

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

**АШАНІНА ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК 616.972 – 02 - 092. – 085

**ПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА ПРИХОВАНИЙ РАННІЙ СИФІЛІС З УРАХУВАННЯМ  
СТАНУ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКУ, ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ І ІМУННОЇ СИСТЕМ  
ОРГАНІЗМУ**

14. 01. 20 – шкірні та венеричні хвороби

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

КИЇВ – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
*ЛЕБЕДЮК Михайло Миколайович,*  
Одеський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри  
дерматології  
та венерології

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
*БУЯНОВА Александра Васильевна,*  
Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України,  
завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб

доктор медичних наук, професор  
*ДУДЧЕНКО Микола Олексійович,*  
Українська медична стоматологічна академія  
МОЗ України (м. Полтава), завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб і  
фтізіатрії

Захист відбудеться «\_\_» \_\_\_\_\_ 2009 року о \_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.  
26.003.02 при Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця МОЗ України за адресою:  
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1, Центральна міська клінічна лікарня, корпус 2, аудиторія кафедри  
дерматології та венерології.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Національного медичного університету ім. О. О.  
Богомольця (03057, м. Київ-57, вул. Зоологічна, 3).

Автореферат розісланий «\_\_» \_\_\_\_\_ 2009 р.

Вчений секретар спеціалізованої  
вченої ради, доктор медичних  
наук, професор

**Свирід С. Г.**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** На сучасному етапі захворюваність на сифіліс залишається однією з важливих проблем охорони здоров'я в багатьох країнах світу, у тому числі і в Україні.

Особливої актуальності проблема набула у зв'язку з необхідністю пошуку нових підходів до комплексної терапії різних форм сифілісу, зокрема прихованого раннього сифілісу (ПРС), щоб покращити результати лікування та запобігти виникненню серорезистентних форм, які зараз поширені в структурі захворюваності на сифіліс і складають від 2 % до 10 %, а після лікування прихованого раннього сифілісу серорезистентність (СР) складає 57 % (Коляденко В. Г., Степаненко Р. Л., 2004). ПРС може бути чинником ураження внутрішніх органів, нервової системи, призводити до загибелі плода у вагітних.

Також на сучасному етапі негативація клініко-серологічних реакцій (КСР) дуже повільна і складає для різних форм сифілісу від 1 до 5 років. Особливо повільно відбувається негативація КСР при ранньому прихованому сифілісі, який в структурі захворюваності складає до 40 % (Г. І. Мавров, 2003 р.). Так захворюваність на приховані форми сифілісу по Одесі і Одеській області в 2005 р. склала 63 % і в 2006 р. – 61,7 % від усіх випадків сифілісу в регіоні.

Патогенетичні механізми формування прихованих форм захворювання обумовлені складною взаємодією імунної системи та *Treponema pallidum*, яка ще мало вивчена (Мавров Г. І. та співавтори, 2003). Наявність в макроорганізмі продуктів життєдіяльності збудника, ендотоксинів, підвищення рівня IgM, з якими на сучасному етапі зв'язують виникнення СР, цілком можливо, також уповільнює негативацію КСР.

В зв'язку з розвитком медичної науки змінюється наше уявлення про характер захворювань організму, переглядається їх діагностична поважність, що потребує нових заходів щодо лікування та діагностики.

В організмі людини, що складається з багатьох структур, важливе місце займає еволюційно сформований склад специфічної бактеріальної флори – мікробіоценозу. Нормальна мікрофлора є складовою частиною макроорганізму та закономірно втягується у всі патологічні процеси, що відбуваються з макроорганізмом. Наявність дисбіозу ускладнює перебіг будь-якого основного захворювання, погіршує результати лікування, подовжує строки існування клініко-лабораторних ознак захворювання (Шендеров Б. А., 1998).

Тому вивчення різних аспектів прихованого сифілісу та необхідність пошуку нових методів лікування з урахуванням особливостей мікробіоценозу товстого кишечника, стану системи протеаз, імунного статусу, клініко-лабораторних даних та епідеміології захворювання на сучасному етапі є актуальним.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних праць Одеського державного медичного університету, затвердженим МОЗ України та є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри дерматології та венерології: «Клінічно-епідеміологічні особливості перебігу хронічних дерматозів та змішаної уrogenітальної інфекції, діагностика, лікування, профілактика» – державний реєстраційний № ДРН 0103U007960.

«Гемостаз та імунітет з позиції функціональної взаємодії при сифілісі і деяких дерматозах» – державний реєстраційний № ДРН 0102U006584.

### **Мета дослідження.**

На основі поглиблення уявлень про патогенез прихованого раннього сифілісу підвищити ефективність лікування, зменшити частоту виникнення серорезистентності цієї інфекції за рахунок комплексних індивідуалізованих терапевтичних заходів, спрямованих на корекцію стану мікробіоценозу товстого кишечника, нормалізацію системи протеолізу та показників імунного статусу в організмі хворих.

### **Завдання дослідження:**

1. Провести статистичний аналіз і вивчити клініко-епідеміологічні особливості прихованого сифілісу в сучасних умовах в Одеському регіоні.
2. Вивчити показники стану мікробіоценозу слизової оболонки товстого кишечника та показники стану імунної системи у хворих на прихований ранній сифіліс.
3. Вивчити показники стану інгібіторно-протеазної системи крові у хворих на прихований ранній сифіліс.
4. Розробити нові підходи до комплексної патогенетичної терапії хворих на прихований ранній сифіліс із застосуванням біопрепаратів та методу мембранного плазмаферезу.
5. Вивчити вплив запропонованого комплексного лікування на динаміку негативації КСР.

*Об'єкт дослідження* – хворі на прихований ранній сифіліс, дані статистичних звітів, історії хвороб, біологічні рідини (кров, сироватка крові), матеріал з товстого кишечника.

*Предмет дослідження* – епідеміологічні та клініко-серологічні особливості прихованого раннього сифілісу. Розробка нових підходів до комплексної терапії хворих на прихований ранній сифіліс.

