

DOI 10.26886/2523-6946.1(1)2017.6

UDC 616.972

**"BUBO FOLLOWS CHANCROID, LIKE A SHADOW ...?"
(PROBLEM ASPECTS OF SYPHILIS)**

M. N. Lebedyuk, PhD, MD, DSc, Professor

N. Ye. Okhtishkin, PhD, MD, Associate Professor

S. V. Goncharov, PhD, MD, Associate Professor

S. S. Korkhov, PhD, MD, Associate Professor

I. V. Ashanina, PhD, MD, Associate Professor

Odessa National Medical University, Ukraine, Odessa

The subject matter of this research is the pathogenetic aspects of the development of regional scleradenitis in syphilis. Aim of the work is to determine the importance of etiological and intercellular relation factors in the development of regional scleradenitis in syphilis. The significance of the influence of treponema pallidum and the reaction of antigen-presenting cells on skin damage in the mechanisms of regional scleradenitis development in the primary period of syphilitic infection is analyzed.

Keywords: syphilis, treponema pallidum, regional scleradenitis, Langerhans cells.

М. Н. Лебедюк, доктор медицинских наук, профессор; Н. Е. Охтишкин, кандидат медицинских наук, доцент; С. В. Гончаров, кандидат медицинских наук, доцент; С. С. Корхов, кандидат медицинских наук, доцент; И. В. Ашанина, кандидат медицинских наук, доцент. «Бубон следует за шанкром, как тень...?» (проблемные аспекты сифилиса) / Одесский национальный медицинский университет, Украина, Одесса

Предмет исследования – патогенетические аспекты развития регионарного склераденита при сифилисе. Цель работы –

определить значение этиологического и факторов межклеточных отношений в развитии регионарного склераденита при сифилисе. Проанализировано значение влияния бледной трепонемы и реакции антигенпрезентирующих клеток на повреждение кожи в механизмах развития регионарного склераденита в первичный период сифилитической инфекции.

Ключевые слова: сифилис, бледная трепонема, регионарный склераденит, клетки Лангерганса.

Несмотря на многовековую историю изучения как сифилитической инфекции, вообще, так и регионарного склераденита, в частности, много вопросов в этой проблеме остается не выясненными.

Еще с ранних периодов научного исследования сифилитической инфекции врачи и ученые обращали внимание на то, что вторым важнейшим клиническим симптомом первичного периода сифилиса является бубон – регионарный склераденит, который появляется обычно через 7 – 10 дней после появления твердого шанкра.

Уже в самом названии данного проявления заболевания имеется множество моментов, которые нередко являются проблемными для врачей, работающих с больными сифилисом. К примеру, термин «бубон» чаще используется при характеристике чумы, но даже в одном из ранних названий сифилиса А. Паре обозначал его как «lues Venereaе» («любовная чума»).

Локализация первых увеличенных лимфатических узлов при сифилитической инфекции прямо связана с местом появления шанкра, именно поэтому в названии подчеркивается термин «регионарный» (близлежащий к первичной сифиломе).

