

УДК 616.972-092-08

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ПРИХОВАНИЙ РАННІЙ СИФІЛІС З УРАХУВАННЯМ СТАНУ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТА ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ СИСТЕМИ

І.В. Ашаніна

Одеський державний медичний університет

Ключові слова: прихований ранній сифіліс, мікробіоценоз кишечника, пробіотики, протеолітична система.

На сучасному етапі захворюваність на сифіліс лишається однією з важливих проблем охорони здоров'я в багатьох країнах світу, зокрема і в Україні.

Особливої актуальності проблема набула у зв'язку з потребою в пошуку нових підходів до комплексної терапії різних форм сифілісу, зокрема прихованого раннього сифілісу, щоб поліпшити результати лікування та запобігти виникненню серорезистентних форм. Нині їхня частка у структурі захворюваності на сифіліс становить від 2 до 10%, а після лікування прихованого раннього сифілісу — 57% [7].

На сучасному етапі негативація клініко-серологічних реакцій (КСР) дуже повільна і триває для різних форм сифілісу від 1 до 5 років. Особливо повільно це відбувається при ранньому прихованому сифілісі, частка якого в структурі захворюваності сягає 40% [10]. Так, захворюваність на приховані форми сифілісу по Одесі та Одеській області в 2005 р. становила 60,5%, в 2006 р. — 62,7% усіх випадків сифілісу в регіоні.

Патогенетичні механізми формування прихованих форм захворювання зумовлені складною взаємодією імунної системи та *Treponema pallidum*, що призводить до розмодулювання імунної системи [3, 9, 10]. Запровадження у практику потужних антибіотиків пролонгованої дії та прискорених курсів лікування не розв'язує проблеми [9].

З розвитком медичної науки змінюється наше уявлення про характер захворювань, переглядається їхня діагностична значущість, що потребує нових підходів до 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 макроорганізму та закономірно втягується у всі патологічні процеси, що відбуваються з макроорганізмом. Дисбіоз ускладнює перебіг будь-якого основного захворювання, погіршує результати лікування, подовжує існування клініко-лабораторних ознак захворювання [5, 13, 14].

Тому вивчення різних аспектів прихованого сифілісу та необхідність пошуку нових методів лікування з урахуванням особливостей мікробіоценозу товстого кишечника, стану системи протеаз, яка відіграє центральну роль в обміні білків, розвитку заpalення, імунонеактивності, є доцільним.

Матеріали та методи дослідження

Протягом 2004—2006 років проведено статистичне, клінічне, лабораторне (бактеріоскопічне, бактеріологічне, серологічне) обстеження 103 хворих на прихований ранній сифіліс (ПРС). Зібрано анкетні дані, скарги на момент обстеження, з'ясовано характер клінічного перебігу захворювання.

Діагноз ПРС встановлювали згідно з єдиною класифікацією сифілісу, затвердженою наказом Міністерства охорони здоров'я України № 286 від 07.06.2004, на підставі клінічного огляду хворих, даних анамнезу життя і захворювання, статевого анамнезу, клінічного перебігу хвороби, а також з урахуванням результатів лабораторного та серологічного обстеження. Останнє включало такі дослідження: RW, РИФ-200 та РИФ-абс., які виконували відповідно до наказу МОЗ № 204 від 29.12.92 на основі «Уніфікації лабораторних досліджень з діагностики хвороб, що передаються статевим шляхом», та Інструкції МОЗ У 2005.

Стан мікробіоценозу товстої кишки визначали за методичними рекомендаціями Н.М. Грачової [6] з використанням 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 — за гідролізом гемоглобіну, вміст інгібіторів трипсину розраховували за ступенем інгібіції кристалічного трипсину. Його активність визначали за гідролізом синтетичного субстрату БАПНА (бензоїл-аргінін-р-нітроанілід) (А.П. Левицький, 2001).

Форму дисбіозу кишечника діагностували згідно з класифікацією С. Борщ і В. Куцик (2005) [1].

Результати та їхнє обговорення

Аналіз статистичних даних щодо захворюваності на сифіліс в Одеському регіоні свідчить про зниження рівня загальної захворюваності на сифіліс, але на тлі зменшення його ранніх форм масова частка прихованого раннього сифілісу становить 59—61%. Відповідні дані представлено в табл. 1.

