

ТРОПИЧЕСКИЕ НЕВЕНЕРИЧЕСКИЕ ТРЕПОНЕМАТОЗЫ: ФРАМБЕЗИЯ, БЕДЖЕЛЬ, ПИНТА

Пострелко М.Д.¹, Воронина Л.Г.¹, Николаева Т.В.¹, Шерман Ю.Ф.¹

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», Оренбург, e-mail: maramed@mail.ru

Тропические невенерические трепонематозы представляют собой перечень инфекционных заболеваний, которые распространены главным образом в тропических и субтропических странах. Их общей чертой является то, что они поражают людей с низким уровнем жизни, вызывая инвалидизацию, а иногда и летальный исход в случае их не лечения. Возбудитель этой группы заболеваний принадлежит к спирохетам рода *Treponema*. Эндемические трепонематозы имеют сходство в патогенезе и клинических проявлениях из-за высокой генетической и антигенной взаимосвязи их этиологических агентов. Они передаются прямым контактом с больным и имеют стадийное течение с поражением кожи. Все, кроме пинты, могут прогрессировать и вызывать серьезные осложнения в костях и хрящах. Как и при венерическом сифилисе, клинические проявления эндемичных трепонематозов обычно делятся на раннюю стадию, охватывающую первичные и вторичные проявления, и позднюю стадию. Ранние стадии заболевания, в отличие от поздних форм, очень контагиозны и могут сохраняться в течение длительного времени. После того как ранние проявления регрессируют, возникает период латентности, который может длиться всю жизнь. Однако это случается в небольшом проценте случаев.

Ключевые слова: трепонема, инфекция, человек, высыпания.

TROPICAL NONVENEREAL TREPONEMATOSES: YAWS, BEJEL, PINTA

Postrelko M.D.¹, Voronina L.G.¹, Nikolaeva T.V.¹, Sherman Y.F.¹

¹Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, e-mail: maramed@mail.ru

Tropical nonvenereal treponematosis is a list of infectious diseases that are prevalent mainly in tropical and subtropical countries. Their common feature is that they affect people with a low standard of living, causing disability and sometimes death if they are not treated. The causative agent of this group of diseases belongs to the spirochetes of the genus *Treponema*. Endemic treponematoses have similarities in pathogenesis and clinical manifestations, due to the high genetic and antigenic interconnection of their etiological agents. They are transmitted by direct contact with the patient and have a phased course with skin lesions. All but a pint can progress and cause serious complications in bones and cartilage. As with venereal syphilis, the clinical manifestations of endemic treponematosis are usually divided into an early stage, encompassing the primary and secondary manifestations and the late stage. The early stages of the disease, unlike the late forms, are very contagious and can persist for a long time. After the early manifestations regress, a period of latency arises, which can last a lifetime. However, this happens in a small percentage of cases.

Keywords: treponema, infection, man, rashes.

Тропические невенерические трепонематозы – это группа хронических инфекционных заболеваний, возбудителем которых являются грамотрицательные бактерии, принадлежащие к порядку *Spirochaetales*, семейства *Spirochaetaceae* и рода *Treponema*. Эти бактерии являются причиной сифилиса (*Treponema pallidum* ssp. *Pallidum*) и так называемых невенерических или эндемических трепонематозов (ЭТ), состоящих из фрамбезии (*T. pallidum* ssp. *Pertenue*), пинты (*T. carateum*) и беджели (или эндемического сифилиса) (*T. pallidum* ssp. *endemicum*) [1]. Они имеют спиралевидную форму, тело которых покрыто бесструктурным капсулоподобным веществом, выполняющим защитную функцию. Трепонема слабо воспринимают анилиновые красители, а по Романовскому–Гимзе

окрашиваются в бледно-розовый цвет. Диагностируются с помощью темнопольной микроскопии.

Цель обзора литературы заключается в систематизации современных данных об особенностях течения тропических невенерических трепонематозов.

