общими закономерностями иммунного ответа: в начале вырабатываются антитела класса igM, через 2-3 недели происходит снижение IGM, по мере развития болезни начинает преобладать синтез igG. Антитела ig M появляется на 2-4 неделе после заражения и исчезают у нелеченных больных примерно через 18 месяцев. Антитела ig G появляется обычно на 4 неделе после заражения и достигают более высоких титров, чем igM. Они могут длительно сохранятся даже после клинического излечения больного.

Вывод

Проблема изучения здоровья, понимаемого в широком смысле, в настоящее время является весьма актуальной и перспективной. В рамках данной проблемы рассматриваются возможности адаптации организма к воздействиям различных факторов внешней среды.

Адаптационные возможности – это запас функциональных резервов, которые постоянно расходуются на поддержание равновесия между организмом и средой. В тот или иной период времени существует определенный положительный и отрицательный баланс функциональных ресурсов по отношению к их среднему уровню.

В настоящее время концепция гомеостаза играет важную роль при анализе активных жизненных процессов, протекающих на разных уровнях биологической системы.

Способность к уравновешиванию со средой, демонстрирующая адаптационные возможности, считается одной из важнейших особенностей живой системы.

Зная особенности иммунных реакций при различных клинических формах инфекций, улучшается диагностика, лечение сифилиса, появляется возможность разработки «иммунологических критериев» излеченности больных сифилисом, так как вопросы серологической резистентности после лечения сифилиса трактуются неоднозначно [18]

Список использованных источников

1. Приказ Минздрава РФ от 26.03.2001 № 87 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса» (вместе с методическими указаниями «Постановка отборочных и диагностических тестов на сифилис».
2. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 17.01.2007 № 43 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с ранним сифилисом (при оказании специализированной помощи)».
3. Augenbraun M. Treponemal specific tests for the serodiagnosis of syphilis / Augenbraun M., Rolfs R., Johnson R., Joesoe R., Pope V. // Sex. Transm. Dis. 1998. - V.25, n.10. - P.549-552.
4. Belisle J.T. Fatty acids of Treponema pallidum and Borrelia burgdorferi lipoproteins // J. Bacteriol. 1994. - V.176, №8. - P.2151-2157.
5. Radcliffe K.W. // Genitourin. Med. 1994. - V.70, n 2. - P.l 18-120.
6. Аствацатуров К.Р. Сифилис, его диагностика и лечение: руководство для врачей / К. Р. Аствацатуров. – М., 1971.
7. Барычева Л.Ю., Минасян М.М., Чеботарев В.В., Одинец А.В. Иммунофенотипирование клеток крови у пациентов с сероризестентным, ранним и поздним скрытым сифилисом // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – С.5.
8. Баткаева Н.В. Кафедра дерматовенерологии и клинической микологии с курсом лабораторной диагностики и лабораторной микологии РМАПО г. Москва, 2022. – С. 7.
9. Баткаева Н.В. Эпидемиологические особенности сифилитической инфекции в настоящее время// Практическая медицина. 5 (37) октябрь 2019 г.
10. Борисенко К.К. Заболевание передаваемые половым путем.- Москва: Издательство Геотар медицина, 1998. - С. 59-97.
11. Винокуров И.Н. Лечение больных сифилисом пенициллином и бициллином непрерывным методом / И. Н. Винокуров // Казанский медицинский журнал. – 1974. – № 1. – С. 46– 47.

12. Гульгинская М. Лабораторные методы клинического исследования.- Варшава, 1965. - С. 583-590.

13. Дмитриев Г.А., Фриго Н.В. Сифилис. Дифференциально-клинически-лабораторный диагноз. М.: Медкнига, 2007. С – 367.

14. Записки по кожным болезням и сифилису. - М.: Издательство Л. Д. Френкель, 2016**.** - 388 с

15. Кейд Рэдклив главный редактор проекта «Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний передаваемых половым путем». Перевод с английского под редакцией профессор В.П Адескевича. Москва, 2003. С. 50-71.

16. Кишкун А.А., Основатель лабораторий «Сити лаб» Ассоциация независимых клинико-диагностических лабораторий. С. 630-634.

17. Кочетов Д.П. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных сифилисом в процессе лечения и клинико-серологического контроля / Кочетов Д.П., Фриго Н.В. // Сб. науч. тр. Горьковского НИКВИ: Горький, 1972. Т. 31.- С.61-66.

18. Кошкин С.В. Клиническое проявление ранних форм сифилиса. Атлас / С.В. Кошкин, Т.В. Чермных. - М.: Кировская государственная медицинская академия, 2020. - 144 с.

19. Красносельских Т. В. Современные стандарты терапии сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций / Красносельских Т. В., Соколовский Е. В. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – №. 2. – С. 23-40.

20. Кубанов А.А., Воробьев Д.В., Обухов А.П., Образцова О.А., Дерябин Д.Г. Молекулярная эпидемиология Treponema pallidum в приграничном регионе Российской Федерации (Республика Тыва). Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2017; 35 (1): 26-30. DOI 10.18821/0208-0613-2017-35-1-26-30.

21. Кубанова А. А, Кубанов А. А., Фриго Н. В., Волков И. А., Ротанов С. В. Суворова А.А. Первый опыт молекулярного типирования и определения антибиотикорезистентности штаммов возбудителя сифилиса Treponema

pallidum в Российской Федерации // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – №3. – С. 34-4

22. Кубанова А. А. Динамика изменений интенсивных показателей заболеваемости инфекций, передаваемым половым путем, в оценке эпидемиологического процесса и состояния здоровья населения Российской Федерации за 2006–2016 годы / Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т.94. – №.1. – С. 27-37.