*Методи дослідження* – епідеміологічні, клінічні, серологічні, біохімічні, імунологічні, бактеріологічні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Зроблено аналіз статистичних даних щодо поширення прихованого раннього сифілісу в Одеському регіоні.

Вперше визначено взаємозв'язок між показниками мікробіоценозу товстого кишечника (МБ-тк) та імунного статусу у хворих на ПРС.

Вперше проведено дослідження стану протеолітичної системи, яка відіграє важливу роль в процесах імунореактивності, і показана залежність протеолітичної активності від застосованої комплексної терапії, зокрема з включенням синбіотиків.

Розроблено комплексний метод лікування хворих на ПРС з включенням до комплексної терапії біфідумбактеріну, біфіформу, інуліну, гепабене, розчину ехінацеї пурпурної та ентеросгелю, препаратів, що мають імуномодельюючу, нормалізуючу мікробіоценоз товстого кишечника та покращуючу обмінні процеси дію.

Виявлено зв'язок між швидкістю негативації КСР та неспецифічною резистентністю.

Запропоновано у хворих на ПРС, що мають по закінченні лікування повільну негативацію КСР або не мають її зовсім, використання по закінченню лікування методу мембранного плазма-цитафереза.

**Практичне значення одержаних результатів.**

Розроблено комплексний, патогенетично обґрунтований метод лікування хворих на ПРС із застосуванням в комплексній терапії синбіотиків (біфідумбактеріну, біфіформу, інуліну), призначенням гепабене, імуналу, ентеросгелю (Патент України № 21627).

Запропоновано використання методу мембранного плазмаферезу у хворих на ПРС, що мають повільну негативацію КСР по закінченні лікування або не мають її зовсім.

Встановлено взаємозв'язок між еубіозом товстого кишечника, протеолітичною, та імунною системами організму.

Результати дисертаційних досліджень запроваджені в практику обласного та міського ШВД міст Одеси, Николаїва, Херсона.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно визначено і виконано програму наукових досліджень, проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз літературних даних.

Дисертантом самостійно виконано комплексне клінічно-лабораторне обстеження і лікування 103 хворих на ПРС. Самостійно зроблено комплексний аналіз, систематизація, інтерпретація отриманих результатів та їх статистична обробка, сформульовані основні положення, висновки дисертації та практичні рекомендації.

На підставі цього автором самостійно написані та підготовлені до друку наукові публікації та дисертація.

Біохімічні дослідження проведені в Одеському науково-дослідницькому інституті стоматології АМН України; імунологічні дослідження проведені в лабораторії Одеського ОШВД та центральній імуновірусологічній лабораторії м. Одеси; мікробіологічні дослідження проведено в лабораторії Одеської міської інфекційної лікарні.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційного дослідження, результати дисертаційної роботи доповідались та були обговорені на міжнародних наукових конференціях молодих вчених ОДМУ «Молодь – медицині майбутнього» (Одеса – 2004, 2005, 2006, 2007), на науково-практичних конференціях «Актуальні проблеми дерматовенерології» (Одеса – 2004, 2005), «Актуальні проблеми патології шкіри» (Одеса – 2007 р.)

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 10 друкованих праць: 4 статті у наукових журналах (3 з них – у моноавторстві), визнаних ВАК України, 6 тез до наукових конференцій. Отримано деклараційний патент на винахід № 21627 від 25 березня 2007 р.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 153 сторінках машинописного тексту. Робота складається з вступу, огляду літератури, опису методів власних досліджень і характеристики хворих, опису результатів власних досліджень, обговорення і аналізу результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (загальна кількість – 250 джерел, із них – 221 кирилицею, 29 – латиницею), ілюстрована 28 таблицями (4 з них займають об'єм повної сторінки), 12 малюнками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

**Матеріали та методи дослідження.** Під нашим спостереженням та на лікуванні знаходилось 103 хворих на ПРС (46 чоловіків, 57 жінок) у віці від 14 до 50 років.

Діагноз ПРС встановлювали згідно єдиної класифікації сифілісу, затвердженої наказом № 286 Міністерства охорони здоров'я України від 07.06.2004, на підставі клінічного огляду хворих, даних анамнезу життя та захворювання, статевого анамнезу, клінічного перебігу хвороби, а також враховуючи результати лабораторного та серологічного обстеження. Останнє включало в себе такі дослідження: RW, РИФ-200, ІФА, які виконували згідно з наказом МОЗ України № 204 від 29.12.92 на основі «Уніфікації лабораторних досліджень з діагностики хвороб, що передаються статевим шляхом» та «Інструкції МОЗ У 2005 р.»

Стан мікробіоцензу товстого кишечника визначали згідно з метод. рекомендаціями МОЗ України (1998 р.), за допомогою середовищ Ендо, Плоскірева, Блаурока, Сабуро, 5 % кров'яного агару.

Загальну протеолітичну активність визначали в сироватці крові за гідролізом розчину в 0,1 М фосфатному буфері рН 7,6; активність катепсину Д визначали за гідролізом гемоглобіну, вміст інгібіторів трипсину розраховували за ступенем інгібіції кристалічного трипсину, активність якого визначали за гідролізом синтетичного субстрату БАПНА (бензоіл-аргінін-р-нітроанлід) (Левицький А. П., 2001).

Імунологічні дослідження робили за Лебедєвим К. А., Понякіної І. Д. (1998 р.) Візуальні методи – для визначення популяційного складу клітин крові, метод розеткоутворення – для оцінки субпопуляцій, метод імунодіфузії – для визначення вмісту Ig.

Плазмаферез крові здійснювали за допомогою апарату для мембранного лікувального і/або донорського плазмаферезу АМПдд-«ТТ» «Гемофенікс» ТУ 9444-003-49560207-2002, Сертифікат відповідності № РОСС RU/ИМО2.В12887. Свідоцтво про державну українську реєстрацію № 2023/2003 від 19.08.2003 р.

Статистичне оброблення проводили з використанням комп'ютерних програм «Microsoft Excel» та «STATISTIKA».

#### **Результати власних досліджень та їх обговорення.**

Аналіз статистичних даних щодо захворюваності на сифіліс в Одеському регіоні свідчить про зниження загальної захворюваності на сифіліс, але на тлі зменшення ранніх форм масова частка прихованого раннього сифілісу складає 59–62 % від загальної захворюваності на сифіліс. Відповідні дані представлені в таблиці 1.