Невенерические трепонематозы занимают весомый удельный вес в структуре заболеваемости субтропических регионов Африки и Южной Америки. Самые многочисленные очаги регистрируются в сельской местности, где более высока вероятность прямых контактов между людьми, и особенно детьми. ЭТ имеют стадийное течение. Высыпания на ранней стадии очень контагиозны и могут сохраняться в течение недель или месяцев, или даже лет, после появления [2]. Передача ЭТ, по-видимому, определяется климатом и влажностью. Фрамбезия и пинта находятся в теплом, влажном климате, главным образом в лесных тропических регионах, и передаются прямым контактом кожи с кожей [3]. Беджель встречается в более сухом климате, в организме человека регистрируется в ротовой полости. Входными воротами служат повреждения кожи в виде эксфолиаций и расчесов на месте укусов насекомых, а также микротравмы. Основные проявления невенерических трепонематозов в течение первых 5 лет после инфицирования локализуются на коже, слизистых оболочках и в костях. Диагноз тропических трепонематозов устанавливается на основании клинико-эпидемиологических данных, обнаружения трепонем в мазках с высыпаний, положительных серологических тестов на сифилис [4].

Фрамбезия (тропический сифилис, пиан, явс, буба, framboesia, himbeerseuche) – хронический рецидивирующий невенерический трепонематоз, характеризующийся высококонтагиозными первичными и вторичными проявлениями на коже и незаразными третичными изменениями костей. Впервые термин «фрамбезия» был предложен в 1768 году Boissier de Sauvages. Возбудитель фрамбезии - *Treponema pertenue* был открыт Кастеллани в 1905 году. Заболевание обычно регистрируется в тропических районах со средней годовой температурой ≥ 27 °C (80 °F) и сильными ливнями. Ранние клинические проявления наблюдаются прежде всего у детей в возрасте до 15 лет (с пиком от 6 до 10 лет) и у тех, кто живет в сельских общинах с дефицитом воды и недостаточной санитарией [5]. Источником заражения служит больной человек, который с эрозированных элементов сыпи выделяет возбудителей, которые попадают на травмированную кожу или слизистые. При непрямом пути передачи инфицирование происходит через предметы обихода. Около 2% от всех заболевших заражаются половым путем. Без лечения заболевание приобретает затяжной характер и длится годы, в некоторых случаях до десяти лет. В течении заболевания выделяются три периода (первичный, вторичный, третичный). Инфекция может приводить к перманентным уродствам и инвалидизации пациентов. Основой патогенеза фрамбезии

является локальное размножение в области инфицирования, после которого происходит диссеминация по всему организму и развивается реакция замедленного типа [6].

Продолжительность инкубационного периода составляет от 9 до 90 дней. В среднем инкубационный период длится 21 день. У людей с ослабленной иммунной системой до начала клинических проявлений могут возникнуть продромальные явления: слабость, быстрая утомляемость, фебрильная температура, боли в костях и суставах. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, клинические проявления до пяти лет, с момента появления первичного аффекта, укладываются в первичный и вторичный периоды. Свыше пяти лет и более - относят к поздним проявлениям фрамбезии [7].

Спустя 3-4 недели с момента заражения развивается первичный период, который характеризуется формированием «материнского шанкра» или пианического шанкра в месте внедрения трепонемы. Пианический шанкр представляет собой папулу бледно-розового цвета размером 1-3 сантиметра с ободком гиперемии по периферии, которая в течение 1-2 суток эрозируется, затем изъязвляется. В некоторых случаях покрывается коркой и напоминает эктиму, может увеличиваться в размере до 5-7 сантиметров. Края и дно язвы мягкие. На дне могут появляться папилломатозные разрастания, которые напоминают малину. Отсюда возникло название заболевания фрамбезия (от франц. *framboise* - малина). Слово «явс» на Корсике также означает дикую, горную малину. В основании твердый инфильтрат отсутствует. В области шанкра болезненных ощущений нет. Иногда рядом с ним могут появляться вторичные элементы, и это явление называется пианомизацией шанкра. В 95% случаев преимущественная локализация высыпаний в области нижних конечностей, реже на лице, верхних конечностях и очень редко на гениталиях. Регионарные лимфоузлы несколько увеличены и болезненны. Первичные шанкры самостоятельно разрешаются. Длительность первичного периода составляет от 2-3 недель до 3-5 месяцев [8].