Таким чином, випадків сифілісу в Одеському регіоні зареєстровано 1417 у 2004 р., 1260 — у 2005 р., 1106 — у 2006 р., тобто спостерігається спад захворюваності, але у відсотковому співвідношенні ми бачимо, що приховані форми, зокрема ПРС, у

Таблиця 1. Захворюваність на сифіліс в Одеському регіоні у 2004—2006 рр., на 100 тис. населення

Нозологічна форма сифілісу	2004	2005	2006
Первинний	132 (9,3%)	92 (7,3%)	73 (6,6%)
Вторинний	431 (30%)	366 (29%)	343 (31%)
Прихований ранній	835 (58,9%)	785 (62,3%)	673 (60,8%)
Прихований пізній	10 (0,7%)	10 (0,79%)	10 (0,9%)
Нейросифіліс	6 (0,4%)	6 (0,47%)	6 (0,54%)
Природжений ранній	3 (0,2%)	1 (0,07%)	1 (0,09%)

структурі переважають: 58,9—62,3%, збільшилася кількість випадків 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 — 46 чоловіків (44,6%) і 57 жінок (55,3%) віком від 14 до 50 років, яких було поділені на дві групи: основну — 53 хворих і контрольну — 50 пацієнтів. В основній групі, крім базисної терапії, яка включала бензилпеніцилін КД — 168 млн од., вітаміни В₆, В₁₂ № 14, додатково було призначено «Біфідумбактерин» по 5 доз 3 рази/добу (21 день), «Біфіформ» по 1 капсулі 2 рази/добу протягом 2 тиж, «Інулін» по 500 мг 3 рази/добу, «Гепабене» по 1 капсулі 3 рази/добу, «Імунал» по 20 крапель 3 рази/добу протягом 21 дня та «Ентеросгель» усередину 3 рази/добу між їдою і вживанням медикаментів перших 7 днів лікування, також було рекомендовано внесення до денного раціону кисломолочних продуктів харчування.

У всіх хворих (100%) на прихований ранній сифіліс виявлено ту чи іншу форму дисбіозу. У 79,6% обстежених (82 пацієнти) 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 9 (8,7%) хворих виявлено гіпербіоз умовно-патогенної мікрофлори за рахунок збільшення кількості стрептококів, стафілококів або грибів роду *Candida*, у 4 (3,9%) пацієнтів був ізольований дисбіоз патогенів за рахунок появи гемолітичних форм. І лише у 8 (7,76%) випадках спостерігався нормодефіцитний дисбіоз за рахунок суттєвого зменшення кількості пробіотичних бактерій (табл. 2).

Обстежені мали переважно I—III ступені дисбіозу. Не було жодного пацієнта з дисбіозом IV ступеня (табл. 3).

Таблиця 2. Поділ хворих на ПРС за типом дисбіозу товстої кишки (n = 103)

Тип дисбіозу	Основні мікробні зміни	Кількість хворих
Нормодефіцитний	Біфідо-, лакто-, коли- й ентерококи — дефіцит	8 (7,76%)
Гіпербіоз УПМ	Збільшення грибів <i>Candida</i> , стрептококів або стафілококів	9 (8,7%)
Дисбіоз патогенів	Поява гемолітичних форм	4 (3,9%)
Змішаний	Нормодефіцит, поява патогенів, збільшення УПМ	82 (79,6%)
Здорові	Нормоценоз	0
Разом		103 (100%)

Таблиця 3. Поділ хворих на ПРС за ступенем дисбіозу товстої кишки (n = 103)

Ступінь дисбіозу	Характеристика	Кількість хворих
I (компенсована)	Зміни кількості <i>E. coli</i>	8 (7,8%)
II (субкомпенсована)	Біфідо- і лактодефіцити, збільшення чисельності УПМ	81 (78,7%)
III (декомпенсована неускладнена)	Рідкісні біфідо- і лактодефіцити, поява <i>E. coli</i> з патогенними властивостями, клінічні вияви дисфункції кишечника	14 (13,6%)
IV (декомпенсована ускладнена)	Немає нормофлори, патогенні мікроби, тяжка дисфункція травного каналу, ендотоксимія	0

У хворих на ПРС із III ступенем дисбіозу були такі клінічні вияви: діарея, закрепи, здуття живота, чередування діареї і закрепів, астено-невротичний синдром. При ПРС із II ступенем дисбіозу пацієнти скаржилися на підвищену втомлюваність 35,9% (37) та емоційну лабільність — 40,7% (42).