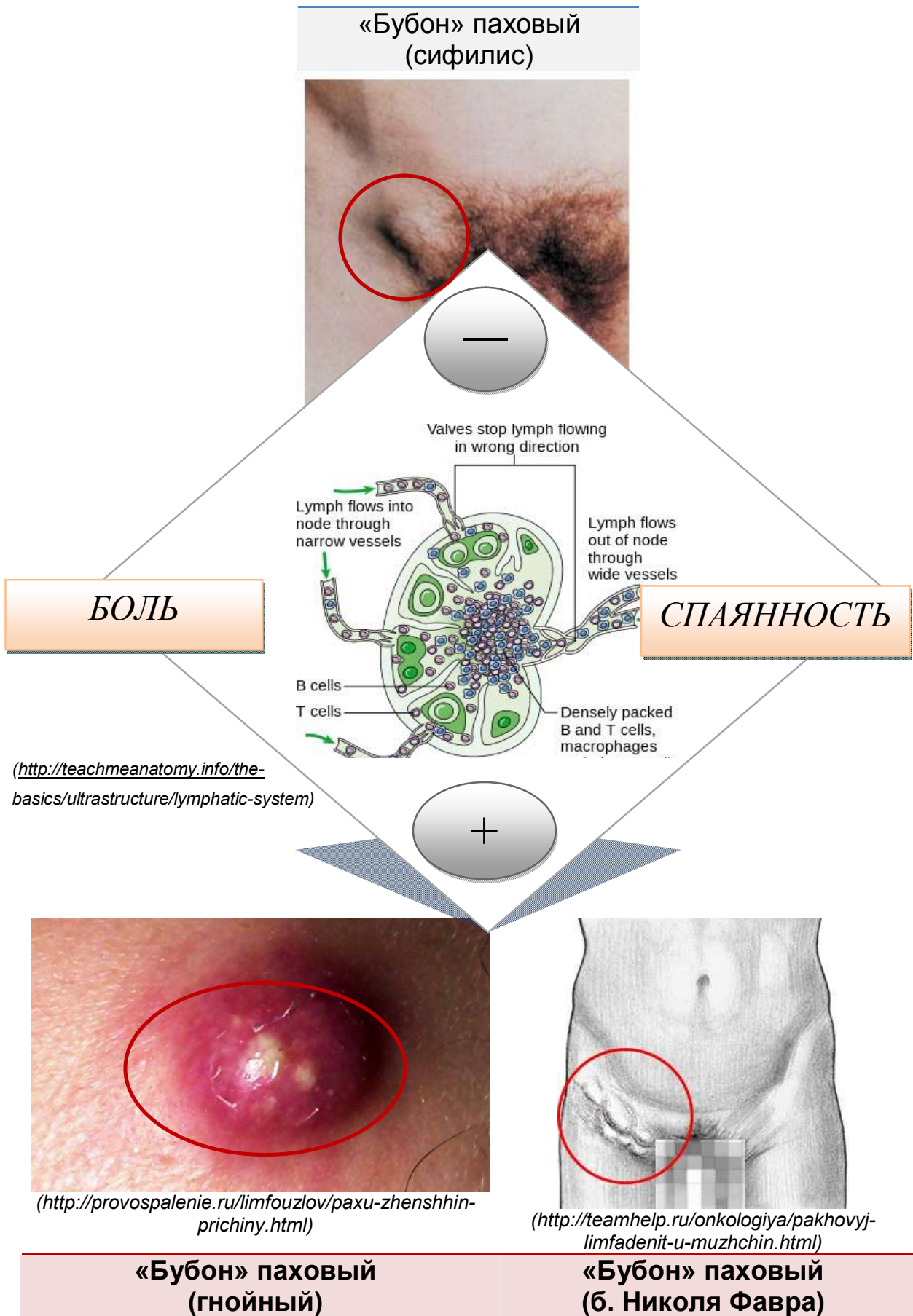


Рис. Разновидности «бубонов»

Наиболее часто увеличиваются паховые лимфатические узлы, так как шанкр чаще локализуется в области половых органов, но «регионарными» могут быть увеличенные и другие лимфатические узлы – подчелюстные (при шанкре на нижней губе или подбородке), подколенные и бедренные (при шанкре на нижних конечностях) и др. (рис.).

Однако, иногда близлежащих к очагу поражения увеличенных лимфатических узлов выявить не удастся (при шанкре на шейке матки и на слизистых оболочках прямой кишки), поскольку в этих случаях увеличиваются лимфоузлы полости малого таза и, тем не менее, следует всегда помнить и продолжение вышеобозначенного выражения Ф. Рикора, что это не просто «тень...», а и то, что «нет твердого шанкра без бубона» (его отсутствие по данным Фурнье составляет 0,06% из 5 000 больных первичным активным сифилисом).

