

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

Ашаніна
Ірина Володимирівна

УДК 616.972-02-092.-085

**Патогенетична терапія хворих на прихований ранній сифіліс з
урахуванням стану мікробіоценозу кишечника, протеолітичної і
імунної систем організму**

14. 01. 20 – шкірні та венеричні хвороби
Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Лебедюк Михайло Миколайович
доктор медичних наук, професор

Одеса – 2009

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	14
1.1 Прихований ранній сифіліс. Сучасний погляд на проблему, питання серорезистентності, стан імунітету при ПРС, застосування нових методів лікування (плазмаферез).....	14
1.2 Роль протеолітичних ферментів у патогенезі інфекційних захворювань	25
1.3 Роль про- і пребіотиків у профілактиці та терапії інфекційних захворювань.....	31
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	45
2.1 Методи дослідження.....	45
РОЗДІЛ 3 ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА СИФІЛІС В ОДЕСЬКОМУ РЕГІОНІ.....	58
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ, АКТИВНОСТІ ПРОТЕАЗ, ІМУННОГО СТАТУСУ, РЕЗУЛЬТАТІВ КСР У ХВОРИХ НА ПРС ДО ПОЧАТКУ ЛІКУВАННЯ І В КІНЦІ ЛІКУВАННЯ.....	67
4.1 Характеристика обстежених хворих на ПРС.....	67
4.2 Стан еубіозу товстого кишківника у хворих на ПРС та його корекція біопрепаратами.....	77

4.3 Вплив пробіотичної терапії на протеолітичну активність та рівень інгібітора трипсину в сироватці хворих на ПРС.....	86
4.4 Імунологічні зміни у хворих на ПРС та їх корекція біопрепаратами.....	93
4.5 Результати плазмаферезу у хворих на ПРС.....	103
4.6 Стан КСР у хворих на ПРС після закінчення лікування.....	106
РОЗДІЛ 5 РОЗРОБКА КОМПЛЕКСНОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ПРС.....	109
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ПРС.....	114
ВИСНОВКИ.....	123
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	127

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І
ТЕРМІНІВ

ЕБ – еритроцити барана

ЕМ – еритроцити миші

Е-рук – клітини, що утворюють розетки з еритроцитами барана

ЕК – екстракорпоральний контур

ЗПА – захворювання, що передаються статевим шляхом

ІРІ – імунорегуляторний індекс

ІФА – імуно-ферментний аналіз

КСР – клініко-серологічні реакції

М-рук – клітини, що утворюють розетки з еритроцитами миші

МБ – мікробіоценоз

МБ тк – мікробіоценоз товстого кишечника

ОШВД – Одеський шкірно-венерологічний диспансер

ОЩ – оптична щільність

ПРС – прихований ранній сифіліс

РІФ – реакція імунофлюоресценції

RW – Реакція Вассермана

СР – серорезистентність

Тс – Т-лімфоцити-супресори

Тх – Т-лімфоцити-хелпери

Ig A, M, G – імуноглобуліни класів А, М, G

УПМ – умовно-патогенна мікрофлора

НТТ – нетрепонемні тести

ТТ – трепонемні тести

ВСТУП

Актуальність теми захворюваності на сифіліс залишається однією з важливих проблем охорони здоров'я в багатьох країнах світу, включаючи й Україну. Захворювання, що передаються статевим шляхом, є складною медико-соціальною проблемою в зв'язку з їх значним поширенням. Сифіліс сьогодення – найбільш серйозне венеричне захворювання, що становить реальну загрозу здоров'ю нації. Сучасний сифіліс характеризується подовженням інкубаційного періоду, превалюванням прихованих та рецидивних форм.

Прихований ранній сифіліс може бути чинником ураження внутрішніх органів, нервової системи, призводити до загибелі плода у вагітних [60, 72, 112, 118, 120, 148, 163, 185, 212, 215].

За оцінкам ВООЗ, в світі щороку інфікується близько 15 млн осіб. Незважаючи на наполегливе вивчення патогенезу цієї хвороби, залишаються нез'ясованими багато аспектів цього захворювання. Зокрема, чому хвороба прогресує на фоні вираженої гуморальної та клітинної відповіді. Приблизно у 60 % випадків сифіліс супроводжується іншими захворюваннями, що передаються статевим шляхом, частіше це уrogenітальні мікстинфекції, які пригнічують систему імунітету. Змішане інфікування змінює клінічну картину захворювання неоднозначно: характерний прихований перебіг захворювання, а при появі активних елементів – злоякісний перебіг як результат змін в механізмах розвитку інфекційного процесу [3, 7, 48, 51, 87, 97, 119, 121, 247—250].

Актуальність проблеми зумовлена необхідністю пошуку нових підходів до комплексної терапії різних форм сифілісу, зокрема прихованого раннього сифілісу, з метою покращення результатів лікування та запобігання виникнення серорезистентних форм, питома вага яких в загальній структурі захворюваності на сифіліс складає від 2 % до 10 %. Крім того, згідно з літературними

повідомленнями, після лікування прихованого раннього сифілісу (ПРС) серорезистентність (СР) складає – 57 % [84].

В умовах значного росту захворюваності на сифіліс, а також для зручності амбулаторного лікування були запроваджені методики використання пролонгованих антибіотиків, таких як бензатин-бензилпеніцилін G, екстенцилін та ретарпен [111, 124, 207, 223, 231]. Ці препарати показали свою ефективність при лікуванні первинного і вторинного свіжого сифілісу. Серорезистентність під час їх використання відмічалась досить рідко – 1,5 % або була відсутня. Навпаки, під час лікування вторинного рецидивного сифілісу вона становила – 49,2 %, а прихованого раннього сифілісу – 42,3–57,4 %. Протягом 36 місяців негативація КСР відмічалась тільки у 74,7 % хворих на ПРС [2, 4, 5, 8, 22, 22—24, 61, 85, 74, 199].

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 за раннього прихованого сифілісу, який в структурі захворюваності становить до 40 % [108, 109, 143]. Так, по Одеському регіону захворюваність на прихований ранній сифіліс в 2005 р. складала – 62,3 %, а в 2006 р. – 60,8% від всіх випадків сифілісу в регіоні. Загалом в Україні захворюваність на ПРС складає – 70 % у загальній структурі захворюваності на сифіліс.

У зв'язку з розвитком медичної науки змінюється наше уявлення про характер захворювань організму, переглядається їх діагностична важливість, що потребує нових заходів щодо лікування та діагностики. Існує досить специфічний резерв підвищення ефективності протисифілітичного лікування і зниження частоти СР. Він полягає в урахуванні індивідуальних особливостей організму. Необхідність такого підходу визнавали і визнають багато авторів. Зокрема, важлива роль у формуванні СР [65] відводиться: імунним порушенням, супутнім уrogenітальним захворюванням, наявності хламідійної і сифілітичної інфекції, яка оцінюється в 36,3–71,2 % [166].

В організмі людини, що складається з багатьох структур, важливе місце посідає еволюційно сформований склад специфічної бактеріальної флори – мікробіоценоз. Нормальна мікрофлора є складовою частиною макроорганізму та закономірно залучується до всіх патологічних процесів, що відбуваються з макроорганізмом. Це система багатьох мікробіоценозів, що мають свій видовий склад. Найскладнішим в організмі людини є мікробіоценоз товстої кишки, де знаходиться понад 60 % від усієї кількості мікроорганізмів. До складу мікробіоценозу кишківника входять представники 17 сімейств, 45 родів та понад 500 видів мікроорганізмів. При цьому кількість анаеробних мікроорганізмів в 1000 разів перевищує кількість аеробних. До складу найбільш чисельних представників мікрофлори входять: біфідобактерії, лактобактерії, бактероїди, еубактерії, ентерококи, кишкова паличка – до 90–99 % всіх мікроорганізмів. Другу частину становлять ентеобактерії, дріжджоподібні гриби тощо. Загальна кількість бактерій складає 10^{12} колонієскладаючих одиниць.

Кишковий МБ має суттєвий вплив на всі сторони життєдіяльності людини через біохімічні реакції та фізіологічні функції макроорганізму.

Стан рівноваги між макроорганізмом і МБ (еубіотичний стан) може бути зміщено під впливом різноманітних патологічних процесів[93]. Дисбіотичний стан розвивається під час пригнічення анаеробного компонента: біфідобактерій, лактобактерій, які контролюють кількість умовно-патогенної мікрофлори (стафілококів, стрептококів, дріжджоподібних грибів роду *Candida*). Розмноження умовно-патогенної мікрофлори ускладнює перебіг основного захворювання та може привести до різноманітних ускладнень [35—38, 50, 139, 152].

Хворі на сифіліс зазвичай отримують засоби, що сприяють підвищенню імунітету, адже захворювання супроводжується пригніченням імунітету; кишковий дисбактеріоз має свої імунологічні аспекти і пов'язаний зі станом імунної системи. Встановлено, що продукти життєдіяльності біфідо- і лактобактерій сприяють всмоктуванню вітамінів, мають відношення до

формування місцевого імунітету, насамперед товстої кишки, сприяють активізації фагоцитозу та беруть участь у синтезі Ig A [81, 106, 107].

Хворі на сифіліс зазвичай отримують великі дози антибіотиків, які руйнують еубіотичну рівновагу, що призводить до пригнічення імунітету, окрім того, антибіотики самі по собі є речовинами, що пригнічують імунітет. Таким чином, у хворих на сифіліс є необхідним вивчення стану МБ, з метою запобігання поглиблення процесів персистенції збудника та посилення реактивності організму для його елімінації[123].

Для розвитку кишкового дисбактеріозу при антибіотикотерапії має значення загибель нормальних симбіонтів, чутливих до препарату, та сенсibilізація організму. Як вже було зазначено, кишкова флора бере участь у формуванні імунної системи: мікроорганізми інвазують кишкову стінку, захоплюються макрофагами та служать антигенним подразником в формуванні антитіл. В організмі страждаючим на дисбіоз зменшується синтез імуноглобулінів та рівень показників неспецифічних факторів природної резистентності. Що більше виражений рівень дисбіозу, тим більший рівень імунологічних порушень.

Необхідність поєднання специфічної і неспецифічної терапії при лікуванні сифілісу активно застосовується, але не поєднується з можливістю зміни еубіотичної рівноваги, властивостей кишкової стінки і, як наслідок — погане всмоктування лікарських засобів, погіршення імунітету тощо. [45, 73, 90, 105, 122, 202, 211, 239].

Таким чином, викликають інтерес препарати, що мають здатність нормалізувати мікрофлору товстої кишки, мають антагоністичну активність проти широкого спектра патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, покращують обмінні процеси, підвищують неспецифічну резистентність організму: пробіотики, пребіотики. Препарати, які ми використовували: пробіотик Біфідумбактерин (препарат виробництва ЗАТ «Біолік», Україна), пробіотик Біфіформ (препарат виробництва Ferrosan, Данія) та пребіотик Інулін, розроблений НПА «Одеська біотехнологія», вироблений з коріння цикорія [102]. Призначення Гепабене як

препарату, що відновлює клітини печінки і стимулює білковий обмін, та Імуналу, який рекомендується при масивній антибіотикотерапії і сприяє підвищенню фагоцитозу, Ентеросгелю, який абсорбує на своїй поверхні УПМ – є патогенетично обґрунтованим.

Відомо, що плазмаферез, як метод виведення ендотоксинів і імунотерапії зменшує патологічний пул клітин крові, підвищує рівень фагоцитозу, що є надзвичайно важливим у процесі лікування [34].

Після комплексного курсу лікування хворих на ПРС, коли негативація КСР спостерігалася незадовільними темпами, додатково призначали процедури плазмаферезу.

Враховуючи, що при захворюванні на сифіліс страждають всі системи організму, змінюється гомеостаз, а мікробіоценоз товстого кишківника пов'язаний з усіма системами гомеостазу, зокрема, з імунною системою, при лікуванні сифілісу її стан є найважливішою умовою успішного лікування, вивчення МБ та шляхів корекції є доречним і виявляє науковий інтерес.

Для лікування ПРС запропоновано різні методики [128], що свідчать про пошук нових підходів до розв'язування проблеми, тому вивчення різних аспектів ПРС з урахуванням особливостей стану МБ, стану системи протеаз, імунного статусу та відповідних клініко-лабораторних показників на сучасному етапі є актуальним.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Одеського державного медичного університету, затвердженим МОЗ України та є фрагментом наукової праці кафедри дерматології та венерології ОДМУ: Клінічно-епідеміологічні особливості перебігу хронічних дерматозів та змішаної уrogenітальної інфекції: діагностика, лікування, профілактика. Державний реєстраційний номер № ДРН 0103U007960.