23. Кубанова А.А., Дерматовенерология. Клинические рекомендации. Классификация сифилиса, М.: Медицина, 2008. С – 289.

24. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации в 2010–2014 гг. Вестн. дерматол. 2017; (5): 15–23.

25. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Фриго Н.В., Волков И.А., Ротанов С.В., Суворова А.А. Первый опыт молекулярного типирования и определения антибиотикорезистентности штаммов возбудителя сифилиса Treponema pallidum в Российской Федерации. Вестн. дерматол. 2017; (3): 34–6.

26. Ломоносов, К. М. Иммунорегуляторные нарушения как причина серорезистентности и замедленной негативации серологических реакций при сифилисе (клинико-иммунологические аспекты) : автореф. дис. … д-ра мед. наук / К. М. Ломоносов – М., 2000. – С. 43.

27. Матыскина Н.В., Таранушенко Т.Е., Карачева Ю.В. Влияние сифилиса беременных на состояние здоровья новорожденных. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017; 20(3): 188-192. DOI: http://dx.doi. org/ doi:10.18821/1560-9588-2017-20-3-188-192

28. Михайлова С. В., Кузмичев Ю. Г., Красникова Л. И., Хрычева Т. В., Сабурцев С. А., Крылов В. Н., Ошевенский Л. В. Физиологические особенности адаптивных реакций организма

29. Овчинников Н.М. Лабораторная диагностика заболеваний, передающихся половым путем / Овчинников Н.М., Беднова В.Н., Делекторский В.В. М, Медицина, 1987. - 304 с.

30. Ожева Р.Ш. роль механизмов адаптации в сохранении здоровья населения // Современные наукоемкие технологии. – 2019. – № 9. – С. 128-129.

31. Покровский В.П, Поздеев «Медицинская микробиология» ГЭОТАР, главные редакторы ОКУД РАМН, Москва 1909 г-175-485.

32. Полухина О.Э. Некоторые особенности гуморального иммунитета у больных с различными формами сифилиса / Полухина О.Э., Разнатовский К.И., Аксенов О.А., Мурина Е.А. // Клин, дерматол. и венерол. 2004. - №2. - С.94-97.

33. Потекаев Н.Н., Ротанов С.В., Фриго Н.В., Дмитриев Г.А., Доля О.В., Китаева Н.В., Круглова Л.С., Марданлы С.Г. Л 12 Лабораторные методы диагностики сифилиса: пособие для врачей. – М.: Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Государственный гуманитарно-технический университет, 2020 – 88 с.

34. Похачевский А.Л., Михайлов В.М., Груздев А.А., Петровицкий А.А., Садков А.В., Колесов Н.В., Фомичев А.В., Ссорин С.С., Глушков С.А., Ханыкова С.В. Функциональное состояние и адаптационные резервы организма// 2017 вестник Новгородского Государственного Университета №35

35. Прохоренков В. И., Максимов А. С., Обухов А. П., Гимодеева Т. Е. Современные представления об иммунных изменениях при сифилисе// Сибирское медицинское обозрение. 2018. 4.

36. Рассказов Н.И. Применение иммуноферментного анализа для регистрации специфических Ig-M- антител у больных сифилисом / Рассказов Н.И., Ермолин Г.А., Чалов В.В. и др. // Вестн. дерматол. венерол. 1990. -№11. -С.12-16.

37. Рунина А.В., Старовойтова А.С., Дерябин Д.Г., Кубанов А.А. Рекомбинантный белок Tp0965 Treponema pallidum как перспективный антиген для совершенствования серологической диагностики сифилиса. Вестник РАМН. 2017. № 71(2). С. 109–113.

38. Сидоренко С.В., Соломка В.С., Кожушная О.С., Фриго Н.В. Методы типирования возбудителей инфекций, передаваемых половым путем. Вестн. дерматол. 2019. (3). С. 12–21.

39. Чернова Т. А. Трудности лабораторной диагностики сифилиса в современных условиях / Чернова Т.А., Гордева Г.В., Прокопьева А.Е. // Клин, дерматол. и венерол. 2006. - №3. - С. 15-16.

40. Чернова Т.А., Гордеева Г.В., Прокопьева А.Е. // Клиническая дерматология и венерология. 2008. №3. С. 15-16.

41. Чернухин В.А., Абдурашитов М.А., Томилов В.Н., Гончар Д.А., Дегтярев С.Х. Сравнительный рестрикционный анализ хромосомной ДНК крысы in vitro и in silico. Вестник биотехнологии и физико-химической биологии имени Ю.А. Овчинникова. 2017. 2 (3). С. 39–46.

42. Шулаева И.В. Состояние здоровья детей, рождённых от серопозитивных по сифилису матерей // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3.

43. http://elib.usma.ru/

44. http://elib.usma.ru/bitstream/usma/1039/1/UMK_2017_016.pdf возбудитель сифилиса

45. https://bestvenerolog.ru/medservices/sifilis/reaktsii-immunnoy-sistemy-pri-sifilise-protivosifiliticheskie-antitela.php Реакция иммунной системы при сифилисе

46. https://doctor-moskva.ru/

47. https://helix.ru/kb/item/07-056

48. https://snipchi.ru/updoc/2020/Доп%20образование/5_33_TAR.pdf

49. https://vrachnauchebe.ru/wp-content/uploads/2019/01/Raznatovskii-_Rannii-period-sifilisa.pdf

50. https://www.mediasphera.ru/