*Таблиця 1.*

Аналіз захворюваності на сифіліс в Одеському регіоні на 100 тис. населення в % і в абсолютних цифрах

Нозоформа/рік	2004	2005	2006
Сифіліс первинний	132 (9,3 %)	92 (7,3 %)	73 (6,6 %)
Сифіліс вторинний	431 (30 %)	366 (29 %)	343 (31 %)
Сифіліс прихований ранній	835 (58,9 %)	785 (62,3 %)	673 (60,8 %)
Сифіліс прихований пізній	10 (0,7 %)	10 (0,79 %)	10 (0,9 %)
Нейросифіліс	6 (0,4 %)	6 (0,47 %)	6 (0,54 %)
Сифіліс природжений ранній	3 (0,2 %)	1 (0,07 %)	1 (0,09 %)

Таким чином, загальна захворюваність на сифіліс в Одеському регіоні складає 1417 випадків в 2004 р., 1260 – в 2005 р., 1106 – в 2006 р., тобто спостерігається зниження захворюваності, але в процентному співвідношенні ми бачимо, що приховані форми, зокрема ПРС, складають в структурі захворюваності більшість: 58,9 – 62,3 %, та збільшення кількості прихованих форм сифілісу: 58,9 % в 2004 р., 62,3 % в 2005 р., 60,8 % в 2006 р.

Лабораторні дослідження мікрофлори товстої кишки, рівень протеолітичних ферментів та імунний статус визначали у 103 хворих на ПРС, з них 44,6 % становили чоловіки, 55,4 % – жінки, які були поділені на 2 групи: основну – 53 хворих (24 чол. і 29 жін.) і контрольну – 50 хворих (22 чол. і 28 жін.). Середній вік хворих складав 21–30 років, серед хворих превалювали жінки репродуктивного віку. В основній групі, крім

базової терапії, яка включала: бензилпеніцилін в курсовій дозі (КД) – 168 млн од., вітаміни В6, В12 № 14, додатково було призначено: Біфідумбактерін по 5 доз 3 рази на добу (21 доба), Біфіформ по 1 капсулі 2 рази на добу на протязі 2 тижнів, Інулін по 500 мг. 3 рази на добу, Гепабене по 1 капсулі 3 рази на добу, Імунал по 20 крапель 3 рази на добу на протязі 21 доби, та Ентеросгель внутрішньо 3 рази на добу між прийманням їжі і медикаментів на протязі перших 7 днів лікування, також було рекомендовано внесення до денного раціону кисломолочних продуктів харчування. Додатково були проведені мікробіологічні дослідження матеріалу з товстого кишечника, біохімічні дослідження вмісту протеолітичних ферментів у сироватці крові та імунологічний аналіз периферійної крові.

У всіх хворих (100 %) на прихований ранній сифіліс виявлено ту чи іншу форму дисбіозу. У відповідності з класифікацією С. Борщ і Р. Куцик (2005) у 79,6 % обстежених (82 пацієнта) були ознаки змішаного типу дисбіозу, при якому спостерігався дефіцит нормофлори (біфідобактерій, лактобацил, нормальної кишкової палички і ентерококів) з одночасним зростанням умовно-патогенних мікробів (УПМ) за рахунок грибів *Candida*, стафілококів і стрептококів, або ж появою патогенних форм (гемолітичних коків). У 8,7 % хворих спостерігається гіпербіоз умовно-патогенної мікрофлори за рахунок збільшення чисельності стрептококів, стафілококів або грибів роду *Candida*, у 3,9 % хворих був ізольований дисбіоз патогенів за рахунок появи гемолітичних форм. І лише у 7,76 % пацієнтів спостерігався нормодефіцитний дисбіоз за рахунок суттєвого зменшення кількості пробіотичних бактерій. Відповідні дані наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Розподіл хворих на ПРС за типом дисбіозу товстого кишечника n=103

№ п/п	Тип дисбіозу	Основні мікробні зміни	Кількість хворих, %
1	Нормодефіцитний	Біфідо-, лакто-, коли- і ентерококі – дефіцит	7,76
2	Гіпербіоз УПМ	Збільшення грибів <i>Candida</i> , стрептококів або стафілококів	8,7
3	Дисбіоз патогенів	Поява гемолітичних форм	3,9
4	Змішаний	Нормодефіцит, поява патогенів, збільшення УПМ	79,6
5	Здорові	Нормоценоз	0
Всього			100

Обстежені нами хворі на ПРС мали в основному I–III ступені дисбіозу.

Не було жодного пацієнта з дисбіозом IV ступеню (відповідні дані наведені в таблиці 3).

7,8 % хворих на ПРС мали I (компенсовану) ступень дисбіозу, 78,6 % – II (субкомпенсовану), 13,6 % – III (декомпенсовану неускладнену).

Таблиця 3

Розподіл хворих на ПРС за ступенем дисбіозу товстого кишечника n=103

Ступінь дисбіозу	Характеристика	%
I (компенсована)	Зміни в кількості <i>E. coli</i>	7,8
II (субкомпенсована)	Біфідо- і лактодефіцити, збільшення чисельності УПМ	78,6

III (декомпенсована неускладнена)	Рідкі біфідо- і лактодефіцити поява E. coli з патогенними властивостями, клінічні прояви дисфункції кишечника	13,6
IV (декомпенсована ускладнена)	Відсутність нормофлори, наява патогенних мікробів, важка дисфункція ЖКТ, ендотоксимія	0

У хворих на ПРС з III ступенем дисбіозу виявлялися наступні клінічні прояви: діарея, закрепи, здуття живота, чередування діареї і закрепів, астено-невротичний синдром. Хворі на ПРС з II ступенем дисбіозу мали скарги на підвищену стомлюваність 35,9 % (37 хворих) та емоційну лабільність – 40,7 % (42 хворих).

Після проведення курсу лікування на протязі 21 доби суттєво змінюються показники МБ-тк лише в основній групі, яка отримувала додатково біотерапію (табл. 4).