Вторичный период наступает через 2-3 месяца на фоне полного, а иногда и частичного заживления первичного аффекта. На этой стадии происходит генерализация процесса, поэтому некоторые пациенты ощущают слабость, повышение температуры, боли в суставах. Для этого периода характерен полиморфизм высыпаний, их симметричность, а также полиаденит. Вторичные пианомы представлены папилломатозными и вегетирующими разрастаниями, на поверхности которых обнаруживается большое количество трепонем. Солитарная пианома мягкой консистенции покрыта геморрагическим экссудатом, болезненная при пальпации. Излюбленная локализация высыпаний - на коже волосистой части головы, складок и областей вокруг естественных отверстий. Они могут сливаться и образовывать неправильные формы. В случае локализации пианом на коже ладоней и подошв, образуются очаги гиперкератоза, оmozолелости с трещинами и формируется

ладонно-подошвенная кератодермия. Ввиду специфической локализации на подошвах возникает болезненность при ходьбе и, как следствие, меняется походка, так называемая походка краба (краб-пиан). На слизистых высыпания появляются вторично путем диссеминации из области гениталий. Кроме пианом, на коже могут встречаться пианиды – пятнистые или папулёзные высыпания, склонные к группировке и образованию колец. Пианиды, как правило, не заразны. Они могут эрозироваться, изъязвляться и трансформироваться в пианомы. В патологический процесс могут вовлекаться кости и суставы. Чаще поражаются длинные трубчатые кости, появляется припухлость, болезненность и соответствующая рентгенологическая картина. Возникают бурситы, синовиты, артриты, дактилиты – у детей. После разрешения высыпаний начинается неконтагиозный латентный период, который может длиться годами и чередоваться с контагиозным. Рецидивы (как правило, один или два) вторичных проявлений могут наблюдаться в течение 5 лет [9].

Третичный период наступает в случае отсутствия лечения вторичного, встречается редко. Для него характерно развитие гуммоподобных узлов в дерме, гиподерме, костях и суставах. Они с течением времени изъязвляются и образуют рубцы. В результате хронического остеоperiостита образуются «саблевидные глени». Наиболее поздними и серьезными осложнениями являются гангоза и гунду. **Гангоза**, или обезображивающий ринофарингит Лейса, проявляется упорным ринитом. По мере развития некроза наблюдается разрушение мягких тканей и назофарингеальных костей в области лобных пазух и глотки с последующей возможной перфорацией мягкого и твёрдого нёба. **Гунду** («большой нос») - в основе лежит гипертрофия костей носа. В результате длительных ринитов возникает припухлость костей спинки носа и образуется одно- или двухстороннее опухолевидное образование до 5-6 см. Ввиду формирующейся компрессии близлежащих органов развиваются нарушение в акте глотания и зрительные расстройства. Для лиц с гунду характерно дыхание через рот [10].

Диагностика фрамбезии основывается на клинических и лабораторных данных. Обнаружение *T. pertenue* в отделяемом эфлюоресценций путем темнопольной микроскопии. Применяют метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), но его недостатком является то, что он не определяет подвид трепонем. Из нетрепонемных тестов используют реакцию быстрого определения реагинов плазмы (RPR) и тест исследовательской лаборатории венерических болезней (VDRL). Хотя титры VDRL/RPR неспецифичны, они лучше всего отражают активность заболевания. В качестве трепонемных тестов наиболее актуальна реакция прямой гемагглютинации трепонем (РПГА).

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для

лечения фрамбезии используют азитромицин и бензатил пенициллин. Азитромицин назначается в дозе по 30 мг на килограмм массы тела, но не более 2 г в сутки. В случае непереносимости азитромицина применяют бензатин пенициллин из расчета 600 000 единиц (для детей до 10 лет), 1,2 миллиона единиц (для людей старше 10 лет) – однократно.