Гемостаз та імунітет з позиції функціональної взаємодії при сифілісі і деяких дерматозах, державний реєстраційний номер № ДРН 0102U006584.

Дисертант самостійно розробляла та здійснювала клінічну апробацію нового методу лікування хворих на ПРС на базі Одеського ШВД.

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 ПРС 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 клініко-серологічних реакцій.

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 ПРС.

Методи дослідження — епідеміологічні, клінічні, серологічні, біохімічні, імунологічні, бактеріологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

- Зроблено аналіз статистичних даних щодо 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 провідну роль в процесах імунореактивності, і показана залежність протеолітичної активності від застосованої комплексної терапії, зокрема з додаванням синбіотиків.

- Проведені дослідження розширюють уявлення про роль МБ-тк у підтримці еубіотичної рівноваги, запобіганню розмноження умовно-патогенної мікрофлори, яка ускладнює перебіг основного захворювання і може привести до різноманітних ускладнень.

- Розроблено комплексний метод лікування хворих на ПРС з додаванням до комплексної терапії біфідумбактерину, біфіформу, інуліну, гепабене, імуналу та ентеросгелю — препаратів, що мають імуномодельючу, нормалізуючу МБ-тк, та такою, що покращує обмінні процеси дію (Патент України № 21627).

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

- Запропоновано хворим, що мають повільну негативацію КСР або не мають її зовсім, використання методу мембранного плазмаферезу.

Практичне значення одержаних результатів.

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

- Запропоновано використання методу мембранного плазмаферезу хворим на ПРС, що мають повільну негативацію КСР після закінчення лікування або не мають її зовсім.

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

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, систематизацію, інтерпретацію отриманих результатів та їх статистичну обробку, сформульовані основні положення, висновки дисертації та практичні рекомендації.

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

Біохімічні дослідження проведені в Одеському науково-дослідницькому інституті стоматології АМН України; імунологічні дослідження здійснено в імунологічній лабораторії Одеського ШВД; мікробіологічні дослідження

проведено в мікробіологічній лабораторії Одеської міської інфекційної лікарні №5; серологічні дослідження проведено на базі серологічної лабораторії ОШВД та централізованої імуновірусологічної лабораторії м. Одеси.

Результати дисертаційних досліджень запроваджені в практику обласного та міського ШВД міст Одеси, Миколаєва, Херсона, а також до педагогічного процесу викладання курсу венерології студентам Одеського державного медичного університету.

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, 2007), на науково-практичних конференціях «Актуальні проблеми дерматовенерології» (Одеса – 2004, 2005), «Актуальні проблеми патології шкіри» (Одеса – 2007).

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 10 друкованих праць: 4 статті у наукових журналах (3 – у моноавторстві), визнаних ВАК України, 6 тез доповідей — у збірниках наукових конференцій. Отримано деклараційний патент на винахід № 21627 від 15 березня 2007 р.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Прихований ранній сифіліс (ПРС): сучасний погляд на проблему, питання серорезистентності і роль імунітету при ПРС, застосування нових методів лікування (плазмаферез)

Сифіліс – досить розповсюджена інфекція в багатьох країнах світу, за даними ВООЗ, в світі щорічно інфікується близько 15 мільйонів осіб. Епідемічна ситуація в Україні залишається несприятливою – після стрімкого зростання на початку 90-х років відбувався деякий спад – 64 на 100 000 тисяч населення за 2002 рік (Прес-реліз ВООЗ, 2002.). Так, в 1989 р. в Україні зареєстровано 4,1 хворих на сифіліс на 100 тис. населення, а в 1996 р. – 150,9, тобто в 37 разів більше. В 1997 р. захворіло 74 тис. осіб. Ці показники, наприклад, в Російській Федерації в 1997 р. становили 261,9 на 100 тис. населення. В 1996 р. в Україні на сифіліс захворіло 2135 вагітних жінок, у 71 новонародженого був встановлений діагноз вродженого сифілісу, з'явився побутовий сифіліс у дітей. 50 % захворілих – це особи віком 20–29 років. Захворюваність серед жінок 18–19 років склала 748,4 на 100 тис. населення. Всі ці цифри свідчать про небувалий рівень епідемії сьогодення [74]. Продовжується поява нових факторів, що впливають на захворюваність. Це економічні і соціальні перетворення суспільства, нові стереотипи статевої поведінки, міграційні процеси. Необхідно вивчати, аналізувати і враховувати ці фактори в боротьбі з сифілісом на сучасному етапі (Калюжна Л. Д., 1998). Поряд із соціальними факторами на динаміку захворюваності на сифіліс впливають біологічні особливості збудника і те, як він взаємодіє з організмом людини. Тому необхідні дослідження, спрямовані на множинний аналіз цих чинників для правильної організації боротьби з сифілісом в сучасних умовах [40, 74, 91].

Збудник сифілісу відноситься до порядку Spirochetales, сімейства Spirochaetaeae, роду Treponema, виду T. Pallidum [53].

З моменту відкриття збудника сифілісу (блідої трепонеми) на увагу заслуговують дослідження С. Levaditi і співавт. (1930), які отримали докази існування гранулярних форм блідої трепонеми. Ці автори висунули концепцію, за якою атипичні форми збудника сифілісу слід розглядати як певні стадії еволюційного циклу розвитку, а зернисті форми – як результат підвищення стійкості збудника[46].

З останнім явищем, вірогідно, зв'язані випадки рецидивів сифілісу на тлі медикаментозного лікування.

Гранулярна форма («невидима» стадія), на думку вищезгаданих авторів, що відповідає за зберігання інфекції в латентні періоди, стійка до впливу лікарських засобів та здатна протистояти антимікробним системам макроорганізму.

Відповідно до сучасних уявлень бліда трепонема (*Treponema pallidum*) має три форми існування:

- 1) спіралеподібну;
- 2) інцистовану;
- 3) L-форму.

При формах, які викликають інфікування, домінують спіралевидні. При рецидивних та прихованих формах сифілісу переважають атипові форми збудника [2, 9].

Причини, які зумовлюють зберігання блідої трепонеми в латентні періоди хвороби, до кінця не вивчено. Вважають, що мікроб отримує додаткову оболонку, яку йому створює фагоцит. Захищений клітинною мембраною фагоциту збудник сифілісу стає імунологічно недоторканим з боку макроорганізму. За своєю біологічною суттю ця форма наближається до інцистованих форм трепонем [26, 27, 80, 225].

Як відомо, бліда трепонема розмножується шляхом поперечного ділення, однак за певних умов середовища у спіралеподібних мікроорганізмів з'являються

більш надійні способи розмноження – через цисти, які сприяють збереженню інфекції в організмі, що має місце при тривалих латентних періодах сифілісу. Причому кількість інцистованих форм різко збільшується з терміном захворювання. При збереженні в середовищі L-трансформуючого агента відбувається репродукція L-форм з утворенням колоній цих форм. При усуненні L-трансформуючого агента L-форми можуть реверсувати в вихідну спіралеподібну форму. L-трансформування провокується лікуванням пеніцилінами, особливо в субтерапевтичних дозах. Механізм пов'язаний з дією пеніциліну на білду трепонему – гальмування синтезу попередників клітинної стінки, в зв'язку з цим пеніцилін діє активно в основному відносно спіралеподібних трепонем в період їх росту [203]. На цисти пеніцилін напряду не діє, а може виявляти опосередкований вплив через посилення фагоцитозу [170]. Збудник перебуває в рівновазі з макроорганізмом, що підтверджує основне правило еволюції – еволюція не дає великих селективних переваг жодному з взаємодіючих видів. Процес саморегулювання спрямований на збереження кожного з видів. Давно відомо, що у хворих на сифіліс, незважаючи на високий рівень в крові гуморальних антитіл, в відділяемому з тканин папул, широких кандилом виявляються живі і рухливі трепонемі. Мабуть, слід вважати, що якась кількість трепонем не розпізнається ні антитілами, ні Т-лімфоцитами завдяки мукоїдній оболонці, яка захищає трепонему від фагоцитозу макрофагами, або збудник виробляє імуносупресивні речовини, що гальмують розвиток імунітету [70, 82, 83, 126, 132, 175].

Можна припустити, що це є ще один механізм захисту трепонем від антитіл і Т-лімфоцитів. Відомо, що африканські трипаносоми, після проникнення в організм людини, викликають паразитемію, через 1–2 тижні настає латентний період на 1–2 тижня. Протягом цього часу кількість трипаносом різко зменшується. Такі цикли (загострення – латентний період) повторюються 10–15 разів, доки хворий не загине. Коли організм хворого очищується від паразита, у нього в сироватці виявляється високий титр антитіл, що реагують тільки з

антигеном, який тільки зник, але вони не реагують на нову хвилю паразитів. Це означає, що після елімінації першого варіанту паразита з'являється новий варіант, проти якого організму потрібно виробляти імунну відповідь [226, 232]. Взаємодія між макроорганізмом і трепоневою залишається нез'ясованою. Можна припустити, що в латентний період хвороби специфічні антитіла знищують частину збудника і стримують його розповсюдження організмом. В результаті антигенний стимул знижується і виявляється недостатнім для розвитку специфічних клітинних запальних вогнищ в різних органах і тканинах. Таким чином, можна сказати, що відсутність клінічних симптомів при ПРС свідчить про захисну функцію гуморального імунітету, хоча і не радикальну. Такі хворі потребують лікування до негативації КСР, оскільки рівновага між імунною системою хворого і блідою трепоневою може зрушитись і, як правило, не на користь хворого (третинний, вісцеральний, нейросифіліс). Позитивні серологічні реакції можуть зберігатися без змін після добре і неодноразово лікованого активного або прихованого сифілісу («рубець крові» старих авторів) [41, 132, 133, 177].

За дії різноманітних хімічних (антибіотики, сульфаніламід, антисептики), фізичних (температура, опромінення), а також деяких імунологічних факторів (що з'являються при втраті резистентності макроорганізму) відбувається перехід блідої трепонеми в L-форму. Останнє веде до створення чисельних атипичних форм збудника.

При довготривалому перебігу захворювання несприятливі явища (L-трансформація, інцистування, збереження збудника у полімембранних фагосомах, персистенція у лімфоцитах) є обґрунтуванням необхідності використання комбінованих (етіотропних і патогенетичних) методів лікування. Тобто, крім специфічних, протисифілітичних препаратів, необхідно, особливо при значній тривалості захворювання, невстановлених строках зараження, використовувати методи неспецифічної терапії, спрямовані на підвищення резистентності

макроорганізму. Останнє у хворих на сифіліс характеризується значним дисбалансом імунної системи [64, 66, 68, 125, 135, 214].

На сучасному рівні медицини до методів неспецифічної терапії відносяться: піротерапія, біогенні стимулятори, антиоксиданти, імуномодулятори, вітамінотерапія, антикоагулянти, регулятори мікроциркуляції, а також фізіотерапія [142]. Однак, слід пам'ятати, що останніми роками ставиться під сумнів доцільність занадто широкого застосування імуномодуляторів і безконтрольне втручання в функції імунної системи [77, 79, 115, 246].

За даними деяких авторів, прихований сифіліс характеризується найвищим рівнем клітинного імунітету на стадії інфікування. При цій формі сифілісу треба враховувати можливість неklasичного розвитку, коли захворювання з самого початку перебігає безсимптомно і діагноз базується виключно на серологічних реакціях [234]. В. М. Міліч (1987) вважає, що у більшості хворих на ПРС відмічається або затримання розвитку клінічних виявів, або взагалі відсутня клінічна маніфестація хвороби. Таким чином, він вважає можливим існування первинної латентності до сифілісу, при якій прихованому перебігу хвороби не передують клінічні вияви.

Чинники тривалого безсимптомного перебігу сифілітичної інфекції до кінця не з'ясовані. Деякі автори [67, 116] вважають, що в таких випадках встановлюється імунологічна рівновага між макро- і мікроорганізмами, при якій біда трепонема не здатна подолати природну неспецифічну резистентність організму і викликати патологічний процес з вираженими клінічними виявами. В той же час, захисні сили організму не можуть здійснити загибель або елімінацію збудника сифілісу [193].

На відміну від первинного сифілісу, при якому в плазмі крові переважають концентрації імуноглобулінів IgA, при ПРС найбільшу концентрацію мають IgG і M. Також слід відмітити, що при ПРС збільшується загальний титр антитіл, причому на кожній стадії процесу спостерігаються як високі, так і низькі титри антитіл, що свідчить про хвилеподібний перебіг інфекційного процесу [9, 58].