Таблиця 4

Мікробні показники матеріалу з товстого кишечника у хворих на ПРС до і після лікування з використанням про- і пребіотиків n=103

№ п/п	Показники	До лікування	Після лікування	
			контроль	основна група
1	2	3	4	5
1	Кількість пацієнтів зі зниженим рівнем біфідобактерій	80 (77,6 %)	85 (82,5 %)	37 (36 %)
2	Кількість пацієнтів зі зниженим рівнем лактобацил	74 (71,8 %)	80 (77,6 %)	42 (40,7 %)
3	Кількість пацієнтів зі зниженим рівнем E. coli	79 (76,6 %)	81 (78,6 %)	45 (43,7 %)
4	Кількість пацієнтів зі збільшеним рівнем грибів Candida	23 (22,3 %)	22 (21,35 %)	3 (2,9 %)

Як видно з даних табл. 4, число пацієнтів з нормодефіцитним станом (знижена кількість біфідо- і лактобактерій) зменшилось лише в основній групі практично в 2 рази: на 41,6 % кількість біфідобактерій та на 31,3 % – лактобактерій. В контрольній групі, яка отримувала лише базову терапію, кількість хворих з нормодефіцитом навіть збільшилась: на 4,9 % – дефіцит біфідобактерій та на 5,8 % – дефіцит лактобактерій. Кількість пацієнтів з підвищеним рівнем УПМ в основній групі зменшилась майже вдвічі, зі зниженим рівнем E. coli в основній групі зменшилась на 32,9 %, тоді як в контрольній – на 2 % збільшилась, кількість грибів Candida зменшилось в 7 разів в основній групі (на 19,4 %) і практично не змінилось в контрольній (менше на 0,95 %).

Застосування комплексу про- і пребіотиків призвело до вірогідного зростання вмісту біфідо- і лактобактерій, повноцінної кишкової палички, при цьому знижувався вміст стафілококів, стрептококів, грибів роду Candida, протею. Спостерігалась елімінація форм E. coli з гемолітичними властивостями.

Що стосується протеолітичної активності, за даними літератури, прихований ранній сифіліс супроводжується суттєвими змінами в стані імунної, антиоксидантної та інших захисних систем організму. Відомо також, що на ці системи значний вплив має протеолітична система організму. Однак в науковій

літературі ми не знайшли праць, в яких би було вивчено стан мікробіоценозу в різних анатомічних частинах організму та стан протеолітичної системи за умов сифілісу.

В сироватці крові визначали загальну протеолітичну активність (ЗПА) за швидкістю гідролізу казеїну при рН7,6 та активність катепсину D за гідролізом гемоглобіну при рН 3,5 і виражали її в нкат/л сироватки. Вміст інгібітору трипсину визначали БАПНА-амідазним методом і виражали в г інактивованого трипсину на 1 л сироватки.

Отримані нами результати дослідження цієї системи наведено в табл. 5.1 і 5.2, з яких видно, що у хворих значно підвищуються усі показники протеолітичної системи, причому активність лужних протеаз (ЗПА) навіть в більшій мірі, ніж активність катепсину D.

Таблиця 5.1

Загальна протеолітична активність (ЗПА) сироватки крові хворих на ПРС (нкат/л)

№ п/п	Групи	До лікування	Після лікування
1	Контрольна, n=50	7,05±0,64	4,90±0,39 p <sub>1</sub> <0,01
2	Основна, n=53	6,51±0,73 p>0,05	2,85±0,34 p<0,001
3	Здорові, n=12	3,00±0,29	

Таблиця 5.2

Активність катепсину D (рН 3,5) в сироватці крові хворих на ПРС (нкат/л)

№ п/п	Групи	До лікування	Після лікування
1	Контрольна, n=50	8,76±1,04	6,29±0,72 p <sub>1</sub> >0,05
2	Основна, n=53	10,13±0,97 p<0,05	3,82±0,45 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001
3	Здорові, n=12	4,26±0,37	

Як відомо з даних літератури, підвищення протеолітичної активності свідчить про наявність в організмі запального процесу. Ріст рівня інгібітору трипсину (табл. 5.3) найбільш вірогідно є реакцією на збільшення активності протеаз.

Базове лікування сифілісу антибіотиком і вітамінами (контрольна група) призводить до зниження на 28–30 % активності протеаз, однак рівень інгібітору продовжує зростати, і тому коефіцієнт ІТ/ЗПА після проведеного базового лікування збільшився майже в 2 рази (Рис. 1).

Таблиця 5.3

Інгібітор трипсину в сироватці крові хворих на ПРС (г/л)

№ п/п	Групи	До лікування	Після лікування
1	Контрольна, n=20	0,78±0,08	1,03±0,07 p <sub>1</sub> <0,05
2	Основна, n=35	0,67±0,05 p>0,05	1,25±0,09 p<0,05
3	Здорові, n=12	0,38±0,02	



Пробіотична терапія, яка включала введення синбіотиків: біфідумбактеріну, біфіформу, пребіотика інуліну, а також гепатопротектора гепабене, імуномодулятора рослинного походження імуналу та сорбенту ентеросгелю, в значно більшій мірі впливала на стан протеолізу, ніж одна базова терапія. При цьому активність протеаз зменшувалась на 56–62 %, а рівень інгібітору зростав майже вдвічі, що дало значний (більш, ніж в 4,0 рази) ріст коефіцієнту ІТ/ЗПА (Рис. 1).