Вакцины против фрамбезии не существует. Профилактика заключается в улучшении жилищных, санитарно-гигиенических условий, ранней диагностике и своевременном лечении больных и бывших с ними в контакте. Среди населения проводится санитарно-просветительская работа [11].

Беджель (арабский сифилис, эндемический сифилис, бытовой сифилис, гугарба, таир, балам, сити, дичучва, зухрия) – хронический невенерический трепонематоз, поражающий в основном детей, характеризующийся поражением слизистой, кожи, костей и суставов. Заболевание впервые было описано в 1928 году в Сирии. Этиологическим фактором беджель является *Treponema bejel*, по морфологическим и биологическим свойствам не отличающаяся от трепонемы *Treponema pallidum*. Инфекция наблюдается прежде всего у детей в возрасте от 2 до 15 лет в сухом и засушливом климате. Основной путь передачи – бытовой. Распространению беджель способствуют неблагоприятные социально-экономические условия и низкий уровень личной гигиены. В основе патогенеза заболевания лежит локальное размножение инфекционного агента в месте первичного аффекта и его дальнейшая диссеминация по организму. Вследствие этого в тканях возникает реакция гиперчувствительности замедленного типа [12].

Инкубационный период беджель составляет от нескольких недель до 2-3 месяцев. По его завершении начинается ранний период. Он характеризуется образованием небольшой, безболезненной язвы на слизистой оболочке полости рта, миндалин, языка, губ и носоглотки, которая самостоятельно разрешается. В отличие от других трепонематозов, первичный аффект часто остается незамеченным. Во вторичном периоде появляются распространённые папулы, в складках – кондиломы. Перед высыпаниями на коже может возникать ларингит с осиплостью голоса и ангулярный стоматит. В этом периоде вовлекается костная система, поражаются длинные трубчатые кости. Длительность вторичного периода составляет от 1 месяца до года. Затем наступает латентная стадия длительностью от 1 года до 5 лет. Клинические проявления в этом периоде отсутствуют. В ряде случаев далее развивается поздний период. Его клинические проявления соответствуют клинике третичного сифилиса. На коже и подкожной клетчатке образуются бугорки и гуммы. Последние вскрываются и изъязвляются с формированием рубцов. Гуммозный процесс, локализующийся в области глотки гортани, приводит к мутилирующему ринофарингиту и деформации носоглотки. Отмечается также диффузная дисхромия ладоней и подошв, алопеция. Внутренние органы

поражаются редко. Высыпания, характерные для третичного периода, неконтагиозны [13].

Диагноз беджеля устанавливается на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. В раннем периоде определяется возбудитель из элементов сыпи. Серологические реакции, используемые для диагностики беджеля: РИФ, РИБТ, КСР [14].

Для лечения беджеля применяют водорастворимый пенициллин в курсовой дозе от 10 до 30 млн ЕД, бензатин пенициллин в дозе 2,4-4,8 млн. ЕД внутримышечно один раз в сутки, в течение 7 дней, 3-4 курсами. При непереносимости пенициллинового ряда назначают тетрациклины и макролиды. Регресс заболевания отмечается спустя 1 неделю – 1,5 месяца.

Профилактика эндемического сифилиса включает в себя своевременное лечение больных и контактных детей, клинико-серологический контроль, улучшение жилищно-бытовых условий и личной гигиены. При необходимости контактным лицам назначается превентивное лечение: бензатин пенициллин внутримышечно в дозе 600 тыс. ЕД детям до 10 лет и 1,2 млн ЕД лицам старше 10 лет. Прогноз на ранних стадиях заболевания благоприятный при условии адекватного лечения. В период деструктивных нарушений органов и тканей показано хирургическое лечение [15].