Вторая характерная черта увеличенных близлежащих лимфатических узлов при первичном сифилисе, что они постепенно изменяются в размере (величиной с горошину – фасоль – лесной орех), а так же то, что при их пальпации отмечается плотность, подвижность (они не спаяны ни с кожей, ни между собой); не отмечается признаков воспаления и болезненности (в отличие от истинных лимфаденитов, которые наблюдаются при большинстве других инфекционных заболеваний). Именно поэтому правильнее обозначать данное проявление сифилиса не «лимфаденит», а «склераденит» (во многих случаях, как и у основания шанкра, плотность таких увеличенных лимфатических узлов обозначают термином «хрящевидная»).

Регионарный склераденит чаще бывает двусторонним (даже в тех случаях, когда шанкр располагается на одной из сторон в пораженной области), и это объясняется хорошим развитием анастомозов

лимфатической системы. Увеличиваются обычно несколько лимфатических узлов, но все же тот, что ближе расположен к твердому шанкру, имеет большую величину.

Это проявление сифилиса является одним из ключевых и при установлении диагноза «сифилис вторичный свежий», поскольку регионарный склераденит регрессирует медленнее чем шанкр, и его остатки в данный период сифилитической инфекции могут еще выявляться.

Такие особенности развития регионарного склераденита могут зависеть от своеобразной уникальности возбудителя сифилиса. *Treponema pallidum* имеет сложное морфологическое строение, покрыта трехслойной мембраной, клеточной стенкой и мукополисахаридным капсулоподобным веществом; у нее мало внутримембранных белков и незначительное количество поверхностных антигенов. Тем не менее, у бледной трепонемы выделены и белковые, и полисахаридные, и липидные антигены. Это в значительной степени позволяет бледной трепонеме противостоять защитным реакциям иммунной системы, так как ее иммуногенность является чрезвычайно слабой. Кроме того, важным фактором вирулентности этого возбудителя является его способность разрушать как базальную мембрану, так и межклеточные контакты, а следовательно – проникать из эпидермиса в дерму и поражать многие органы и ткани организма. Они так же могут превращаться в цисты, споры, L-формы, зерна, которые, однако, при снижении иммунитета, снова могут реверсировать в спиралевидные формы, вызывающие активные проявления сифилиса. Бледные трепонемы могут годами находиться в малодоступных для клеток иммунной системы местах.

Чаще всего появление регионарного склераденита объясняют тем, что бледная трепонема, проникнув в организм человека через

микротравмы слизистых оболочек или кожных покровов, мигрирует в лимфатические узлы, затем – в кровоток и генерализованно диссеминирует. И, действительно, в серонегативный первичный период сифилиса, когда при исследовании тканевой жидкости поверхности шанкра не выявляются бледные трепонемы, или когда из-за фимоза ее исследование не удастся провести, или когда к моменту обращения больного к врачу наступила эпителизация эрозивного шанкра, производят пункцию лимфатического узла, и взятую таким способом жидкость исследуют под микроскопом в темном поле зрения на предмет выявления бледной трепонемы.

Но, даже достижения современной науки не позволяют в полной мере объяснить весь «букет» происходящих изменений в инфицированном сифилитической инфекцией организме, особенно – на клеточном и субклеточном уровнях. Общепризнанным считается утверждение о том, что врожденного, как и истинного, и искусственного иммунитета при сифилисе у человека не наблюдается, и при выздоровлении инфекционный иммунитет исчезает, а следовательно и становится возможным новое заражение бледными трепонемами.

Еще мало обращается внимание на тот факт, что при поражении сифилитической инфекцией наступает повреждение эпителиальной ткани и, если речь идет о коже, то твердый шанкр представляет собой воспалительный инфильтрат в соединительнотканном слое, состоящий из лимфоцитов и плазматических клеток. При этом данным клеточным инфильтратом пронизаны стенки кровеносных и лимфатических сосудов, а пролиферация эндотелия настолько выражена, что может приводить к облитерации сосудов или их тромбозу. В то же время, наличие эрозии или язвы (типичные проявления шанкра) свидетельствует и о повреждении кератиноцитов. Этот процесс обязательно сопровождается выбросом из

поврежденных кератиноцитов значительного количества биологически активных веществ, которые выполняют роль сигнальных молекул (цитокины, простагландины, хемоаттрактанты и др.) для реагирования со стороны клеток иммунной системы.