ПРС є небезпечною хворобою в плані формування серорезистентності (СР). СР при сифілісі також може бути пов'язана з формуванням так званих антиідеотипових антитіл, тобто вторинних антитіл, які утворюються у відповідь на появу протитрепонемних антитіл. Таким чином, наукова дискусійність питання СР переходить у практичну площину, зокрема щодо вирішення питання про доцільність призначення додаткового етіотропного лікування [157, 158, 238, 240]. У хворих на ПРС з самого початку лікування спостерігаються суттєві імунологічні відхилення від показників, які притамані хворим з класичним перебігом хвороби: зниження вмісту Т-супресорів, В-лімфоцитів, збільшення концентрації IgA, IgG, IgM, зменшення проліферативної активності клітин периферійної крові [167]. В подальшому спостерігається формування серорезистентності [161]. На сучасному етапі в серодіагностиці сифілісу важливе місце посідають методи виявлення Ig класу G і M, особливо IgM, оскільки з ним зв'язують розвиток серорезистентності, визначення IgM актуальне при діагностиці ранніх форм сифілісу, природженого сифілісу, рецидивів, реінфекції, а також при контролі виліковуваності. Окрім того, визначення IgM є цінним при вирішенні питання про лікування хворих з серорезистентністю [59, 99—101].

В ранньому періоді первинного сифілісу першими синтезуються IgM, після — IgG. В крові хворого IgM з'являються вже через 2 тижні після зараження, тоді як IgG — через 4 тижня. IgG не досягають високих титрів аж до пізньої стадії первинного сифілісу. В міру прогресування захворювання обидва класи імуноглобулінів досягають найвищої концентрації в другій стадії захворювання. Після того IgG циркулює не залежно від стадії захворювання, тоді як титр IgM корелює з активністю інфекції і, як правило, знижується у випадку успішного лікування [204]. При успішному лікуванні рівень сироваткових IgM прогресивно знижується, і останні в решті - решт зникають. Швидкість зниження титру IgM залежить від стадії захворювання, в який було розпочато лікування [179]. Коли лікування розпочато в ранній стадії сифілісу, швидкість зниження титрів буде вища, ніж при лікуванні на пізніх стадіях сифілісу, щонайменше в 4 рази. Час

повного зникнення IgM, як правило, спостерігається протягом 24 місяців [65, 169, 244].

Для визначення трепонемоспецифічних IgM застосовують імуноферментний аналіз (ІФА) [13, 95, 144, 145, 153, 173, 184].

Питання про СР при сифілісі – одне з найбільш актуальних у практичній і теоретичній сифілідології.

Присвячені СР публікації пов'язують її з двома основними моментами:

1) збереження в організмі людини живого і агресивного збудника – блідої трепонеми, на яку, зважаючи на деякі обставини (пізній початок лікування, лікування без урахування форми і тривалості захворювання, резистентність збудника до антимікробного препарату), не мало ефекту застосоване лікування — істинна серорезистентність, що викликає необхідність проведення протисифілітичної терапії; 2) різні імунологічні феномени з боку макроорганізму – так звана відносна серорезистентність, яка не потребує призначення специфічного лікування. Диференціювати істину і відносну серорезистентність практично не є можливим [136, 147, 198].

Першим, хто 1912 р. звернув увагу на можливість відсутності негативації реакції Вассермана у хворих, що отримували належне лікування з приводу сифілісу, був G. Milian. У випадках, коли відсутня клінічна маніфестація, ураження нервової, кісткової систем, вісцеральних органів, незважаючи на позитивні серологічні реакції, навряд чи можна говорити про сифіліс. Відбувається не патологічний процес, тобто прогресивність, а «носіння» блідих трепонем в вигляді цист- і L-форм. В зв'язку з цим позитивні реакції свідчать про здатність організму людини «інкапсулювати» збудника, перевести його в неактивне, мало- або авірулентний стан. І. І. Павлов з цього приводу казав: «И в медицине бывают затруднения, когда вы должны в картине болезни отличить, что в ней есть результат повреждения и что есть результат противодействия организма данному повреждению. Эти две категории явления часто спутываются. Дело науки и талантливости – разделить их и понять, что есть истинная болезнь и что есть

физиологическая мера против болезни» (Павловские среды, 1949, т. 3, с. 290) [149].

На цій підставі можна вважати, що своєчасна корекція імунного статусу на початковому етапі хвороби дозволить знизити ризик виникнення СР.

Враховуючи значну роль мікрофлори кишечника в імунорегуляторній функції макроорганізму, слід зазначити, що і в даному випадку, тобто при наявності ПРС, стан мікробіоценозу кишечника може суттєво впливати на характер перебігу хвороби.

Відомо, що у хворих з дисбіозом погіршується перебіг основного захворювання. Еубіотична мікрофлора сприяє формуванню місцевого імунітету на рівні слизової оболонки кишечника, бере участь в синтезі IgA, продукує бактеріоцини – антибіотикоподібні речовини, які пригнічують ріст патогенної та умовно-патогенної мікрофлори. Індигенна мікрофлора, яка складається, головним чином, з біфідобактерій та лактобацил, забезпечує колонізаційну резистентність слизових оболонок не тільки травного тракту, але й інших систем організму (сечостатева, дихальна, шкіра) [6, 209, 227, 236].

Під час вивчення рівня імунокомпетентних клітин було встановлено, що показники абсолютної і відносної кількості В-лімфоцитів були підвищені з високою мірою вірогідності за усіх форм сифілісу.

Підвищення рівня лімфоцитів свідчить про активне утворення антитіл до антигенів блідої трепонеми, що можна розглядати як позитивний фактор в боротьбі з інфекцією.

Наведені дані дозволяють вважати, що у хворих на ПРС ефективність лікування значною мірою залежить від результату корегування імунної системи та усунення причин, які обумовлюють її порушення. Тому дуже важливим є питання визначення наявності супутніх захворювань і способу їх лікування, особливо якщо використовувалися антибіотики, які суттєво впливають на імунобіологічний стан організму [54, 69, 117, 151]

Залежно від характеру перебігу ПРС В. К. Захаров (2003) [11, 62] умовно поділяє усіх хворих на три групи:

1. Компенсований ПРС з терміном до 1 року. У хворих цієї групи спостерігається збільшення кількості лімфоцитів з хелперними властивостями, зниження активності Т-лімфоцитів і їх загальної кількості.
2. Декомпенсований ПРС з терміном понад один рік. У хворих цієї групи відзначають дисбаланс популяцій Т-лімфоцитів, особливо теофілінрезистентних.
3. Первинно латентний ПРС, при якому спостерігається значне зменшення кількості Т-лімфоцитів, а також і В-лімфоцитів.

Таким чином, наведені дані свідчать про значні зміни імунного статусу в організмі хворих на ПРС, значну роль різних факторів у розвитку цих порушень і про імунобіологічні та біохімічні механізми їх розвитку.

В останнє десятиріччя методи плазма-цитаферезу широко впроваджувалися як у службі крові, так і в загальній клінічній практиці у всіх галузях медицини.

Можна вважати, що історично плазмаферез бере свій початок від кровопускань, згадки про які має ще в древньому Єгипті, про них іде мова в роботах Гиппократу та Галена. Термін «плазмаферез» був запропанований James Abel і співавторами в 1914 р., від грецького «apheresis». Використовуючи запропонований Albert Hustin цитратний антикоагулянт, вони провели серію експериментів на тваринах з поверненням еритроцитів донору. Останні три десятиріччя знадобилися для вирішення питання безпеки проведення процедури і частоти плазмаферезу у тварин.

Необхідність у плазмі для боротьби з геморагічним шоком в часи Другої Світової війни привела до розвитку донорського плазмаферезу. За публікаціями про використання сепараторів для отримання компонентів крові у донорів з'явилися повідомлення про використання їх з лікувальною метою для усунення

токсинів або патологічних клітин із крові. Лікувальний плазма-цитаферез використовували з метою зменшення патологічного пула клітин крові або вмісту фактора плазми, що не діалізується.

До цього ж часу відносяться перші повідомлення про використання плазмаферезу хворим з макроглобулінемією Вальденстрема і ревматоїдного артриту.

На сучасному етапі плазмаферез використовується з метою: видалення патологічного пулу клітин із заміною їх на нормальні донорські клітини (при гемоглобінопатіях); зменшення маси пухлинних клітин при гемобластозах; видалення або зниження вмісту нормальної клітинної лінії, що відповідає за продукцію медіаторів хвороби (лімфацитоферез як метод імунодепресії); обмін еритроцитів як метод зменшення паразитарного завантаження; як метод імунотерапії.

Плазмообмін рекомендується при більш ніж 100 різних захворюваннях і синдромах. Як правило, фактор, що підлягає видаленню, не діалізується. Це можуть бути антитела, імунні комплекси, нормальні метаболіти, екзогенні токсини, або, частіш за все, невідомі медіатори захворювання.

Під час процедури лікувального гемаферезу може бути усунуто до 50–90 % циркульованого фактора (клітин або інгредієнтів плазми) за 2–6 годин проведення процедури. Однак, більшість із цих факторів перебувають в екстраваскулярному просторі і в тканинах, і тоді може утворитися швидке повернення рівня їх у крові до вихідного. Якщо швидкість синтезу або акумуляції фактора, що виділяється невелика, ефект може бути досягнутий за обмеженої кількості процедур.

Дія лікувального плазмаферезу спрямована на:

1. Швидке виведення з крові токсичних речовин (в цьому випадку процедура є вирішальним методом для виведення клінічно значимого патологічного фактора з наступним зворотнім розвитком процесу).
2. Швидке зменшення вмісту в крові патологічних факторів або клітин як первинна терапія основного захворювання.
3. Видалення остаточних факторів, коли прогресування захворювання зупинене, але залишається ризик розвитку ускладнень через субстанції, що циркулюють у крові.

Можлива і первинна терапія. Тривалі курси плазмообміну необхідні для отримання нетоксичного рівня біохімічних інгредієнтів у плазмі.

Наявність у макроорганізмі інфекційного агента і його кількість визначають складність перебігу процесу, а також його танатогенез. Однак уже факт такої бактеріємії свідчить про слабкість систем захисту, а важкий ендотоксикоз ще більше поглиблює імунодефіцит.

Після первинної напруги імунна система входить у стан виснаження і іноді повної неспроможності (імунний дистрес-синдром). В цій ситуації найсучасніші антибіотики не здатні ліквідувати ендотоксикоз [1]. Видалення компонентів гуморального імунітету, які вже виявили свою неспроможність, забезпечує не тільки якісну детоксикацію, але й імунокорекцію.

Таким чином, плазма-цитаферез тією чи іншою мірою увійшов у практики лікування різних захворювань. Подальший розвиток цих методів буде залежати від технологій і безпеки застосування, а також від розробки нових методів та підходів до лікування різних патологічних процесів [34].

1.2 Роль протеолітичних ферментів у патогенезі інфекційних захворювань

На сучасному етапі увага біохіміків, лікарів, патофізіологів, імунологів прикута до протеолітичних ферментів (ПФ), які відіграють важливу роль в процесах обміну речовин в організмі людини.

Протеолітичні ферменти відносяться до класу гідролаз і каталізують розщеплення пептидних зв'язків у молекулах білків та пептидів. Залежно від субстратної специфічності і механізму дії вони поділяються на дві групи: ендопептидази, або протеїнази, які розщеплюють внутрішні пептидні зв'язки, утворюючи з молекули білка великі поліпептидні шматки, та екзопептидази, що розщеплюють N- або C-кінцеві пептидні зв'язки.

ПФ не тільки беруть участь в неспецифічному розпаді білкових молекул, але мають і регуляторне значення, являючись одним з механізмів біологічного контролю функцій органів і тканин організму. Регуляторний механізм дії протеїназ складається з 2 типів реакцій. Перший пов'язаний з повним розщепленням білків до амінокислот, які беруть участь в загальному метаболічному обміні. Другий – зумовлений реакціями обмеженого протеолізу – розщеплення однієї або кількох специфічних пептидних зв'язків у молекулах білків, що призводить до появи активних форм білків або пептидів. Обмежений протеоліз відіграє вирішальну роль в утворенні активних форм ферментів і гормонів із неактивних попередників, синтезі та інактивації біоактивних пептидів (ангіотензинів, кінінів, нейропептидів), які мають значення в регуляції судинного тону, артеріального тиску та алергічних реакціях. Захисні функції організму – фібринолиз, імунна відповідь відбуваються в каскадних реакціях за участі протеїназ з обмеженою специфічністю. До найважливіших фізіологічних регуляторів протеолізу також відносяться специфічні білки – інгібітори крові та тканин, які зв'язують ПФ, обмежуючи їхню каталітичну активність. В нормі існує динамічна рівновага між ПФ та їх інгібіторами. При певних патологічних станах

відбувається надлишкова активація протеолізу, що є важливою ланкою в розвитку деструктивних, запальних, алергічних реакцій, зрушенні процесів гомеостазу.