Пинта (исп. pinto – пятно) (синонимы: эндемические пятна Кородильер, карате, кативи) - хронический трепонематоз, связанный с поражением кожи в виде гиперкератоза и дисхромии. Возбудитель *Treponema carateum* описан в 1927 году Kerrejон. По морфологии и биологическим свойствам он сходен с другими трепонематозами. Встречается в странах Латинской Америки и на островах Карибского бассейна. В 1938 году была окончательно определена принадлежность пинты к трепонематозам, так как ранее считалось, что это заболевание грибковой этиологии. Пинта считается самым мягким из трепонематозов, поскольку его поражения ограничены кожей и нет никаких признаков системного поражения. Инфицирование происходит контактным путем с больным человеком или предметами обихода (постельное белье, посуда, полотенца). Восприимчивость к пинте достаточно велика. Болеют в основном люди в возрасте от 15 до 30 лет [16].

Инкубационный период пинты длится от 1 до 3 недель. В месте внедрения инфекционного агента возникает папула, окружённая ярко-красным ободком. Спустя несколько недель она уплотняется и образуется эритематозно-сквамозный диск, который может увеличиваться до 1–5 см. В центре отмечается западение, по периферии валик. Через 2-3 месяца первичный аффект самостоятельно разрешается, оставляя после себя атрофическую гиперпигментацию, причем цвет более интенсивен в центре поражения. Первоначальные клинические проявления могут либо заживать, оставляя слегка пигментированную или гипохромную область, либо сохраняться в течение многих лет и становиться неотличимыми от вторичных повреждений. Для этого периода характерна

региональная лимфаденопатия. Затем через несколько месяцев или лет наступает вторичный период, проявлениями которого становятся рассеянные вторичные гипохромные или пигментированные пятна (называемые пинтидами). Они могут быть голубого, серого, бурого, желтого, фиолетового или красного цвета, разных размеров и формы. Как правило, пинтиды сопровождаются зудом. Пинтиды, расположенные в складках, мацерируются и приобретают неприятный запах. Этот период обычно длится от 2 до 4 лет, в течение которого некоторые очаги заживают, а другие сохраняются и увеличиваются. Со временем высыпания перестают появляться и заболевание переходит в латентный период. Поздняя стадия обычно развивается через 2-4 года после первичной инфекции и характеризуется появлением пигментных изменений, атрофии кожи и ладонно-подошвенного гиперкератоза. Симметричные депигментированные очаги локализуются на запястьях, локтях и лодыжках. В области этих очагов волосы отсутствуют. Возможна деформация ногтевых пластин, иногда онихолизис. Контагиозность на этой стадии не отмечается. Без лечения пинта может длиться десятилетиями без тенденции к выздоровлению. Поражение внутренних органов и костей для пинты не характерно. Заболевание без лечения имеет хронический характер, не проявляя при этом тенденции к самоизлечению. Общее состояние больных при пинте обычно не нарушается [17].

Диагноз пинты устанавливается на основании анамнестических, клинических данных и результатов серологических тестов. Трепонемы возможно обнаружить в соскобах с пинтидов и в пунктатах лимфатических узлов. Подтверждается диагноз реакциями: связывания комплемента (РСК), иммобилизации бледных трепонем (РИБТ), иммунофлуоресценции (РИФ).

Лечение пинты проводится однократной внутримышечной инъекцией бензатин пенициллина в суточной дозе 1,2 млн ЕД для взрослых и 0,6 млн ЕД для детей. Информация об эффективности других антибиотиков скудна.

Профилактика заключается в выявлении и лечении больных, превентивном лечении контактных лиц, повышении материального благосостояния и санитарной культуры населения, особенно сельских районов [18].

Список литературы

1. World Health Organization. Neglected tropical diseases. 2015. [Электронный ресурс]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70809/WHO_HTM_NTD_2012.1_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (дата обращения: 25.11.2018).