В этом отношении чрезвычайно интересным является факт «совпадения» по срокам времени клинического проявления увеличения регионарных лимфатических узлов и времени миграции из очагов повреждения в эти узлы первых клеток иммунной системы, которые реагируют на данное повреждение, а именно – клеток Лангерганса. В то же время, электронная микроскопия клеток и структур экстрацеллюлярного матрикса у больных активным сифилисом выявила морфологические доказательства поглощения *Treponema pallidum* эпидермоцитами (инвагинация мембраны, узкие каналы в цитоплазме, где и локализуются микроорганизмы). Морфологически доказано также поглощение *Treponema pallidum* клетками Лангерганса (непосредственный контакт дендритов клеток Лангерганса с *Treponema pallidum*; образование локальных участков инвагинации поверхностной мембраны; формирование фагосом; формирование фаголизосом, в которых выявлены фрагменты трепонем). Т. е., имеет место т. н. «процессинг» – фрагментация чужеродного материала для последующего его слияния с генами главного комплекса гистосовместимости (МНС) клеток Лангерганса.

В последние годы клетку Лангерганса относят к важным компонентам диффузной нейроиммуноэндокринной системы, принадлежащей к семейству дендритных антигенпрезентирующих клеток и являющуюся этапом их развития. В коже, в основном, эти клетки локализуются в супрабазальных отделах эпидермиса (до 5% его клеточного состава). В места инвазии инфекционных возбудителей и/или некроза тканей эти клетки мигрируют под действием цитокинов и

хемокинов. Важнейшим компонентом распознавания ними антигенов являются имеющиеся у них рецепторы распознавания молекулярных паттернов (липосахаридов, пептидогликанов), а так же рецепторы опсопинов и иммунных комплексов. Вещества бактериального происхождения, а так же цитокины, освобожденные из активированных кератиноцитов, «инициируют» процесс эмиграции клеток Лангерганса из эпидермиса. Вышеописанный шлейф вуалевой клетки объясняется тем, что клетки Лангерганса, после проникновения в лимфатические сосуды, в значительной мере теряют фагоцитарную активность и становятся способными презентировать антигены, чему способствует появление на их поверхности ко-стимулирующих молекул (CD40, CD80, CD86), а также – усиление экспрессии молекул МНС II класса. В это время клетки Лангерганса экспрессируют HLA-DR антигены и ко-стимулирующие молекулы в десятки раз сильнее чем моноциты крови. Кроме этого, данные клетки характеризуются высокой экспрессией молекул адгезии, изменяют спектр хемокиновых рецепторов и синтезируют ряд цитокинов. В лимфатических узлах сближение дендритных клеток с наивными лимфоцитами обеспечивается специфическими хемокинами.

Важным обстоятельством применительно к развитию регионарного склераденита может стать то, что в последнее время внесены существенные коррективы в понимание механизма презентации антигена лимфоцитам, и оказалось, что презентироваться не только пептидные антигены. В частности, клетки Лангерганса характеризуются экспрессией отдельных изоформ CD1⁻антигенов, опосредующих презентацию липидных антигенов (как собственных, так и микробных) CD4⁺, CD8⁺ и CD4⁻CD8⁻ Т-клеткам. В результате взаимодействия данной антигенпрезентирующей клетки с лимфоцитами в регионарном лимфатическом узле происходит

активация эффекторов адаптивной иммунной системы и, таким образом, клетки Лангерганса являются связующим звеном между врожденным и адаптивным формами иммунитета – для распознавания антигенов они используют структуры врожденной иммунной системы, а для презентации антигена – включают адаптивный иммунный ответ.