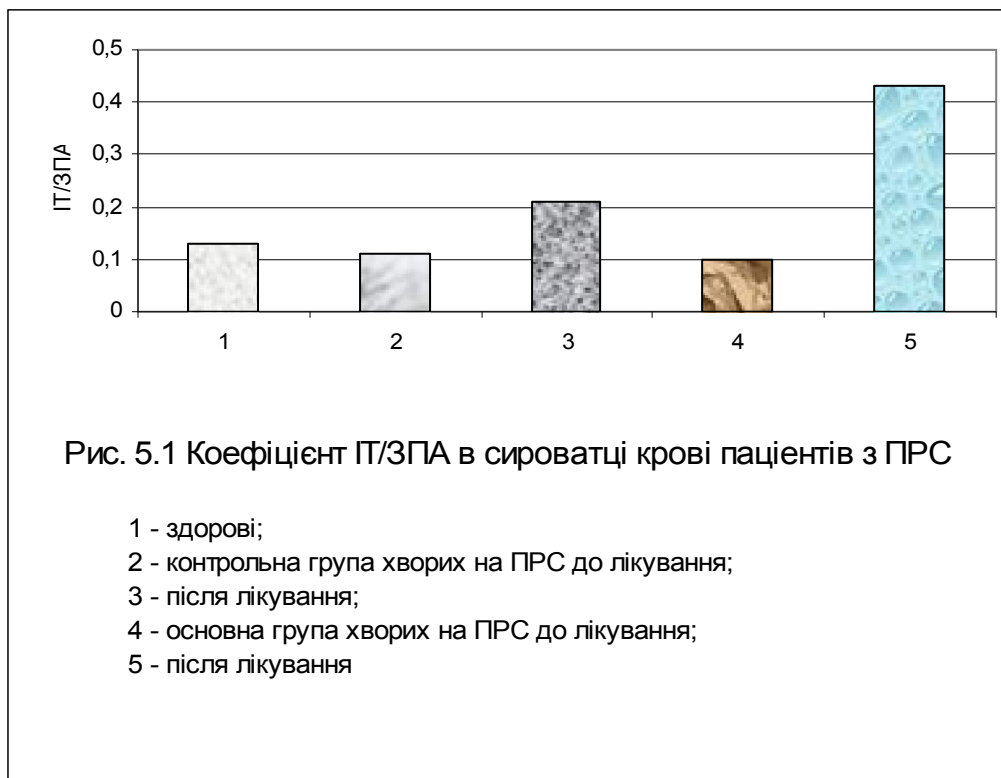


Рис. 1

Отримані нами дані про такі позитивні зміни в стані протеолізу свідчать про виражену лікувальну ефективність пробіотичної терапії у хворих на ПРС. В той же час представлені дані дають підстави вважати, що наявність дисбактеріозу в організмі є основою для хронізації патологічного процесу, про що свідчить активація протеолізу. Застосування біопрепаратів нормалізує стан протеолізу, активація якого має інфекційне походження.

Імунологічна відповідь при сифілісі зазвичай формується за рахунок змін з боку клітинної і гуморальної ланок імунітету. Для успішного лікування сифілітичної інфекції є дуже важливим стан імунної системи, на який має вплив неспецифічна терапія.

Кров досліджували в першій і в останній (21) день лікування. Визначали вміст лейкоцитів, нейтрофілів, моноцитів та еозинофілів. Лімфоцити диференціювали на Т- і В-форми; в свою чергу з фракції Т-лімфоцитів за чутливістю до теофіліну визначали Т-супресори і розраховували їх частку від загальної кількості Т-лімфоцитів. Характеристику нейтрофілів здійснювали за такими показниками як фагоцитарний індекс, фагоцитарне число і здатність до адгезії. Крім того, в сироватці крові методом імунодифузії (за Манчіні) визначали вміст імуноглобулінів А, М і G.

В результаті визначення лейкоцитарної формули крові хворих на ПРС до і після лікування комбінацією про- і пребіотиків (Біфіформ, Біфідумбактерін + Інулін), гепабене та імуналом спостерігалися зміни в кількості нейтрофілів, частка їх від загальної кількості лейкоцитів знижується в 1,5 рази.

Як свідчать отримані нами дані, у хворих на ПРС значно зменшується як абсолютна, так і відносна кількість нейтрофілів (на 25 %). Показником активності нейтрофілів є фагоцитоз. У хворих на ПРС суттєво зменшується кількість фагоцитуючих клітин і різко, майже втричі, зменшується фагоцитарне число. Це свідчить про значне ослаблення фагоцитозу як одного із найважливіших механізмів неспецифічного імунітету. Можливо, що саме ця обставина є вирішальною в патогенезі ПРС. Причинами такого пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів можуть бути різні фактори, в тому числі порушення мікробіоценозу.

Результати наших досліджень свідчать, що застосування в комплексному лікуванні хворих на ПРС синбіотиків значно збільшує фагоцитарну активність нейтрофілів ( $p < 0,01$ ), кількість фагоцитарних клітин ( $p < 0,01$ ) і абсолютну кількість нейтрофілів ( $p < 0,05$ ): з 3,0 до 3,9 – в основній групі, та з 2,9 до 3,2 – в контрольній (при нормі – 4,3). Також відбувається у хворих на ПРС збільшення концентрації IgM, з якими зв'язують розвиток у подальшій серорезистентності на фоні повноцінного протисифілітичного лікування. В основній групі в порівнянні з контрольною по закінченні лікування рівень IgM зменшується на 2,2 % (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Концентрація імуноглобулінів М в плазмі хворих на ПРС до і після лікування

№	Групи	До лікування (IgM)	Після лікування (IgM)
1	Контрольна, n=50	1,82±0,20	1,93±0,30
2	Основна, n=53	1,83±0,20	1,90±0,30
3	Здорові, n=10	1,35±0,23	

Таким чином, проведені нами дослідження дають підстави вважати, що в імунному статусі хворих на ПРС важливою ланкою патогенезу є нейтрофілопенія з пригніченням фагоцитарної активності та збільшення рівня IgM. Саме ці обставини можуть створювати умови для розвитку серорезистентних форм сифілісу. Нормалізація мікробіоценозу за допомогою синбіотиків суттєво впливає на стан нейтрофілів, рівень IgM.

КСР по закінченні курсу лікування в основній групі в порівнянні з контрольною були кращими і склали відповідно: основна/контрольна – негативних 7,5 % і 4 %, слабкопозитивних 5,66 % і 2 %, з титрами 1:5 – 15 % і 8 %, 1:10 – 24,5 % і 20 %, 1:20 – 24,5 % і 34 %, 1:40 – 22,6 % і 28 %, 1:80 – 0 і 4 %.