2. Бутов Ю.С., Скрипкина Ю.К., Иванова О.Л. Дерматовенерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 896 с.
3. Luka V., Thomas P. C., Dorlo. Lack of Clinical Pharmacokinetic Studies to Optimize the Treatment of Neglected Tropical Diseases: A Systematic Review. *Clin. Pharmacokinet.* 2017. V. 56 (6). P. 583–606. DOI: 10.1007/s40262-016-0467-3.
4. Lorenzo G., Sheila A., Lukehart S.A. The Endemic Treponematoses. *Clin. Microbiol. Review.* 2014. V. 27 (1). P. 89–115. DOI: 10.1128/CMR.00070-13.
5. Strouhal M., Mikalová L., Haviernik J., Knauf S., Bruisten S., Oppelt J., Čejková D., Šmajš D. Complete genome sequences of two strains of *Treponema pallidum* subsp. *pertenue* from Indonesia: Modular structure of several treponemal genes. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018. V. 12 (10). e0006867. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006867.
6. Walter M.K., Kingsley B.A., Nsiire A.A., Mitjà O. Epidemiology of yaws: an update. *Clin. Epidemiol.* 2014. V. 6. P. 119–128. DOI: 10.2147/CLEP.S44553.
7. Mitjà O., Marks M., Diby J., Konan P., Ayelo G., Gonzalez-Beiras C., Boua B., Houinei W., Kobara Y., Tabah E.N., Nsiire A.A., Obvala D., Taleo F., Djupuri R., Zaixing Z., Utzinger J., Vestergaard L.S., Bassat Q., Asiedu K. Global epidemiology of yaws: a systematic review. *Lancet Glob Health.* 2015. V. 3 (6). e324–e331. DOI: 10.1016/S2214-109X (15)00011-X.
8. Marks M., Mitjà O., Solomon A.W., Asiedu K.B., Mabey D.C. Yaws. *Br Med Bull.* 2015. V. 113 (1). P. 91–100. DOI: 10.1093/bmb/ldu037.
9. Marks M. Advances in the Treatment of Yaws. *Trop Med Infect Dis.* 2018. V. 3 (3). P. 92. DOI: 10.3390/tropicalmed3030092.
10. Stamm L.L. Yaws: 110 Years After Castellani's Discovery of *Treponema pallidum* subspecies *pertenue*. *Am J Trop Med Hyg.* 2015. V. 8. 93(1). P. 4–6. DOI: 10.4269/ajtmh.15-0147.
11. González-Beiras C., Vall-Mayans M., González-Escalante A., McClymont K., Li Ma, Mitjà O. Yaws Osteoperiostitis Treated with Single-Dose Azithromycin. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2017. V. 3. 96 (5). P. 1039–1041. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0943.
12. Marks M., Solomon A.W., Mabey D.C. Endemic treponemal diseases. *Trans R Soc. Trop. Med. Hyg.* 2014. V. 108. P. 601–607.
13. Čejková D., Strouhal M., Norris S.J., Weinstock J.M., Šmajš D. A Retrospective Study on Genetic Heterogeneity within *Treponema* Strains: Subpopulations Are Genetically Distinct in a Limited Number of Positions. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015. V. 9 (10). e0004110. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004110.
14. Chandler D.J., Fuller L.C. The Skin - A Common Pathway for Integrating Diagnosis and Management of NTDs. *Trop Med Infect Dis.* 2018. V. 3 (3). P. 101. DOI: 10.3390/tropicalmed3030101.

15. Lola V. Stamm. Pinta: Latin America's Forgotten Disease? *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2015. 4. 93 (5). P. 901–903. DOI: 10.4269/ajtmh.15-0329.
16. Marks M., Vahi V., Sokana O. Mapping the epidemiology of Yaws in the Solomon Islands: a cluster randomized survey. *Am J Trop Med Hyg.* 2015. V. 92. P. 129–133.
17. Houweling T.A.J., Karim-Kos H.E., Kulik M.C., Stolk W.A., Haagsma J.A., Lenk E.J., Richardus J.H., de Vlas S.J. Socioeconomic inequalities in neglected tropical diseases: A systematic review. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016. V. 10: e0004546. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004546.
18. Веретельник А.В. Тропические невенерические трепонематозы (клиническая лекция). *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология.* 2016. № 1- 4. С.183-187.