Реакції обмеженого протеолізу беруть участь в активації системи комплементу. Терміном «комплемент» позначається багатокomпонентна система білків, які перетворюються в активний протеолітичний комплекс з багатьма фізіологічними функціями: визволення організму від чужорідних клітин і мікробів, інактивація вірусів, активація фагоцитозу, утворення біологічно активних речовин (біогенних амінів, анафілотоксинів). Діяльність системи комплементу регулюється специфічними білками плазми – інгібіторами протеїназ, які зв'язують ферменти, або протеолітичними ферментами, які розщеплюють окремі компоненти до пептидів, яким не властива біологічна активність.

Таким чином, система комплементу – найважливіший фактор природного імунітету – каскад протеолітичних реакцій.

Плазма крові людини складається зі складного набору ПФ, в нормі плазма має незначну протеолітичну активність, це зумовлене присутністю білків, що зв'язують активні форми протеїназ [129].

В свою чергу, ендопептидази за будовою активного центру молекули ферменту поділяють на серинові, цистеїнові, аспартильні та металопротеїнази [94].

Протеолітичні ферменти виконують важливі біологічні функції в організмі, беруть участь у перетравленні харчових білків, утилізації денатурованих білкових молекул, активації проферментів і прогормонів, проліферації та біотрансформації клітин [55].

Значну роль протеази відіграють і в патологічних процесах. З одного боку, вони руйнують ферменти і білкові мембранні структури клітин, викликають лізис міжклітинних біополімерів і некроз клітин. А з другого боку, протеази знешкоджують мікробні токсини і надлишок прозапальних цитокінів [16, 28—31, 63, 103].

Практично всі патологічні процеси в організмі (запалення, дистрофія, інтоксикації, злоякісний ріст) і навіть стрес супроводжуються збільшенням протеолітичної активності в органах, секретах і в крові, що є своєрідним атрибутом патологічного стану.

Основним джерелом протеолітичних ферментів в організмі є травні залози і особливо підшлункова залоза, яка синтезує трипсин, хімотрипсин, еластазу, карбоксипептидазу, амінопептидазу, калікреїн [180]. Усі ці протеази накопичуються в зимогенних гранулах секреторних клітин залози в неактивному стані у вигляді проферментів (відповідно трипсиногену, хімотрипсиногену, проеластази, прокарбоксипептидази, проамінопептидази і прекалікреїну). Перетворення проферментів в активні ферменти відбувається в кишечнику під дією ентеропептидази і трипсину. Виникнення панкреатиту призводить до передчасної активації протеолітичних зимогенів і до значного надходження активних протеаз у кров [138, 141, 174].

З інших травних залоз слід відзначити шлункові залози, які продукують пепсиноген (активна форма — пепсин), кишкові залози, які продукують ентеропептидазу, амінопептидазу та кілька депептидаз, а також слинні залози, які продукують калікреїн [18, 154, 164].

Другим джерелом протеолітичних ферментів є лейкоцити, в лізосомах яких міститься велика кількість аспартильних і цистеїнових протеаз, що мають загальну назву катепсини, а також еластаза, яка відноситься до серинових протеаз. В здоровому організмі лізосомальні протеази лейкоцитів виконують захисну функцію, розщеплюючи чужорідні та денатуровані білки, а при патології, коли руйнується лізосомальна мембрана і активні протеази виходять в цитоплазму, а потім в позаклітинний простір, вони виконують руйнівну дію, підтримуючи запалення, розвиток дистрофії і навіть некрозу.

Третім джерелом протеаз в організмі людини є позалізосомні внутрішньоклітинні високомолекулярні протеази, для дії яких потрібна присутність АТФ і деяких білкових кофакторів. Ці протеази є обов'язковим

компонентом кожної клітини і відіграють значну роль в регуляції метаболізму, проліферації, розвитку апоптозу та адаптації.

Четвертим джерелом протеолітичних ферментів в організмі людини і тварин є мікроби, які у великій кількості мешкають практично в усіх середовищах, особливо в товстому кишечнику. Майже всі бактерії синтезують і виділяють в навколишнє середовище різноманітні протеолітичні ферменти, які не тільки розщеплюють клітинні білки, але й руйнують захисні молекули (імуноглобуліни, лізоцим). Встановлено, що ступінь патогенності бактерій значно корелює з інтенсивністю секреції мікробними клітинами протеаз [33, 47, 171, 190, 192, 222, 181—183].

Найважливішим регулятором протеолізу в організмі є наявність в тканинах і в крові специфічних білків — інгібіторів. Велика концентрація інгібіторів протеаз знайдена в слинних і статевих залозах, в спермі та молозиві (таблиця 1.1).

Найбільш повно вивчені інгібітори протеїназ з плазми крові, на долю яких припадає майже 10 % загальної кількості білків плазми крові. Певною мірою вивчено 10 інгібіторів плазми крові.

Таблиця 1.1

Вміст інгібіторів трипсину в різних тканинах і рідинах [28]

Об'єкт дослідження	мЕ/г або мл	Об'єкт дослідження	мЕ/г або мл
Піднижньощелепна залоза собаки	10 000	Овомукоїд	1707
		Сироватка крові	800—1260
Сім'яні пухирці морської свинки	5 000	Легені бика	570
Сперма бика	7 000	Підшлункова залоза ссавців	130—175
Соеві боби	2 200	Сперма чоловіка	125—150
Молозиво	1 700	Сеча	0—7,5

В таблиці 1.2 подано відомості про основні інгібітори протеаз, виділені з крові людини. Молекулярна маса їх перебуває в межах 15—720 кДа, а вміст в плазмі становить 0,07—2 г/л. Молекули всіх сироваткових інгібіторів містять вуглеводи (7,7—34 %).

В дослідях *in vitro* кожний з інгібіторів пригнічує активність кількох протеїназ, однак *in vivo* більшість з них виявляє більш високу специфічність дії. Майже 70 % усіх білкових інгібіторів плазми крові людини становлять два інгібітори: α_1 —інгібітор протеїназ (α_1 —ІП) і α_2 – макроглобулін (α_2 —МГ) [63, 130].

Таблиця 1.2

Біохімічна характеристика основних інгібіторів протеаз плазми крові

Інгібітори	Молекул ярна маса	Концентрація плазмі		Вміст вуглеводі в	Антиферме нтна специфічність
	кДа	г/л	мкмоль/л	%	
1	2	3	4	5	6
α_1 - Інгібітор протеїназ (α_1 - ІП)	55	2,0	36	12,2	Трипсин, хімотрипси н, калікреїн, плазмін, еластаза, колагеназа
α – Макрогло булін (α_2 – МГ)	720	2,0	2,7	7,7	Практично усе протеїнази
Антитром бін ІІІ (АТ ІІІ)	60	0,30	4,5	13,4	Тромбін, фактори системи згортання крові: XII α , XI α , X α
α_2 – Антиплаз мін (α_2 - АП)	70	0,07	1	14,0	Плазмін, трипсин, калікреїн

1	2	3	4	5	6
С-1-інактиватор (С-1-І)	104	0,25	2,5	34,7	Калікреїн, плазмін, СІS, СІR, ХІІ α і ХІ α – фактори згортання крові
α -Антихімотрипсин (α_1 - АХ)	69	0,40	7	24,6	Хімотрипсин, катепсин G

α_1 – Інгібітор протеїназ, який раніше називався α_1 -антитрипсин, забезпечує понад 90 % усього антитрипсинового потенціалу плазми крові. Однак з фізіологічної точки зору більш важливою є його здатність здійснювати інгібіцію лейкоцитарної еластази – протеїнази з дуже широкою субстратною специфічністю, завдяки якій розщеплюється більшість тканинних білків, в тому числі і основні компоненти матрикса сполучної тканини – колаген, еластин, протеоглікани, а також білки плазми (імуноглобуліни, фактори згортання крові тощо) [114]. Лейкоцитарна інфільтрація осередків запалення з наступним виходом еластази призводить до руйнування тканин, некрозу і тому вимагає захисту, що і здійснює α_1 – ІІІ.

α_2 – Макроглобулін поступається α_1 – ІІІ антитрипсиноюю активністю, однак має надзвичайно широкий спектр антиферментної дії, бере участь в біорегуляції і транспорті певних білків, що дало підстави деяким авторам назвати його «універсальним регулятором» [178].

Роль α_2 – МГ надзвичайно велика в патогенезі інфекційних захворювань. Практично всі відомі інфекційні патогени проникають до клітин шляхом лізису цитоплазматичних мембран поверхневими гідролазами. а—МГ здатний блокувати активність гідролаз більшості збудників інфекційних хвороб. Крім того, α_2 - МГ властивий афінитет до багатьох капсидних білків вірусів і цитоплазматичних мембран бактерій, грибів та плазмодів, яким не властива ферментна активність. За

достатньої кількості α_2 - МГ інфекційні патогени зв'язуються, інтерналізуються через рецептори LRP в лізосоми, де і відбувається їх розщеплення. Продукти розщеплення презентуються в реакції кооперації імунокомпетентних клітин, що приводить в дію імунну відповідь організму на інфекцію. При дефіциті α_2 - МГ патогени проникають в клітини поза рецепторами і призводять до інфікування їх.

Інші інгібітори протеаз плазми крові мають більше відношення до регуляції систем згортання крові і фібрinolізу [28—31, 220, 245].

1.3 Роль про- і пребіотиків у профілактиці і терапії інфекційних захворювань

Останніми роками накопичились наукові дані, що дозволяють розглядати нормальну мікрофлору як своєрідну систему макроорганізму, яка забезпечує або регулює здійснення його численних функцій. Значний прогрес в розумінні ролі мікроекології організму пов'язаний з розробкою та впровадженням у практику сучасних методів культивування облигатно-анаеробних мікроорганізмів, вивчення експериментальних моделей штучної, часткової або повної деконтамінації тварин від нормальної мікрофлори за допомогою різних антимікробних засобів [176, 187].

В останні десятиліття спостерігається неухильний ріст кількості осіб, що страждають на різні захворювання і, особливо, такі, які одержали назву «хвороб цивілізації» [155, 188].

До останніх відносять і так звані опортуністичні інфекції, зумовлені активізацією та надмірним ростом умовнопатогенної мікрофлори, що живе в різних біотопах людського організму.

Про можливу патогенну роль такої мікрофлори вперше висловив припущення ще в 1907 р. І. І. Мечников. Однак серйозні дослідження в цій галузі почалися лише в останні десятиліття.

Найбільш багата на мікрофлору товста кишка. Встановлено, що в мікрофлорі товстої кишки дорослої людини анаеробні бактерії складають понад 90 % від загальної кількості мікробів, аеробні бактерії – 1–4 %. Так звана остаточна мікрофлора (коки, протей, кишкова паличка, дріжджоподібні гриби) – 0,01–0,001% від загальної кількості мікробів. Склад нормальної мікрофлори характеризується співвідношенням окремих представників та домінуванням анаеробних бактерій при незначній аеробній мікрофлорі. Бактерії роду Протей, стафілококи, дріжджоподібні гриби, а також інші умовно-патогенні мікроби знаходяться в кишечнику в невеликих кількостях. При вивченні кишкової мікрофлори найбільша увага приділяється біфідобактеріям (*Bact. Bifidum*), котрі є сапрофітами. Біфідофлора має велике значення для здоров'я людини: бере участь в ентеральному синтезі вітамінів; так, місцем максимального синтезу вітаміну В12 є сліпа кишка; правильній роботі кишечнику, створюючи кислу реакцію, тим самим подавляючи гнильну та патогенну мікрофлору; кисле середовище також необхідне для всмоктування кальцію, вітаміну Д, заліза. Вітаміни, синтезовані в кишечнику, є додатковим джерелом вітамінів для організму людини [20, 21, 35—38, 42—45, 156, 160].

Вся сукупність мікроорганізмів, які в нормі населяють кишечник, ділиться на 3 групи: головна флора (біфідобактерії, бактероїди), супутня (молочнокислі бактерії, штами кишкової палички, ентерококи) і залишкова (стафілококи, гриби, протей). В будь-якому мікробіоценозі виділяють постійні види (автохтонна, індигенна мікрофлора) і транзиторні види (алохтонна мікрофлора, випадкові види). На склад мікрофлори в біотопах впливає кількість поживних субстратів, фізико-хімічний склад середовища, мікробний антагонізм, стан і розвиток механізмів імунобіологічного захисту. В організмі людини бактеріальних клітин значно більше, ніж клітин самого макроорганізму. На роботу цього «органа» впливають соціальні, медичні, екологічні, професійні фактори, при цьому треба зазначити, що практично всі хворі з сільської місцевості не мають роботи, не

мають постійних заробітків, з низьким рівнем життя і, як правило, неправильним харчуванням. Треба також зазначити, що скарги, пов'язані з емоційною лабільністю, підвищеною втомлюваністю можуть виникати на фоні дефіциту серотоніну, важливого нейромедіатора в корі головного мозку, на обмін якого мікрофлора впливає. У людини основна кількість серотоніну знаходиться в кишечнику та тромбоцитах. Доведено, що у безмікробних тварин кількість серотоніну вища, і його кількість може мінятися під дією мікрофлори.