Після курсу лікування протягом 21 дня суттєво змінюються показники мікробіоценозу товстої кишки лише в основній групі, де хворим було додатково призначено біотерапію (табл. 4). Кількість пацієнтів з нормодефіцитним станом (знижена кількість біфідо- і лактобактерій) зменшилася лише в основній групі. В контрольній групі (базова терапія) хворих із нормодефіцитом навіть побільшало. Кількість пацієнтів з підвищеним рівнем УПМ в основній групі зменшилася майже вдвічі, грибів *Candida* зменшилося в 5 разів в основній групі, а в контрольній цей показник практично не змінився.

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

У сироватці крові визначали загальну протеолітичну активність (ЗПА) та вміст інгібітора трипсину. Отримані нами результати дослідження цієї системи наведено в табл. 5, з яких видно, що у хворих значно поліпшуються усі показники протеолітичної системи, причому активність лужних протеаз (ЗПА) навіть в більшій мірі, ніж активність катепсину D.

Як відомо з даних літератури, підвищення протеолітичної активності свідчить про запалення в організмі. Зростання інгібітора трипсину (див. табл. 5) найвірогідніше є реакцією на збільшення активності протеаз.

Базисне лікування при сифілісі антибіотиком і вітамінами (контрольна група) призводить до зниження на 28—30% активності протеаз, однак рівень інгібітора продовжує зростати, і тому коефіцієнт ІТ/ЗПА після терапії збільшився майже в 1,5 разу (див. табл. 5).

Пробіотична терапія, яка включає введення синбіотиків — «Біфідумбактерину», «Біфіформу», пребіотика «Інуліну», а також гепатопротектора «Гепабене», імуномодулятора рослинного походження «Імуналу» та сорбенту «Ентеросгелю», — значно більше впливала на стан протеолізу, ніж сама базисна терапія. При цьому активність протеаз зменшувалася на 56—62%, а рівень інгібітора зростає майже вдвічі, що дало істотне (більше ніж у 4 рази) збільшення коефіцієнта ІТ/ЗПА.

Отримані дані про такі позитивні зміни в стані протеолізу свідчать про виражену лікувальну ефективність пробіотичної терапії у хворих на ПРС. Водночас є підстави вважати, що дисбактеріоз в організмі слугує основою для хронізації патологічного процесу, про це свідчить активізація протеолізу. Застосування біопрепаратів нормалізує стан протеолізу, активізація якого має інфекційне походження.

Висновки

Прихований ранній сифіліс займає перше місце в структурі захворюваності на сифіліс в Одесі та

Таблиця 4. Мікробні показники матеріалу з товстої кишки у хворих на ПРС до і після лікування з використанням про- і пребіотиків (n = 103), кількість пацієнтів

Показник	До лікування	Після лікування	
		Контроль	Основна група
Знижений рівень біфідобактерій	80 (77,6%)	85 (82,5%)	37 (36%)
Знижений рівень лактобацил	74 (71,8%)	80 (77,6%)	42 (40,7%)
Знижений рівень <i>E. coli</i>	79 (76,6%)	81 (78,6%)	45 (43,7%)
Збільшений рівень грибів <i>Candida</i>	23 (22,3%)	22 (21,35%)	3 (2,9%)

Таблиця 5. Загальна протеолітична активність, активність катепсину D (рН 3,5) та вміст інгібітора трипсину у сироватці крові хворих на ПРС

Показник	Контрольна (n = 50)		Основна (n = 53)		Здорові (n = 12)
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Загальна протеолітична активність, нкат/л	7,05 ± 0,64	4,90 ± 0,39 P ₁ < 0,01	6,51 ± 0,73 P > 0,05	2,85 ± 0,34 P < 0,001	3,00 ± 0,29
Активність катепсину D (рН 3,5), нкат/л	8,76 ± 1,04	6,29 ± 0,72 P ₁ > 0,05	10,13 ± 0,97 P < 0,05	3,82 ± 0,45 P < 0,01; P ₁ < 0,001	4,26 ± 0,37
Інгібітор трипсину, г/л	0,78 ± 0,08	1,03 ± 0,07 P ₁ < 0,05	0,67 ± 0,05 P > 0,05	1,25 ± 0,09 P < 0,05	0,38 ± 0,02

Одеській області і становив 58,9% у 2004 р., 62,3% — у 2005 і 60,8% усіх випадків зареєстрованих в місті та області — у 2006 р.