Окрім того, по закінченню курсу лікування з числа хворих з обох груп було сформовано 2 групи, де негативація комплексу КСР була дуже повільною або не сталося зовсім. З основної групи 10 хворих – група «основна-2» (6 жінок і 4 чоловіка) і з контрольної, «контрольна-2» – 10 хворих (5 жінок і 5 чоловіків). Групи мало відрізнялися по віковому і статевому складу, показникам КСР. Серед показників КСР в обох групах превалювали титри 1:20 та 1:40, які залишилися незмінними впродовж всього курсу лікування (у 4 хворих з основної-2 групи і у 5 хворих з контрольної-2 групи), та відповідно у 5 і 6 хворих, в яких титри зменшилися менш ніж в 2 рази. В цих групах було застосовано метод мембранного плазмаферезу, в кількості 4–5 процедур для жінок і 5–6 процедур для чоловіків.

При аналізі даних КСР через 10 днів по закінченні лікування в основній-2 групі порівнянно з контрольною-2 групою зниження титрів з 1:20 до 1:10 відбулося у 20 % хворих, і до 1:5 у 10 %, з 1:40 до 1:20 у 20 %, і до 1:10 у 10 % хворих у 40 % – залишилося незмінним, в контрольній-2 групі відповідно: з 1:20 до 1:10 у 20 % хворих, з 1:40 до 1:20 у 20 % хворих у 60 % залишилися незмінними.

Загалом, покращення результатів негативації КСР в основній-2 групі краще ніж в контрольній-2 групі, майже в 1,5 рази.

Таким чином, можна дійти висновку, що в патогенезі ПРС значну роль відіграє наявність у хворих на ПРС дисбіозу товстого кишечника. Останній негативно впливає на імунний стан організму, зокрема на фагоцитарну систему, і обумовлює особливості патогенезу і клінічного перебігу цієї хвороби. Тому нормалізація мікробіоценозу кишечника є не тільки важливим моментом в комплексному лікуванні ПРС, але й профілактиці виникнення серорезистентних форм сифілісу. Також наявність в макроорганізмі ендотоксинів, невідомих медіаторів запалення, продуктів життєдіяльності збудника, можливо, уповільнює негативацію КСР, застосування процедури плазмаферезу покращує показники негативації КСР.

Наші дослідження визначили ефективний напрямок в підходах до комплексного лікування сифілісу. Ефективність цього напрямку базується на фундаменті патогенетичних механізмів розвитку ПРС, в основі яких поряд з іншими механізмами має велике значення і стан мікробної системи організму, активність протеолітичної системи та імунореактивність.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі щодо підвищення ефективності лікування прихованого раннього сифілісу, зокрема запобігання розвитку серорезистентності

шляхом проведення комплексної патогенетичної терапії, спрямованої на корекцію стану мікробіоценозу товстого кишечника, нормалізацію показників системи протеолізу та імунного статусу в організмі хворих.

1. Прихований ранній сифіліс посідає перше місце в структурі захворюваності на сифіліс в Одеському регіоні і складає: 58,9 % (835 випадків) – в 2004 р., 62,3 % (785 випадків) – в 2005 р., 60,8 % (673 випадка) – в 2006 р. – відповідно від всіх випадків зареєстрованих в місті та області.

2. У 100 % хворих на ПРС встановлено порушення кишкового екобіоценозу. У 78,6 % пацієнтів встановлена наявність дисбактеріозу товстого кишечника II ступеня важкості, у 13,6 % – III ступеня, у 7,8 % – I ступеня важкості. За типом дисбіозу превалював змішаний дисбіоз – 79,6 %. Дисбактеріоз був обумовлений зниженням на 2–3 порядку індигенної мікрофлори: популяції біфідо- і лактобактерій, зниженням на 2–4 порядку загальної кількості кишкової палички, збільшенням вмісту умовно-патогенної і патогенної мікрофлори, розмноженням аеробної мікрофлори: стафілококів, стрептококів, гемолітичних ентерококів, появою дріжджоподібних грибів роду *Candida*. По закінченню лікування спостерігалась нормалізація зазначених показників.

Також, при проведенні досліджень клітинного складу крові було встановлено, що реакція організму хворих на ПРС проявляється активацією імунної системи, що відображається у перебудові обмінних процесів в імунокомпетентних клітинах – лейкоцитах, які полягають у збільшенні кількості лімфоцитів на 13 %, моноцитів – на 6 % і еозінофілів – на 3 %, нейтропенії, частка нейтрофілів знижується на 25 %, і значному пригніченні фагоцитарної активності фагоцитів, майже втричі зменшується фагоцитарне число, та збільшенні рівня IgM на 35 %. Результати наших досліджень свідчать, що застосування синбіотиків в комплексному лікуванні збільшує абсолютну кількість нейтрофілів та фагоцитарне число в 1,5 рази в основній групі та зменшує рівень IgM в основній групі в порівнянні з контрольною на 2,2 %.

3. На основі даних біохімічного дослідження встановлено, що у хворих на ПРС відбувається активація протеазно-інгібіторної системи крові, яка відіграє центральну роль в обміні білків, розвитку запалення імунореактивності і є індикатором патологічного процесу. Так, у хворих на ПРС значно більше, ніж в 2 рази, зростає в сироватці крові загальна протеолітична активність і активність катепсину D, а також зростає в 1,9 рази рівень інгібітору трипсину. Лікування без включення до базисної терапії препаратів синбіотиків через 21 добу знижує на 28 – 30 % активність протеаз, однак рівень інгібітору трипсину збільшується на 40 %. Включення в комплексне лікування біопрепаратів знижує активність протеаз на 56–62 %, а рівень інгібітору трипсину збільшує вдвічі, що свідчить про зменшення активності запальних, алергічних процесів.

4. На основі мікробіологічних, біохімічних, серологічних, імунологічних досліджень та оцінки клінічної ефективності розроблено комплексний метод лікування хворих на прихований ранній сифіліс з використанням біопрепаратів: пробіотиків – біфіформу по 1 капсулі 2 рази на добу на протязі 2 тижнів, біфідумбактеріну по 5 доз 3 рази на добу, пребіотика – інуліну по 500 мг 3 рази на добу per os, гепабене по 1 капсулі 3 рази на добу, імуналу по 20 крапель 3 рази на добу на протязі 21 доби та ентеросгелю внутрішньо 3 рази на добу між прийомами їжі і медикаментів на протязі перших 7 днів.