Велике значення мають імунізуючі властивості нормофлори, яка бере участь у виробленні антитіл, підтримуючи таким чином неспецифічний імунітет. Імунізація організму відбувається під час проникнення в кров і лімфатичні шляхи як продуктів розпаду, так і самих бактерій. Комплекс антигенів кишкових бактерій є стимулом для створення систем, які беруть участь в імунній реакції. Встановлено вплив нормофлори на слизову оболонку кишечника та її абсорбційні властивості.

Таким чином, кишкова мікрофлора являє собою типовий біоценоз, де всі представники взаємопов'язані, та цей симбіоз впливає на швидкість росту макроорганізму, його вітамінний баланс, ефективність засвоєння їжі, стійкість до інфекцій, що викликаються бактеріальною, грибовою флорою, токсичних речовин та інших несприятливих факторів.

Нормальна мікрофлора може бути тільки за нормального фізіологічного стану організму [88, 131, 218].

При лікуванні хворих антибіотиками поряд зі змінами складу кишкової мікрофлори відмічається зрушення вітамінного балансу, глибокі зрушення імунологічних процесів і обміну речовин, що веде до пригнічення захисних механізмів організму. Слід зазначити, що дії лікарів, як правило, спрямовані на компенсацію змін структур і функцій організму і не торкаються симбіонтної флори [209].

Корекція дефіциту нормальної мікрофлори здійснюється препаратами пробіотиків, пребіотиків і синбіотиків і може розглядатися як замісна терапія. Ми використовували декілька видів еубіотиків, тому що в агресивному середовищі введені препарати можуть занадто швидко еліминуватися, тому разом з препаратами, що містять живі культури (пробіотики біфідумбактерин, біфіформ), ми пропонуємо пребіотик інулін, який не містить живих культур, але в його складі є олігосахариди, які є поживним середовищем для нормофлори, стимулюють її ріст і розмноження. Прийом Ентеросгеля забезпечує сорбцію та виведення з ворсинок і просвіту кишечника та крові токсинів і патогенної мікрофлори [14, 17, 52].

Мікроорганізми, складаючи нормальну мікрофлору, знаходяться між собою у різних взаємовідносинах: нейтралітет, конкуренція, мутуалізм, синергізм, коменсалізм, паразитизм тощо. Недостача або надлишок будь-якого субстрату чи метаболіту, а також кількісні або якісні зміни мікроорганізмів в будь-якому біотопі тягнуть за собою адаптивні або незворотні зміни у відповідній мікроекологічній ланці.

Нормальна мікрофлора відіграє важливу роль в антиінфекційній резистентності організму, під якою розуміють комплекс механізмів, що створюють стабільність нормальної мікрофлори і запобігають колонізації організму хазяїна мікроорганізмами, не властивими даному біотопу. Такими механізмами є – блокування рецепторів від адгезії сторонніх збудників, конкурування з останніми за поживні субстрати, індукція імунної відповіді, продукція лізоциму, перекисів, інших антибіотикоподібних субстанцій, неспецифічних стимуляторів резистентності, активаторів фагоцитарної і ферментативної діяльності.

Чинники, що впливають на нормальну мікрофлору організму, умовно можна поділити на екзогенні та ендогенні: клімато-географічні, екологічні, санітарно-гігієнічні, характер харчування, вживання медикаментозних препаратів, стан імунологічної реактивності організму тощо. На першому місці серед цих факторів – широке, нераціональне вживання хіміотерапевтичних препаратів.

Зрушення кількісного і/або якісного складу представників еубіозу кожного біотопу, під впливом різних факторів, з клінічними проявами, має назву – дисбіоз, або дисбактеріоз. Диференціюють дисбіоз кишковий, вагінальний. Існує погляд, що значна частина населення планети (до 70 %) потребує корекції мікрофлори кишечника (Wilkinson B. G.).

Відповідно до сучасних уявлень, основу нормальної мікрофлори людини складають облигатні анаеробні бактерії, загальна кількість яких досягає 10^{14} , що майже на 2 порядки перевищує кількість власних клітин усіх тканин і органів людського організму [12].

Місцеперебуванням мікроорганізмів є, насамперед, кишечник, ротова порожнина, сечостатеві шляхи, шкіра. Про надзвичайну складність мікрофлори людини і тварин свідчить той факт, що 1г вмісту сліпої кишки містить більш 2 млрд мікробних клітин – представників 17 сімейств, 45 родів і понад 400 видів. Еволюційно сформовані багатовидові співтовариства мікроорганізмів, специфічні для визначених ділянок тіла людини і тварин (біотопів), одержали назву мікробіоценозів. Види бактерій, що постійно живуть у біотопі вважаються облигатними, індигенними або автохтонними, тоді як тимчасові, транзиторні, випадкові види – алохтонними.

Представники нормальної мікрофлори, на відміну від вільно існуючих, як правило, адгезуються до рецепторів шкіри та слизової оболонки. Елементами, що відповідають за адгезію, є поверхові структури бактерій, в складі яких є гліколіпіди, компліментарно відповідні рецепторам мембран епітеліальних клітин (глікопротеїнів). В процесі взаємодії беруть участь фізичні та фізико-хімічні чинники (електростатичні, гідрофобні, водневі зв'язки тощо).

У нормі облигатна мікрофлора складається зі значної більшості мікробних клітин (більш 90 %). Найчастіше серед цих видів мікробів зустрічаються біфідумбактерії, лактобацили і стрептококи.

Біфідобактерії (*Bifidobacterium*) – це рід актиноміцетів, Грам—позитивні, безспорові, нерухомі палички, часто розгалуджені, з булавоподібними

потовщеннями на кінцях. Відносяться до анаеробів, хоча за присутності вуглекислого газу толерантні до кисню. Збраджують вуглеводи з утворенням молочної й оцтової кислот. Складають до 90 % облігатної кишкової флори дітей. Найбільше розповсюджений вид – *B. Bifidum*.

Лактобацили (*Lactobacillus*) – рід молочнокислих бактерій сімейства *Lactobacillaceae*, паличкоподібні, Грам—позитивні, звичайно нерухомі, безспоріві. Відносяться до анаеробів і факультативних аеробів. Збраджують вуглеводи з утворенням головним чином молочної кислоти. Найбільше розповсюджений вид – *L. Brevis* [104, 219, 235].

Представники облігатної мікрофлори присутні в організмі людини і тварин у виді фіксованих на поверхні слизових оболонок мікроколоній, що утворюють біоплівку. Каркас (матрикс) біоплівки утворюють полісахариди мікробного походження, а також муцини, що секретуються келихоподібними клітинами епітелію. Фіксація бактерій здійснюється за допомогою лектинів, що взаємодіють зі специфічними рецепторами на мембранах епітеліальних клітин. Лектини являють собою білки або глікопротеїни і локалізовані в мембранах бактерій на їхній поверхні, а також на специфічних фібріях, що проходять через полісахаридно-муциновий матрикс і фіксують бактерії до специфічних рецепторів епітеліальних клітин (ніби «заякоряють» бактерії). Крім того, бактерії можуть зв'язуватися і одна з одною (*Shell MA, 2002*) [248].

Структура рецепторів, що зв'язують бактерії, генетично запрограмована і носить суто індивідуальний характер, повторюючись лише в однойцевих близнюків.

Мікробна біоплівка забезпечує, з одного боку, захист облігатної мікрофлори від несприятливих факторів фізичної, хімічної, біологічної природи, а з іншого — являє собою захисну «рукавичку» для слизових оболонок і шкіри людини [116].

Облігатна мікрофлора виконує різноманітні, фізіологічно корисні для макроорганізму функції (табл. 1.1), з яких найважливішою, безумовно, є їхня здатність захищати від вторгнення патогенних мікроорганізмів. За відсутності

облігатної мікрофлори ймовірність інфікування людського організму зростає в тисячі разів. Так, у безмікробних (гнотобіотичних) тварин для зараження сальмонельозом досить іноді і 10 мікробних клітин, тоді як у звичайних (що містять мікроби) тварин для зараження буде потрібно кілька десятків мільйонів бактеріальних клітин. Функції нормальної мікрофлори в організмі представлені в таблиці 1.3.

Облігатні мікроорганізми, що населяють біотопи людського організму з моменту його народження і які є, по суті, додатковим життєво важливим органом, одержали в 1974 році назву «пробіотики», що в буквальному перекладі означає «для життя».

Однак, уперше звернув увагу на пробіотичну мікрофлору І. І. Мечников ще 100 років тому. Він же і вперше запропонував використовувати пробіотичні мікроорганізми (лактобацили) для оздоровлення людського організму і продовження його життя. Функції нормофлори подані в табл. 1.3.

Як показали наступні дослідження, особливо виконані в останні десятиліття, крім лактобацил, пробіотичні властивості властиві ще більшою мірою біфідумбактеріям [241]. Є достатня кількість фактичних даних, що свідчать про наявність пробіотичних властивостей у молочнокислих паличках і коках, що не зустрічаються в кишечнику людини, а також в інших мікроорганізмів – Грам-позитивних (пропіонбактерії, *Bacillus*) і Грам-негативних (*E. Coli*, *Citrobacter*) бактерій, дріжджів (*Sacharomyces*, *Candida pintolepesii*) і грибів, у тому числі вищих (*Aspergillus*, *Rizopus*, *Cordiceps*) [140].

На основі перерахованих вище видів створені фармацевтичні препарати і харчові продукти, що являють пробіотичний ефект і широко застосовуються для профілактики та лікування найрізноманітніших захворювань.

Разом з тим, з'явилися роботи, що свідчать про низьку ефективність пробіотичних препаратів, короткочасність їхньої дії. Проведені дослідження показали, що причиною цього є відсутність необхідних для росту і розвитку пробіотичних мікроорганізмів — специфічних стимуляторів, які одержали в 1995

році назву «пребіотики». До останніх відносять хімічні речовини харчового походження, які не використовуються макроорганізмом і патогенними мікробами, однак позитивно впливають на ріст і розвиток пробіотичної мікрофлори. Це наступні пребіотики:

1. *Лактулоза* = дуфалак = кормозе = лактусан;
2. Пантотенат Са (екстракт моркви);
3. ПАМБА = пара-аміно-метилбензойна кислота, аналог *амбен*;
4. Лізоцим, лісобакт (лізоцим + В₆);
5. Інулін (поліфруктозид);
6. ФОС-актилайт із буряка;
7. Лактоглобуліни;
8. Глікопептидази молока;
9. Лактоферин;
10. Глюкоманани;
11. α -галактозиди сахарози (рафінози, стахіоза);
12. β -глікани.

Більшість дослідників у цій галузі віддають перевагу біополімерам фруктози і, насамперед, інулінові, що містяться в значних кількостях у цикорії, топінамбурі, кульбабі й інших рослинах.

Пребіотики виявляють стимулюючий ефект на облігатну пробіотичну мікрофлору організму людини і тварин і тим самим сприяють підвищенню захисних сил макроорганізму.

Самостійне застосування пребіотиків як лікарських засобів або харчових добавок з кожним роком все більше поширюється.

Зовсім недавно з'явилися пропозиції використовувати пребіотики разом із пробіотичними бактеріями, що істотно збільшило ефективність останніх [75, 76, 146, 150, 159, 205, 206, 237].

Створені таким шляхом препарати одержали назву синбіотиків [195, 196].

Нижче, в таблиці 1.4, подано перелік препаратів, що випускаються в країнах СНД і які мають пробіотичну дію.

Останнім часом у зв'язку з несприятливими соціально-економічними і екологічними обставинами, зростанням стресових ситуацій, нераціональною антибіотико- і хіміотерапією, незбалансованим харчуванням спостерігається повсюдне поширення серед населення України дисбактеріозів, що характеризуються докорінною зміною якісного та кількісного складу мікрофлори природних біотопів людини. Спостерігається різке зниження кількості пробіотичних бактерій і значне збільшення кількості умовнопатогенної і навіть патогенної мікрофлори, що приводить до формування в ротовій порожнині, шлунково-кишковому тракті, у сечостатевої системі, ЛОР-органах і шкірі різного ступеня виразності запальних процесів. Перелік негативних проявів умовно-патогенної мікрофлори із осередків дисбактеріозу подано в табл. 1.5. Органи сечостатевої системи є біотопом, який часто уражається дисбактеріозом, що значною мірою визначає хронічний перебіг запальних захворювань органів цієї сфери [210].