100% хворих на ПРС скаржаться на розлади травлення. У 100% обстежених виявлено дисбактеріоз товстої кишки I—III ступенів тяжкості, змішаного типу, у 8% — I ступеня, у 81% — II і у 14% — III ступеня.

У патогенезі ПРС має значення активізація протеазно-інгібіторної системи крові, яка відіграє центральну роль в обміні білків, розвитку запалення, імунореактивності і є індикатором патологічного

процесу. Так, у хворих на ПРС більше ніж удвічі зростають в сироватці крові показники загальної протеолітичної активності і активності катепсину D, а також рівень інгібітора трипсину. Лікування без включення до базисної терапії препаратів синбіотиків через 21 добу знижує на 28—30% активність протеаз, однак рівень інгібітора трипсину збільшується майже на 40%. Включення в комплексне лікування пробіотичних препаратів знижує активність протеаз на 56—62%, а рівень інгібітора трипсину збільшує майже удвічі, що дає значне (більше ніж удвічі) зростання коефіцієнта ІТ/ЗПА.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барановский Ю.А., Кондрашина Э.И. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. — СПб, 2000. — 209 с.
2. Бондаренко В.М. Пробиотики и механизмы их лечебного действия // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 3. — С. 83—87.
3. Борисенко К.К., Лосева О.К., Назарова А.Ю. Эффективность лечения больных вторичным рецидивным и скрытым ранним сифилисом по новому укороченному методу // Вестн. дерматол. — 1989. — № 12. — С. 23—27.
4. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. — К.: Здоров'я, 1988. — 200 с.
5. Воробьев А.А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции // Журн. микробиол. — 1999. — № 6. — С. 102—105.
6. Грачева Н.М., Гаврилов А.Ф., Соловьев А.И. и др. Эффективность нового бактерицидного препарата биоспорина при лечении острых кишечных расстройств // ЖМЭИ. — 1996. — № 1. — С. 75—77.
7. Коляченко В.Г., Степаненко В.И. Проблема серорезистентности при сифилисе та перспективи її розв'язування

// Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2004. — № 1. — С. 88—89.

8. Левицкий А.П. Инулин — пища для бактерий, лекарство для людей. — Одесса: Изд-во КГОГТ, 2003. — 28 с.

9. Мавров И.И. Состояние проблемы заболеваний, передающихся половым путем // Дерматол. та венерол. — 2002. — № 3. — С. 3—11.

10. Мавров Г.И., Щербакова Ю.В. Скрытый сифилис на современном этапе // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2003. — № 4. — С. 58—63.

11. Мискин В.С., Лосева О.К. Серорезистентность при сифилисе в практике дерматовенеролога // ИППП. — 2003. — № 2. — С. 24—27.

12. Синовец А.С., Левицкий А.П. Ингибиторы протеолитических ферментов в медицине. — К.: Здоров'я, 1979. — 80 с.

13. Шендеров Б.Г. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1998. — № 1. — С. 61—65.

14. Шендеров Б.Г. Значение колонизационной резистентности в патогенезе инфекционных заболеваний. В кн.: Иммунология инфекционного процесса / Под ред. В.И. Покровского и др. — М., 1994. — 495 с.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СКРЫТЫМ РАННИМ СИФИЛИСОМ С УЧЕТОМ СОСТОЯНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА И ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

И.В. Ашанина

Представлены результаты микробиологического исследования микробиоценоза толстого кишечника и состояния протеолитической системы крови у 103 больных скрытым ранним сифилисом. При этом у всех больных установлен дисбактериоз различной степени тяжести, а также отмечено повышение протеолитической активности крови. После проведенного лечения с применением биопрепаратов выявлена нормализация этих показателей. Это свидетельствует о тесной взаимосвязи между состоянием микроэкологии пищеварительного канала и защитных систем организма.

PATHOGENETIC GROUND OF COMPLEX THERAPY IN PATIENTS WITH LATENT EARLY SYPHILIS TAKING INTO ACCOUNT CONDITION OF MICROBIOCYANOSIS AND PROTEOLYTIC SYSTEM

I.V. Ashanina

Results of microbiological investigation of microbiocyanosis of intestines and blood proteolytic system in 103 patients with latent early syphilis presented. Different stage of dysbacteriosis and high level of proteolytic blood activity were diagnosed in all patients. Normalization of all indexes registered after the treatment with biological medicines. Abovemention show connections between digestive system and host defense.