Застосування мембранного плазмаферезу у хворих на ПРС з повільною негативацією КСР в основній-2 групі покращує негативацію RW на 20 %.

5. Негативація серологічних реакцій (RW) після закінчення лікування в основній групі (групі спостереження) в середньому на 5,4 % була кращою ніж у контрольній групі (групі порівняння).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Клініко-лабораторна діагностика сифілісу повинна включати в себе, окрім загальноприйнятих алгоритмів обстеження, також і додаткові лабораторні дослідження: стану мікробіоценозу товстого кишечника, де зосереджено до 70 % мікрофлори макроорганізму, і функціонального стану системи протеаз як системи відібражаючої стан захисних сил організму.

2. Розроблено і впроваджено у практику новий, комплексний, патогенетично обґрунтований метод лікування хворих на прихований ранній сифіліс, що передбачає застосування поряд зі специфічною антибіотикотерапією бактерійних біологічних препаратів, посилюючих як місцевий, так і загальний імунітет, особливо в умовах пригнічення імунореактивності і погіршення стану мікробіоценозу товстого кишечника на тлі прийому великих доз антибіотиків для лікування основного захворювання.

Додатково до базисної терапії було призначено: Біфіформ по 1 капсулі 2 рази на день (2 тижня), Біфідумбактерін по 5 доз тричі на добу, Інуліну з цикорію по 500 мг. тричі на добу, Гепабене по 1 капсулі 3 рази на добу, Імунал по 20 крапель 3 рази на добу, Ентеросгель по 1 ст. л. перші 7 днів (21 день) разом з раціональним харчуванням: включенням до раціону кисломолочних продуктів, біоюгуртов, біокефірів тощо на протязі всього курсу лікування (21 день) (Патент України № 21627 від 25 березня 2007 р.).

Рекомендовано застосування процедури плазмаферезу у хворих на ПРС з повільною негативацією КСР.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в медичну практику обласного і міського ШВД Одеси, Миколаїва, Херсона, а також в педагогічний процес викладання курсу венерології Одеського державного медичного університету.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лебедюк М. М. Вплив пробіотичної терапії на протеолітичну активність і рівень інгібітору трипсину в сироватці хворих на прихований ранній сифіліс / М. М. Лебедюк, І. В. Ашаніна., А. П. Левицький // Одеський медичний журнал. – 2005. – № 6 (92). – С. 47–50.
2. Ашаніна І. В. Корекція мікробіоценозу товстої кишки у хворих на прихований ранній сифіліс препаратами про- і пребіотиків / І. В. Ашаніна // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 2 (94). – С. 37–39.
3. Ашаніна І. В. Імунологічні зміни крові у хворих на прихований ранній сифіліс після лікування біфідумбактерином та інуліном / І. В. Ашаніна // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 5 (97). – С. 19–22.
4. Ашаніна І. В. Патогенетичне обґрунтування комплексної терапії хворих на прихований ранній сифіліс з урахуванням стану мікробіоценозу та протеолітичної системи / І. В. Ашаніна // Український журн. дерм. венерол. косметології. – 2008. – № 4 (31). – С. 86–89.
5. Ашаніна І. В. Вплив пробіотиків на протеолітичну активність та рівень інгібітору трипсину у хворих на ПРС // Актуальні питання патології шкіри: наук.-практ. конф.: тези. – Одеса, 2005. – С. 10–11.
6. Ашаніна І. В. Аналіз мікрофлори товстої кишки у хворих на сифіліс // Молодь – медицині майбутнього: міжнар. студент. наук. конф., 21-22 квіт. 2005 р.: тез. доп. – Одеса, 2005. – С. 152–153.
7. Ашаніна І. В. Эффективность применения биопрепаратов у больных скрытым ранним сифилисом // Актуальні питання патології шкіри: наук. – практ. конф.: тези. – Одеса, 2006. – С. 7–8.
8. Ашаніна І. В. Епідеміологічний аналіз захворюваності на сифіліс у вагітних в Одеському регіоні // Актуальні питання патології шкіри: наук.- практ. конф.: тези. – Одеса, 2004. – С. 8–9.
9. Ашаніна І. В. Корекція імунологічних змін у хворих на прихований ранній сифіліс // Молодь – медицині майбутнього: міжнар. студент. наук. конф., 20-21 квіт. 2006 р. – Одеса, 2006. – С. 11–112.
10. Ашаніна І. В. Лікування хворих на ПРС з включенням біопрепаратів // Молодь – медицині майбутнього: міжнар. студент. наук. конф., 26-27 квіт. 2007 р. – Одеса, 2007. – С. 21–22.

### АНОТАЦІЯ

**Ашаніна І. В. Патогенетична терапія хворих на прихований ранній сифіліс з урахуванням стану мікробіоценозу кишечника, протеолітичної і імунної систем організму.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби. – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, 2009.

Дисертація присвячена проблемі лікування хворих на прихований ранній сифіліс (ПРС), запобіганню розвитку серорезистентності після лікування ПРС, новому вирішенню наукового завдання щодо поліпшення ефективності лікування хворих на ПРС, з урахуванням стану мікробіоценозу кишечника, стану протеолітичної та імунної систем організму.

Проведений статистичний і клініко-епідеміологічний аналіз свідчить про досить значне поширення прихованих форм сифілісу в Одеському регіоні.

Розроблено алгоритм обстеження хворих на ПРС, який включає вивчення стану мікробіоценозу товстого кишечника у хворих на ПРС, стану протеолітичної та імунної систем крові.

Було проаналізовано дані 103 хворих на ПРС, з 2003 по 2006 рік, що знаходились на лікуванні у венерологічному відділенні ОШВД м. Одеса. Вивчено особливості патоморфозу сифілісу.