У механізмі розвитку негативних наслідків сечостатевого дисбактеріозу лежить багато факторів, найважливішим з яких є пригнічення імунної системи [122], що, у свою чергу, створює умови для розвитку дисбактеріозів і в інших біотопах макроорганізму, а також полегшує транслокацію патогенних мікробів і мікробне обсеменіння всього організму [39].

У світлі всього перерахованого вище стає очевидним застосування комплексного лікування захворювань сечостатевої сфери, що включає препарати пробіотиків, пребіотиків, імуномодуляторів і адаптогенів. Тільки за такого поєднання можливе повневилікування хвороби без її хронізації [15, 32, 134, 186].

Функції мікробіоти (нормальної мікрофлори) [19].

Функція	Механізм реалізації
1. Колонізаційна резистентність	Міжмікробний антагонізм (продукція органічних кислот, перекису водню, муранідази, бактеріоцинів, мікроцинів тощо. антагоністично активних речовин). Активація імунної системи (активація фагоцитозу, індукція синтезу імуноглобулінів, лізоциму, інтерферону, цитокінів).
2. Детоксикаційна	Гідроліз продуктів метаболізму білків, ліпідів, вуглеводів, декон'югація жовчних і гідроксилювання жирних кислот, інактивація гістаміну, ксенобіотиків тощо.
3. Синтетична	Утворення амінокислот, летючих жирних кислот, вітамінів, гормонів, біоактивних амінів та ін. БАР.
4. Травна	Посилення активності ферментів, травної і моторної функції шлунково-кишкового тракту.

Перелік пробіотичних препаратів

I. Пребіотики (монокомпонентні)	
1	2
Біфідумбактерин (флакони, таблетки, капсули, свічки)	<i>B. bifidum</i>
Лактобактерин (флакони, таблетки, ампули, свічки)	<i>L. plantarum</i> 8RA-3
Біобактон	<i>L. acidophilus</i> 126
Гастрофарм (таблетки)	<i>L. bulgaricus</i> LB-51
Колібактерин	<i>E. coli</i> M-17
Споробактерин	<i>B. subtilis</i>
Бактоспорин	<i>B. subtilis</i>
Бактисубтил	<i>B. cereus</i>
Профіпар (пакетик)	<i>B. bifidum</i> на активованому вугіллі
Ентерол	<i>S. boulardii</i>
А-бактерин	<i>Acrococcus viridans</i>
II. Симбіотики (полікомпонентні)	
Біфікол (флакони, ампули)	<i>B. bifidum</i> + <i>E. coli</i> M-17

1	2
Біфіформ (капсули)	<i>B. longum</i> + <i>E. faecium</i>
Ацилакт (флакони, таблетки, свічі)	<i>L. acidophilus</i> – 3 різних штами
Лінекс (капсули)	<i>B. infantis</i> + <i>L. acidophilus</i> + <i>E. faecium</i>
Биоспорин	<i>B. subtilis</i> + <i>B. licheniformis</i>
Імудон	Лізат мікробів порожнини рота
III. Синбіотики (пробіотики + пребіотики)	
Біфілиз (флакони)	<i>B. bifidum</i> + лізоцим
Аципол (флакони, таблетки)	<i>L. acidophilus</i> + полісахарид кефіних грибків
Біофлор (рідкий)	<i>E. coli</i> M-17 + галактоцукри + прополіс + екстракти з овочів
Хілак-форте	Концентрат продуктів метаболізму <i>L. acidophilus</i> + <i>L. helveticus</i> + <i>E. coli</i> + <i>Enterococcus faecalis</i> + молочна і фосфорна кислоти й ін. БАВ.
Біовестин-лакто	<i>B. bifidum</i> + <i>B. adolescentis</i> + <i>L. plantarum</i> + пребіотики
Мальтодофілюс	<i>B. bifidum</i> + <i>L. acidophilus</i> + <i>L. bulgaricus</i> + мальтодекстрин
Біфідо-бак	Лакто- і біфідобактерії і ФОС з топінамбуру
Бактулін (печаєвські біоцукерки «Бактулін») (таблетки)	<i>B. bifidum</i> BB – 12 або <i>L. acidophilus</i> LA-5 + інулін

Негативні прояви умовно-патогенної мікрофлори [53]

Функція	Механізм реакції
1. Джерело інфекції	Гнійно-септичні й інші хвороби Формування патогенних клонів шляхом кон'югації, трансдукції і трансформації)
2. Сенсibiliзуюча	Алергійні прояви (алергодерматози, нейродерміти)
3. Банк генів, часто асоційованих з «островами» патогенності і маркерами лікарської стійкості	Формування патогенних клонів шляхом кон'югації, трансдукції і трансформації
4. Мутагенна і канцерогенна активність	Виникнення і розвиток пухлин

Зрушення нормальної діяльності мікрофлори при дисбіозі кишечника призводить до гальмування розщеплення і реабсорбції ферментів ентерокинази, лужної фосфатази, абсорбції вітаміну B₁₂, та до інших патологічних змін.

Загальноприйнятої класифікації дисбактеріозу кишечника до сьогодні не існує. За клінічними ознаками існує класифікація, яка була запропонована академіком А. Ф. Білібіним:

- латентна (субклінічна);
- місцева (локальна).

Відповідно до класифікації Н. М. Грачової і співавт. (1986) запропоновано наступний поділ:

- дисбактеріоз I ступеня (латентна, компенсована форма), характеризується незначним зменшенням або збільшенням кількості кишкової палички, як правило, клінічні прояви дисбіозу відсутні;
- дисбактеріоз II ступеня (субкомпенсована форма), на тлі незначного зниження рівня біфідобактерій реєструється зниження лактофлори, якісні зміни кишкової палички та інших умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ), явні клінічні ознаки і кишкові дисфункції не виявляються;

- дисбактеріоз III ступеня – на тлі значного зниження кількості біфідобактерій реєструється зниження лактофлори і різкі зміни рівня кишкової палички, у 2/3 хворих – кишкові дисфункції;

- дисбактеріоз IV ступеня – відсутність біфідофлори, зниження лактофлори, зміни в кількості кишкової палички, зростання УПМ і їх асоціацій, дисфункції травного тракту, деструктивні зміни слизової оболонки кишечника.

В роботах останніх 15 років продемонстровано тісний кореляційний зв'язок між дисбактеріозом та іншими захворюваннями [25].

Так, у хворих з дисбіозом кишечника, наприклад, пневмонія в 3,5 рази частіше має затяжний рецидивний характер. А. В. Фіногеновим (1988) встановлено наявність дисбіозу у 75 % хворих на істину та мікробну екзему.

Дослідження С. Н. Вахрошевої і С. Н. Денісової (1996) виявили дисбіоз у 67,4 % дітей з atopічним дерматитом.

Викладені матеріали свідчать про те, що мікрофлора біотопів організму людини і, насамперед, шлунково-кишкового тракту – є первинною ціллю для різноманітних хімічних, фізичних, біологічних та інших факторів, потребує уваги і вивчення. Це має сприяти розумінню ролі мікрофлори людини в підтримці гомеостазу і в патогенезі багатьох захворювань.

Розробка комплексних методів лікування інфекцій у хворих з кишковим дисбіозом, що включає корекцію МБтк, розглядається нами як один з шляхів підвищення специфічної терапії основного захворювання.

РОЗДІЛ 2 МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.2 Методи дослідження

2.2.1. Серологічне дослідження. Серологічні реакції на сифіліс поділяються на два типи: нетрепонемні (НТТ) і трепонемні (ТТ) тести. НТТ мають високу чутливість при первинному та вторинному сифілісі, а також дуже інформативні при клініко-серологічному контролі (КСК), оскільки ці реакції можна титрувати. ТТ дозволяють визначати специфічні антитіла до антигенів, які мають тільки патогенні трепонеми. ТТ високочутливі, та, що дуже важливо, високоспецифічні (їх необхідно використовувати для підтвердження всіх позитивних НТТ).

Основним серологічним методом для виявлення сифілісу є метод зв'язування комплементу. Реакція складається з двох фаз – специфічної і неспецифічної. В результаті першої фази ми маємо зв'язування антигена з антитілом і в другій фазі – фізико-хімічного характеру – комплекс Аг-Ат адсорбує на собі потужно і міцно різні білки сироватки. Таким чином, для виявлення активної модифікації РЗК (Вассермана) нам потрібні: активна піддослідна сироватка, антиген (спиртова витяжка з органів здорової тварини) і еритроцити барана.

Слід зазначити, що багато робіт присвячено дослідженням про зв'язок позитивних реакцій Вассермана та кількості холестерину в сироватці крові (В. Н. Космадис, В. В. Левитин). При видаленні холестерину з сироватки вона стає негативною, збільшенням кількості холестерину в сироватці крові намагаються пояснити наявність неспецифічних позитивних реакцій у людей, які не хворіють на сифіліс, а також стійку реакцію Вассермана у пацієнтів, що лікувалися. Остаточний діагноз трепонемного захворювання, колишнього, або теперішнього, не повинен ставитися тільки за серологічними реакціям без підтвердження

специфічними трепонемними реакціями, частіше за все це реакція імунофлюорисценції (РІФ), ІФА, або РІФ-абс – з абсорбцією трепонемних антитіл.

Всі серологічні дослідження та забір матеріалу здійснювали згідно з наказом МОЗ України № 204 від 29.12.92 р. на основі «Уніфікації лабораторних досліджень з діагностики хвороб, що передаються статевим шляхом».

2.2.2. Методика визначення РІФ-абс. Тест оснований на методі непрямой флюоресценції з використанням в ролі антигена вбитих *T. Pallidum*. На тонке предметне скло наносять невелику краплю суміші трепонем і круговими рухами піпеткою з них готують мазки діаметром в 1 см. Висушують в термостаті, фіксують на полум'ї пальника і поміщають на 15 хвилин в ацетон, після висушують на воздусі та наносять досліджуванні сироватки, які попередю прогріли при 56 градусах 30 хв. і розвели 1:10. За цей час відбувалося утворення комплексу, який Дюрель і Борель називали «діагностичним».

Цей комплекс складається з антигена (бліда трепонема) і антитіла (сироватка хворої на сифіліс людини). Якщо сироватка взята не від хворого на сифіліс, то з'єднання в першій фазі не відбудеться. Через 30 хвилин сироватки з мазків зливають, препарати обережно промивають фізіологічним розчином, поміщають до свіжої порції фізіологічного розчину на 10 хв. і висушують в термостаті. Настає друга фаза дослідження: на препарати наносять людський антигамма-глобулін, мічений ізоціанатом флуоресцесцеїну, розведений в 10 разів. Препарати промивають протягом 10 хв. у фізіологічному розчині, накладають покривні стекла і досліджують в люмінесцентній установці. В препаратах, оброблених сироваткою хворих на сифіліс, помічаємо трепонемі, що світяться зеленувато-жовтим кольором. Ступень світіння залежить від кількості антитіл в сироватці хворого та позначається хрестами від 1+ до 4+. В препаратах, оброблених сироватками, що не містять протиспірохетних антитіл, трепонемі не світяться, їх зовсім не видно.

2.2.3. Визначення RW (реакції Вассермана). Суть методу полягає в наступному: беруть сироватку, обробляють і інактивують. Разводять 1:5 колмерівським розчином. При розведенні інгредієнтів цим розчином утворюється міцніше з'єднання антигену з антитілом. Антиген разводять колмерівським розчином по титру, для кожної сироватки потрібно 0,1 мл розведеного антигену. Титруємо гемолізін із розведення 1:100. Титрування гемолізіну здійснюється в пробірках по 0,1 мл гемолізіну в розведеннях, що збільшуються від 1:1000 до 1:16000. В кожну пробірку для титрування гемолізіну відміряють по 0,1 мл комплекменту, розведеного 1:50, по 0,1 мл 2 % зависі еритроцитів барана і по 0,4 мл колмерівського розчину. Кладуть у термостат при 37 градусах на 1 годину, реєструють результати. Одиницею гемолізу вважають найвище розведення, що дало повний гемоліз. При постановці реакції з протейновим антигеном і антигеном з патогенних трепонем необхідно проводити титрацію за присутності негативної людської сироватки.