Важным в отношении понимания особенностей протекания сифилитической инфекции и развития регионарного склераденита может стать так же то, что на активацию клеток Лангерганса влияют цитокины поврежденных кератиноцитов, а эти клетки принимают сигналы от других клеток инфильтрата и нервных волокон; на миграцию и созревание клеток Лангерганса влияют и регуляторные пептиды эндотелиоцитов лимфатических сосудов, а также – клеток лимфатических узлов. Но, на модуляцию функций данных клеток влияют так же нейропептиды, выделяемые окончаниями нервных волокон (с ними клетки Лангерганса образуют анатомические ассоциации). Имеются так же сведения о том, что клетки Лангерганса в процессе контакта с бактериальными антигенами сами могут продуцировать определенные виды нейропептидов (Y и YY), которые, как предполагают, могут обладать антимикробным действием.

Таким образом, проблема развития регионарного склераденита при сифилисе нуждается в дальнейшем исследовании и путь «бубона следующего за шанкром – как тень...» (Филипп Рикор) еще необходимо тщательно изучать!

Литература:

1. Скрипкин Ю. К. *Кожные и венерические болезни* / Ю. К. Скрипкин, А. А. Кубанова, В. Г. Акимов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 544 с.
2. Козин В. М. *Сифилис: учебно-методическое пособие* / В. М. Козин, Ю. В. Козина, Н. Н. Янковская. – Витебск : ВГМУ, 2015. – 71 с.

3. *Маэров И. И. Половые болезни: Руководство для врачей, интернов и студентов / И. И. Маэров. – Харьков: Факт, 2002. – 789 с.*
4. *Пальцев М. А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М. А. Пальцев, И. М. Кветной. – М.: Медицина, 2006. – 384 с.*
5. *Поздеев О. К. Медицинская микробиология / ред. В. И. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 768 с.*
6. *Родионов А. Н. Сифилис / А. Н. Родионов. – СПб : Питер, 2007. – С. 315 с.*
7. *Сифилис: общие сведения и принципы диагностики / В. И. Степаненко, А. Е. Федоренко, В. А. Бочаров // Дерматология, венерология / ред. проф. В. И. Степаненка. – К.: КИМ, 2012. – С. 647-661.*
8. *Hawley Louise B. Microbiology and Immunology / Hawley Louise B., Richard J. Ziegler, Benjamin Clarke. – Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Heath, 2014. – 347 p.*
9. *Holmes King K. Sexually Transmitted Diseases. 4th ed. – New York: McGraw-Hill Medical, 2008. – 2192 p.*

References:

1. *Скрипкин Ю. К., Кубанова А. А., Акимов В. Г. (2009). Kozhnye i venericheskie bolezni. Moscow: GEHOTAR-Media. [in Russian].*
2. *Kozin V. M., Kozina Yu. V., Yankovskaya N. N. (2015). Sifilis: uchebno-metodicheskoe posobie. Vitebsk: VGMU. [in Russian].*
3. *Mavrov I. I. (2002). Polovye bolezni: Rukovodstvo dlya vrachej, internov i studentov. Kharkov: Fakt. [in Russian].*
4. *Paltsev M. A., Kvetnoy I. M. (2006). Rukovodstvo po neyroimmunoendokrinologii. Moscow: Medicina. [in Russian].*
5. *Pozdeev O. K. (2008) Medicinskaya mikrobiologiya; red. V. I. Pokrovskogo. Moscow: GEHOTAR-Media. [in Russian].*

6. Rodionov A. N. (2007). *Sifilis [Syphillis]*. Saint Petersburg: Piter. [in Russian].
7. Stepanenko V. I., Fedorenko A. E., Bocharov V. A. *Sifilis: obshchie svedeniya i principy diagnostiki. Dermatologiya, venerologiya; red. prof. V. I. Stepanenka*. Kyiv: KIM, 2012, 647-661. [in Russian].
8. Hawley Louise B., Richard J. Ziegler, Benjamin Clarke. (2014). *Microbiology and Immunology*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Heath. [in English].
9. Holmes King K. (2008). *Sexually Transmitted Diseases*. 4th ed. New York: McGraw-Hill Medical. [in English].