Отримано докази наявності дисбактеріозу у 100 % хворих на ПРС, пригнічення імунної системи: пригнічення фагоцитозу, нейтропенію, підвищення IgM., підвищення загальної протеолітичної активності, значення індексу інгібітор трипсину/загальна протеолітична активність, що свідчить про дисбаланс в стані гомеостазу, активацію процесів запалення і алергізації.

Додаткове призначення біопрепаратів та процедури плазмаферезу призводило до нормалізації всіх зазначених показників.

Розроблено та впроваджено в медичну практику новий метод комплексного лікування прихованого раннього сифілісу з метою профілактики виникнення серорезистентних форм після лікування ПРС.

**Ключові слова:** прихований ранній сифіліс, серорезистентність, мікробіоценоз кишечника, протеолітична система, імунітет, імуноглобуліни, пробіотики, плазмаферез.

## АННОТАЦИЯ

***Ашанина И. В. Патогенетическая терапия больных со скрытым ранним сифилисом с учетом состояния микробиоценоза кишечника, протеолитической и иммунной систем организма.*** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – кожные и венерические болезни. – Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, 2009.

Диссертация посвящена проблеме лечения больных со скрытым ранним сифилисом (СРС), профилактике развития серорезистентности после лечения СРС, новому решению научного задания по усовершенствованию эффективного метода лечения больных со скрытым ранним сифилисом, с учетом состояния микробиоценоза кишечника, протеолитической и иммунной систем организма.

На основании результатов анализа статистических данных и собственных исследований установлено что доля СРС в Одесском регионе среди других форм сифилиса является наибольшей и составляет 58 – 62 %. Средний возраст пациентов составляет 21-30 лет, среди заболевших большинство - женщины репродуктивного возраста.

Приведенные выше данные являются прогностически неблагоприятным фактором, который указывает на увеличение количества больных в перспективе.

Разработан алгоритм обследования больных со СРС, включающий комплекс лабораторных исследований. Для достижения поставленной цели изучено состояние МБ-тк, его количественный и качественный состав, состояние клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, в том числе уровень IgM, состояние протеолитической системы крови: общую протеолитическую активность, уровни ингибитора трипсина, катепсина D, индекс ИТ/ОПА.

Проанализированы данные 103 пациентов с СРС, с 2003 по 2006 год, которые находились на лечении в венерологическом отделении ОКВД г. Одессы. Изучены особенности патоморфоза сифилиса.

Установлено, что 100 % больных СРС имеют дисбактериоз разной степени тяжести.

В результате антигенного действия, обусловленного бледной спирохетой у больных активизируется иммунологический процесс, что проявляется увеличением количества лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, уменьшением количества нейтрофилов, фагоцитарного числа. Это все говорит об ослаблении фагоцитоза, как важнейшего механизма неспецифического иммунитета. Наряду с этим происходит активация системы протеолиза, что говорит об активации процессов воспаления и аллергизации происходящих под воздействием как специфического возбудителя, так и в результате дисбактериоза. Как известно нормальная микрофлора участвует в формировании неспецифического иммунитета, а дисбактериоз усложняет течение любого основного заболевания.

Проведена сравнительную характеристику между больными, которые принимали общепринятое лечение согласно инструкции по лечению и профилактике сифилиса и гонореи МОЗ Украины (1995) и больными, которым добавочно были включены биопрепараты.

Анализируя исследуемые показатели мы отметили в основной группе по сравнению с контрольной более положительную динамику по всем исследуемым критериям.

Установлена взаимосвязь между показателями системы протеолиза, микробиоценоза, иммунной системы организма и динамикой негативации КСР.

Предложенная нами схема комплексного лечения больных скрытым ранним сифилисом с использованием биопрепаратов и процедуры плазмафереза дает возможность улучшить лечение сифилитической инфекции: нормализовать биохимические, микробиологические, иммунологические показатели, достигнуть более положительной динамики негативации серологических реакций, способствует профилактике развития серорезистентности и рецидивов заболевания.

Предложенная комплексная терапия скрытого раннего сифилиса позволяет повысить эффективность лечения этой инфекции.

***Ключевые слова:*** скрытый ранний сифилис, серорезистентность, микробиоценоз кишечника, протеолитическая система, иммунитет, иммуноглобулины, пробиотики, плазмаферез.

## SUMMARY

***Ashanina I. V. Pathogenic ground of complex therapy of the patients with latent early syphilis taking into consideration the state of microbiocenosis, proteolytic and immunity systems of the organism.*** – Manuscript.

The dissertation for degree of the candidate of medical sciences in specialty 14.01.20. - skin and venereal diseases. – The O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2009.

The dissertation is devoted to the problem of treatment of the patients with latent early syphilis (LES) and preventive measures against seroresistent forms after treatment of the LES and substantiation of a new effective

method of treatment of the patients with latent early syphilis taking into consideration the state of microbiocenosis, proteolytic and immunity systems of the organism.

103 patients with LES were observed, from 2003 to 2006, who was treated in venereal department of Odessa. Pathomorphological peculiarities of syphilis were investigated.

Investigation of the microbiocenosis of the intestinal tract of patients with LES determined, that 100% of the patients have dysbacteriosis of different stage of development, studying of the proteolytic system to showed: increased CPA, increased IT/CPA index, and IgM, that proves dysbalance in state of immunity system, activation of the processes of inflammation and allergynesation.

Investigation of the immunity status showed deficiency of phagocytosis, neutropenia, higher level of Ig M.

A new complex method including probiotics and plazmaferesis was worked for the therapy of latent early syphilis.

**Key words:** latent early syphilis, seroresistence, intestine microbiocenosis, proteolytic system, immunity, immunoglobulins, probiotics, plazmaferesis.

#### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ПРС – прихований ранній сифіліс

СРС – скрытый ранний сифилис

СР – серорезистентність

МБ-тк – мікробіоценоз товстого кишечника

МОЗ – міністерство охорони здоров'я

КСР – клініко-серологічні реакції

RW – реакція Вассермана

Ig G, A, M – імуноглобуліни класів G, A, M.

РІФ – реакція імунофлюоресценції

ЗПА – загальна протеолітична активність

ІТ – інгібітор трипсину

УПМ – умовно-патогенна мікрофлора

ОШВД – обласний шкірно-венерологічний диспансер