2.2.4. Методика визначення сумарного IgMG методом ІФА. Для визначення IgM і G використовували імуноферментні тест-системи для виявлення антитіл до збудника сифілісу «ІФА-анті-люіс» набір 1 «ІФА-анті-люіс-GM» виробництва Росії – ТОВ «Научно-производственное объединение «Диагностические системы» м. Нижній Новгород. Як досліджувані примірники використовували сироватку крові. Відібрані примірники зберігалися за температури від 2 до 8 градусів за Цельсієм не більш ніж 48 годин.

Тест-система являє собою набір, який складається з наступних компонентів: імуносорбент – рекомбінативні антигени – аналоги трансмембранних білків збудника сифілісу (СІФАг), 11-кратний концентрат (кон'югат x 11), рідкий — суміш моноклональних антитіл миші проти IgG і IgM людини; позитивний контрольний примірник (K+), рідкий — сироватка крові людини, що має антитіла класів G I M до *Treponema pallidum*, інактивована; (K-) – негативний контрольний

примірник, 25-кратний концентрат фосфатно-сольового розчину (ФСР-Т х 25), рідкий, для промивання імуносорбенту і розведення концентрату блок-розчину; блок-розчин (БР х 11), рідкий, для розведення досліджуваних сироваток; білково-сольовий розчин (БСР), рідкий, для розведення кон'югата х 11, (СС) – субстратна суміш.

Суть методу полягає в наступному: концентрат ФСР-Т перемішують і розводять дистильованою водою (ФСР-Т х 25), заливають в кожен лунку планшету по 380—400мкл, в 2 лунки — додати К+ по 100 мкл, в решту – по 90 мкл БР і по 10 мкл зразків досліджуваних сироваток. Перемішати вміст всіх лунок, планшет закрити кришкою і витримати 30 хвилин за температури 37 С, вміст лунок видалити і промити лунки з ФСР-Т 4 рази, до всіх лунок внести по 100 мкл СС і витримати 30 хвилин за температури від 20 до 24 С в темному місці, реакцію зупинити додаванням до всіх лунок по 50 мкл стоп-реагенту і через 3–4 хв. провести підрахунок результатів спектрофотометрично. Реакцію враховувати, якщо середнє значення оптичної щільності (ОЩ) в лунках з К+ не менше ніж 0,6, а середнє значення ОЩ розчинів в лунках з К- не більше ніж 0,2. Позитивними вважати примірники зі значеннями ОП, що є більшими, ніж критичне (ОЩ крит.). ОЩ крит. вираховують по формулі: $ОЩ\ крит. = серед.\ знач.\ ОЩ\ К- + 0,2$, де 0,2 – коефіцієнт ІФА заводу-виробника. Якщо ОЩ перевищує $0,9 \times ОЩ\ крит.$, але менше значення $1,1 \times ОЩ\ крит.$, цей примірник потрапляє до «сірої зони» і потрібне повторне обстеження через 1–2 тижня після першого забору крові.

2.2.5. Методи визначення складу мікрофлори кишечника. Забір матеріалу для мікробіологічного дослідження та культуральну діагностику здійснювали згідно з Методичними рекомендаціями МОЗ України від 1995 р.

Для вивчення складу мікрофлори з метою виявлення дисбактеріозу товстого кишечника використовувалися фекальні примірники після процесу дефекації.

Забір фекалій кількістю 0,1—4,0 г робився в стерильний посуд стерильним інструментом. Термін доставки не перевищував 2 години. Матеріал зберігався в холодильнику при +4 °С не більше 6 годин. Оцінювали широкий спектр умовно-патогенних мікрорганізмів, та кількість біфідо- і лактобактерій, встановлення дисбактеріозу кишечника проводилось шляхом вивчення аеробної мікрофлори та урахування біфідофлори в загальному мікробному пейзажі, для чого використовували бактеріоскопічний і бактеріологічний методи дослідження.

Для визначення анаеробної мікрофлори фекалії розводили в фізіологічному розчині в 10 разів. Із основного розведення робили кілька послідовних (1:100, 1:1000, 1:10000, 1:100000). Із останнього розведення робили посіви по 0,1 мл на середовища Ендо, Левіна, Сабуро, кров'яний агар тощо. Для визначення анаеробних біфідобактерій і лактобактерій робили посіви на модифіковане середовище Блаурока. Посів фекалій робили в великих розведеннях 10^{-6} – 10^{-8} і вирощували в термостаті за умов +37 °С протягом 24 годин. Із посівів, де мали ріст колоній у вигляді помутніння всього середовища, або окремих колоній готували мазки і зафарблювали їх за Грамом. Виявлення характерних Гр+ паличок з розгалудженням на кінцівках у вигляді римської цифри п'ять, з трохи витонченими кінцівками свідчать про відношення їх до біфідобактерій.

Для виявлення аеробної мікрофлори товстого кишечника використовувалися бактеріологічні методи дослідження. Ці методи передбачають виявлення співвідношення між представниками нормальної мікрофлори, атиповими і патогенними мікроорганізмами.

Кількість кишкової палички та інших мікробів на 1 г фекалій визначали за кількістю колоній, які виростають на відповідних поживних середовищах у перерахунку на кількість посіяного матеріалу та ступінь його розведення.

На середовищі Ендо вивчали біологічні властивості кишкових паличок, враховуючи ступінь їх ферментативної активності відносно до лактози. При цьому відрізняли: добре ферментуючі (колонії плоскі, з рівними краями, зі злегка запалим центром та характерним темно-фіолетовим кольором з металевим

відливом), слабо ферментуючі (колонії випуклі, блисткі, темно-рожевого кольору), неферментуючі (колонії слизисті, блідо-рожевого кольору або безбарвні).

На 5 % агарі розраховували процентне співвідношення між колоніями, що мають і не мають гемолізуючі властивості.

Кишкові бактерії роду *Протей* визначали на свіжоскісному агарі за Шукевічем (Н-форми) – утворення росту протейо у вигляді нальоту нижньої плівки.

Для визначення грибів роду *Candida* чашки з середовищем Сабуро інкубували в термостаті 3—5 днів, потім пересівали в середовище з солодовим сушлом і знову на 3—4 дні — до термостата. Досліджували нативний препарат для визначення грибів *Candida albicans*, де знаходили довгі та короткі нитки міцелію, що характерні для патогенних грибів.

Кокова група бактерій визначалася шляхом посіву випорожнень на жовтково-сольове середовище Чістовича і 5 % кров'яний агар, де визначаються гемолітичні форми стрептококів і стафілококів. Колонії коків мають золотисто-жовтий пігмент. Враховується характер пігменту, інтенсивність росту, гемолізуючі властивості.

Вміст патогенних (гемолітичних, плазмокоагулюючих) і атипових мікробів (слабко і неферментуючих лактозу, слизових колоній, ферментативно активних кишкових паличок), дріжджоподібних грибів, а також порушення кількісного співвідношення між G_{r+} , G_{r-} і коковими формами бактерій в мікробному пейзажі вказують на дисбактеріоз різного ступеня виразності (Раевский К. К., Добрынин Е. М., Кочеровец В. И., 1996) [13, 165]: нормодефіцитний, гіпербіоз УПМ, дисбіоз патогенів, змішаний.

2.2.6. Біохімічні методи дослідження. Дослідження і забір матеріалу проводились згідно з Методичними рекомендаціями, розробленими і затвердженими на базі Одеського науково-дослідницького інституту стоматології АМН України, протокол № 11 від 12.11.1997 р.

В роботі було використано біохімічні методи визначення активності протеолітичних ферментів та їхніх інгібіторів.

З цією метою у пацієнтів в перший день і в останній день лікування отримували сироватку крові.

В сироватці крові визначали загальну протеолітичну активність (ЗПА) за гідролізом казеїну, який використовували як субстрат.

Процедура визначення ЗПА складалася з гідролізу розчину казеїну в 0,1М фосфатному буфері рН 7,6 при температурі +37 °С протягом 4-х годин, осаджування нерозщепленого білку трихлороцтовою кислотою (ТХО) при концентрації останньої 5 % і колориметричні визначення в надосадовій рідині тирозинвмісних пептидів за допомогою реактиву Фоліна.

ЗПА розраховувалась в нкат/л сироватки, приймаючи за один нкат (нанокатал) один наномоль (10^{-9}) тирозину за 1 секунду інкубації. Уся процедура визначення ЗПА і розрахунок активності виконувались відповідно до рекомендацій А.П.Левицького.

Активність катепсину Д визначали за гідролізом гемоглобіну, який використовували як субстрат.

Гемоглобін розчиняли в 0,2М ацетатному буфері рН 3,5 і після інкубації з сироваткою крові осаджували ТХО нерозщеплений білок (кінцева концентрація ТХО 5 %). В надосадовій рідині визначали вміст тирозинвмісних пептидів за допомогою реактиву Фоліна аналогічно до методу визначення ЗПА. Активність катепсину Д розраховували в нкат/л сироватки крові.

Вміст в сироватці крові інгібіторів трипсину розраховували за ступенем інгібіції кристалічного трипсину, активність якого визначали за гідролізом синтетичного субстрату БАПНА (бензоїл-аргінін-р-нітроанлід) відповідно до рекомендацій. Вміст інгібіторів трипсину розраховували в грамах заінгібованого трипсину на 1 л сироватки крові.

2.2.7. Імунологічні методи дослідження. Дослідження проводилися згідно з наказом № 25 від 07.12.96 МОЗ України.

Імунологічні дослідження робили за Лебедєвим К. А., Понякіною І. Д. (1998). Візуальні методи – для визначення популяційного складу клітин крові, метод розеткоутворення – для оцінки субпопуляцій, метод імунодифузії – для визначення вмісту імуноглобулінів (Ig). Для оцінки імуного статусу людини визначали такі показники: вміст у крові лімфоцитів і їх субпопуляцій: Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів, В-лімфоцитів, вміст основних продуктів В-лімфоцитів – імуноглобулінів, фагоцитарну активність нейтрофілів. Визначення цих показників служит єдиній меті і весь комплекс показників інтерпретується як єдине ціле.

Для дослідження використовували: мікроскоп бінокулярний з препаратомбудівним будь-якої марки, рахівник клітин лабораторний, центрифуга з горизонтальним ротором, дозатори піпеточні на різні об'єми, крапельниці – дозатори, годинник пісочний на 40 с., планшети для аглютинації з об'ємом лунок 2 см², камери Горяєва, планшети очні, планшети для імунологічних реакцій одноразового використання 96-луночні з круглодонними лунками об'ємом 0,2 см² скарифікатори-списи, скляні капіляри з відміткою об'єму 0,008 мл, пластмасові трубочки діаметром 3 мм з відмітками об'єму 0,04 і 0,2 мл, пластмасові трубочки, оброблені гепарином, смужки хроматографічного паперу № 15, триацетатцелюозна плівка (ТАЦ), покрита шаром желатину.

Для визначення імунологічних показників використовували: розчин Хенкса, фізіологічний розчин, розчин Олівера, глутаровий альдегід, формалін, оцтова кислота льодяна, теофілін кристалічний, бальзам піхтовий, желатин харчовий, барвники (метиловий зелений, піронін G, єозин, азур-2), моноспецифічні сироватки для визначення Ig, поліетиленгліколь, сухий агар, еритроцити барана, еритроцити миші, дріжджі пекарські *Saccharomyces cerevisiae* (або інші частинки для фагоцитозу: формалізовані еритроцити барана або частинки латексу).

Забір 0,05 мл крові для імунологічних досліджень здійснювали з безіменного пальця руки до стерильної пластмасової трубочки, що служила одноразовим наконечником автоматичної піпетки. Переносили її в лунку планшета, що містила 1,8 мл дистильованої води, і ретельно перемішували для повного лізису еритроцитів. Через 35-40 с. у лунку планшета доливали 0,2 мл розчину Хенкса 10-кратної концентрації.

Забір крові для визначення вмісту лімфоцитів і лейкоцитів здійснювали в стерильний скляний капіляр до позначки 0,008 мл і швидко переносили її в лунку планшета, що містила 0,1 мл 10 %-ого розчину оцтової кислоти і перемішували, отриману суспензію поміщали в камеру з сіткою Горяєва. Підраховували кількість лімфоцитів і лейкоцитів у 20 великих квадратах із застосуванням об'єктива 40. Абсолютний вміст клітин у 1 мл крові визначали за формулами:

$$L_{ей} = K \times a / 1000;$$

де $L_{ей}$ – вміст лейкоцитів у крові, тис./мкл;

a – кількість лейкоцитів, знайдених у 20 великих квадратах сітки Горяєва.

$$L_{і} = K \times б / 1000;$$

де $L_{і}$ – вміст лімфоцитів у крові, тис./мкл;

$б$ – кількість лімфоцитів, знайдених у 20 великих квадратах сітки Горяєва;

K – коефіцієнт перерахунку ($K = 169$).

Лейкоцити, що знаходилися в суспензії, отриманій внаслідок лізису еритроцитів у процесі забору крові, осаджували центрифугуванням планшета при 800 об./хв. протягом 5 хвилин. Надосадову рідину зливали з планшета. До отриманого осаду лейкоцитів доливали 0,2 мл середовища № 199 і одержували суспензію лейкоцитів.

Еритроцити барана (ЕБ) триразово відмивали і готували 0,5-0,8 % суспензію. Мишачі еритроцити (ЕМ) одноразово відмивали і готували 0,1 % суспензію. Для визначення теф.-РУК готували розчин теофіліну: 9 мг субстанції на 5 мл фізіологічного розчину і поміщали в термостат з температурою 56 °С до повного розчинення речовини.

Брали два планшети для імунологічних реакцій (1-й для Е-РУК і М-РУК, 2-й – теф.-РУК). У дві лунки першого планшета і одну другого вносили по 50 мкл суспензії лейкоцитів, у лунку М-РУК додатково – 25 мкл телячої сироватки в розведенні 1:5; у лунку теф.-РУК – 50 мкл теофіліну. У лунки для визначення Е-РУК і теф.-РУК додавали по 50 мкл ЕБ, у лунку для визначення М-РУК – 50 мкл ЕМ. Ретельно перемішували і залишали в термостаті за умов 37 °С на 10 хвилин для Е-РУК і на 60 хвилин – для теф.-РУК. Потім центрифугували при 800 об./хв. і поміщали в холодильник на 2 і 24 години відповідно. Фіксацію робили глютар-альдегідом (0,6 % розчин) по 20 мкл протягом 5 хв. після чого центрифугували при 1500 об./хв. протягом 5 хвилин, зливали надосадову рідину, додавали по 100 мкл дистильованої води і знову зливали. Готували мазки, фіксували й зафарбовували їх сумішшю 0,1 % розчинів азуру-2 (24 мл) і еозину (20 мл), фіксували ще 10 хвилин, потім додавали краплями зверху розчин азуру-2. У препаратах підраховували кількість розеткоутворюючих лімфоцитів на 100 лімфоцитів. За розеткоутворюючу клітину вважали таку, до якої прикріпилося 3 і більше еритроцитів. Підраховували відсоток розеткоутворюючих лімфоцитів.

Фагоцитарну активність нейтрофілів визначали зі стафілококом (штам 209) за Стефані Д. В. і Вельтищевим Ю. Є. (1996).

Пробірку, що містила 0,1 мл 2-мільярдної суспензії мікроорганізмів, інкубували 30 хвилин при температурі +37 °С. Із суспензії, що залишилася, продовжували інкубувати ще протягом 1 години і знову робили мазки. Мазки фіксували сумішшю Никифорова й зафарбовували за Романівським—Гімзою. Під мікроскопом переглядали 100 нейтрофілів, визначали кількість поглинених мікробів. Оцінка фагоцитозу *in vitro* робилася відповідно до фаз реакції: через 30 хвилин і 2 години. Поглинальну здатність клітин оцінювали за двома показниками: відсоток фагоцитозу (ВФ) – кількість фагоцитів на 100 нейтрофілів через 30 хвилин і 2 години інкубації (у відсотках), фагоцитарний індекс (ФІ) –

середнє число мікробів на 1 фагоцит через 30 хвилин і 2 години інкубації. Про останню фазу фагоцитозу – переварювання – судили за коефіцієнтами відсотка фагоцитозу і фагоцитарного індексу (відношення відповідних показників, вивчених через 2 години контакту, до тих же показників через 30 хвилин).

Фагоцитоз вважали завершеним за умов коефіцієнтів менше 1.

Вміст імуноглобулінів А, М і G класів визначали в плазмі крові методом простої радіальної імунодифузії за методом Манчіні. Оцінку функціональної активності гуморального імунітету проводили з використанням вітчизняних діагностичних наборів (тест-системи НВА «Гранули», м.Харків). У шар, що містить диспергировані антитіла відповідного класу, вносили сироватку крові пацієнтів та інкубували у вологій камері 20 годин для IgA і IgG, та 48 годин для IgM. Після інкубації вимірювали діаметри кілець преципітації і визначали вміст імуноглобулінів (за Лебедевим К. А. та Понякиною И. Д., 1989).

2.2.8. Інструментальні методи (плазмаферез). Плазмаферез здійснювали на апараті для мембранного і (або) донорського плазмаферезу АМПлд-«ТТ» «Гемофенікс» ТУ 9444-003-49560207-2002, реєстраційне посвідчення № 29/26021102/4596-02 від 25 листопада 2002 р., виготовлений відповідно до Сертифікату відповідності № РОСС RU/ИМО2.В12887.

Свідоцтво про державну реєстрацію № 2023/2003 (Україна).

З апаратом використовували «Комплект магістралей полімерних, кровопровідних, для лікувального і донорського плазмафереза», одноразовий, стерильний КМАП-01 «Новопласт-М» ТУ 9393-046-17121966-2002 і «Плазмofільтр мембранний одноразовий стерильний ПМФ-01-ТТ» ТУ 9444-002-49560207-2001.

Принцип дії апарату:

Апарат за допомогою насоса і електромагнітних клапанів створює однонаправлений потік крові в Екстракорпоральному контурі (ЕК), до якого

входять: мембранний плазмofільтр, комплект магістралей, ємкості з антикоагулянтом і фізіологічним розчином, катетер.

Апарат за допомогою насоса і електромагнітних клапанів створює пульсуючий однонаправлений потік крові в ЕК. В фазі «забору» крові (пережаті магістралі, що проходять через клапан) створюється розрідження в насосі, і через катетер йде забір крові з вени пацієнта, при необхідності дозований антикоагулянтом і фізрозчином з ємкостей. У фазі «повернення» (пережаті магістралі зворотнього клапану) стабілізована антикоагулянтом кров проходить скрізь плазмofільтр і розділяється на плазму і форменні елементи, останні повертаються до пацієнта через той же катетер у вену, а плазма переходить до ємкості для збору плазми. На апараті в процесі проведення процедури і/або після її закінчення можливо проведення заміщення усунутої плазми плазмозамінником, наприклад, ізотонічним розчином хлориду натрію.

Збір апарата:

Перед початком роботи обробляємо дезрозчином відкриті частини апарата, клапани, поверхні прижиму і упору насоса відповідно до ОСТ 42-21-2-85.

На стерильній салфетці проводимо збір ЕК, додержуючись правил асептики.

Перевіряємо цілісність упаковки магістралі і плазмofільтру, термін придатності. Відкриваємо упаковки. Викладаємо магістралі і плазмofільтр на маніпуляційний столик.

В лівому ЕК закріплюємо магістралі забору крові, фізрозчину і антикоагулянту, в правому ЕК – подача крові від насоса до плазмofільтра. Фіксуємо крапельницю з ізотонічним розчином на стійці з фільтротримачем і закриваємо роликовий затискач, в фільтротримач вставляємо ловушку для повітря і закриваємо затискач. Закриваємо затискач на гілці забору крові та відведення плазми. Вставляємо плазмofільтр також до фільтротримача. Перевіряємо стан всіх затискачів магістралі.

Знімаємо захисний ковпачок з голки крапельниці, голки антикоагулянта і з'єднуємо з відповідною ємкістю, заповнюємо крапельницю до половини об'єму,

знімаємо захисний ковпачок з голки крапельниці фізрозчину і з'єднуємо з відповідною ємкістю, заповняємо крапельницю також до половини об'єму, під'єднуємо інфузійну голку до ємкості збору плазми.

Ведення процедури:

Робимо венепункцію однієї з ліктювих вен (або центральних) із введенням венозного катетера діаметром 1,4–2,0 мм. За необхідності вводимо внутрішньовенно гепарин дозою 150 Ед/кг. Накладаємо затискач на обидві магістралі, виймаємо голку з ємкості з фізрозчином і з'єднуємо з катетером.

Через 5 хвилин піддуваємо манжету тонометра на плечі, вище венепункції до рівня 20–25 мм рт. ст. і перекриваємо вихід повітря з манжети. Відкриваємо решту затискачів. Вена під'єднана до ЕК. Вмикаємо апарат.

Стандартно плазмаферез відбувається достатньо швидко: 600 мл плазми отримують за 40 хвилин (тиск 150 мм рт. ст., Т забору – 3—4 с., Т обертання – 6—8 с.).

РОЗДІЛ 3

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА СИФІЛІС В ОДЕСЬКОМУ РЕГІОНІ

На сучасному етапі захворюваність на сифіліс залишається однією з важливих проблем охорони здоров'я в багатьох країнах світу, у тому числі і в Україні. Епідемічна ситуація в країні залишається несприятливою. Характерно, що динаміка поширення сифілісу в різних регіонах України може сильно відрізнятись. Існують дані, що в межах одного регіону на епідемічний процес також діють різні фактори. Це економічні і соціальні перетворення суспільства, нові стереотипи статевої поведінки, міграційні процеси. Необхідно вивчати, аналізувати і враховувати ці фактори в боротьбі із сифілісом. Тому актуальним є вивчення епідеміологічних особливостей сифілісу на сучасному етапі. Епідемічна характеристика сифілісу швидко змінюється. Причини цих змін носять складний характер, де порушені як суто медичні – біологічні особливості збудника, так і соціальні, демографічні, економічні чинники. З урахуванням цього повинен будуватися новий підхід при санації осередків сифілісу. Тому необхідні дослідження, спрямовані на множинний аналіз цих чинників для правильної організації боротьби із сифілісом в сучасних умовах.

При проведенні епідеміологічного аналізу захворюваності на сифіліс, враховували загальну кількість зареєстрованих хворих за визначений період за допомогою архівних даних Одеського обласного шкірно-венерологічного диспансеру. Обласний ШВД є організаційно-методичним центром щодо здійснення дермато-венерологічної допомоги населенню. В диспансері функціонують: стаціонар на 120 ліжок, спеціалізована серологічна і бактеріологічна лабораторії для медично-профілактичних закладів м. Одеси, а

також імунологічна і загальноклінічна лабораторії, обладнані сучасним устаткуванням.

Під час аналізу абсолютних даних захворюваності на сифіліс в Одеському регіоні за останні 5 років, визначається стійка тенденція до зниження захворюваності на сифіліс. У 2002 році інтенсивний показник склав 73,6 на 100 тис. населення. У 2006 році по Одеській області спостерігалось продовження зниження захворюваності на сифіліс, порівняно з 2004 та 2005 рр. Захворюваність на сифіліс по області в 2006 році склала 45,7 на 100 тис. населення або 1100 випадків, в 2005 році склала 51,8 на 100 тисяч населення або 1254 випадки, у 2004 році — 57,9 на 100 тисяч населення або 1401 випадок. З наведеного можна зробити висновок, що за 3 роки захворюваність на сифіліс зменшилася на 301 випадок або 21,5 % за період з 2004 по 2006 рр.

В області за останні 3 роки спостерігається стабілізація кількості хворих на сифіліс серед вагітних: у 2004 році – 162; у 2005 році – 146; у 2006 році – також 146. Питома вага хворих на сифіліс вагітних від загальної кількості хворих складає 11,5—13 %.

За останні 3 роки в області зареєстровано 5 випадків природженого сифілісу: у 2004 році – 3 випадки, у 2005 та 2006 рр. – по 1 випадку. Аналіз причин цих випадків свідчить, що вони пов'язані, як правило, з тим, що ці вагітні на обліку не перебували, забір крові на сифіліс проводився безпосередньо після пологів, 2 породіллі народжували дітей не за місцем постійного проживання.

Всі випадки природженого сифілісу було ретельно розслідувано обласними фахівцями, розкриті причини, які привели до виникнення захворювання. Екстренні повідомлення відправлені за місцем прописки породіль. Результати розслідувань розглянуто на засіданнях комісії УЗО та МК.

Об'єктивність реєстрації сифілісу підтверджується зниженням у 2006 році кількості виявлених донорів, хворих на сифіліс – 8, що склало 0,7 % від загальної кількості хворих (у 2005 році – 32 (2,5%); у 2004 р. – 37 (2,6 %)). Випадків трансфузійного сифілісу за останні роки не реєструвалося.

Позитивним можна вважати зниження кількості хворих на сифіліс неповнолітніх від 0 до 17 років: 2006 р. — 53, з них школярів — 9 (в 2005 році — 61, з них школярів 12; у 2004 р. — 93, з них школярів — 23).

В області спостерігається зниження показників виявлення джерел зараження сифілісом. У 2004 році показник склав 31 %, у 2005 році — 25,1 %, у 2006 році — 23,4 %. Це пояснюється високою долею хворих на прихований сифіліс, коли дуже важко встановити строки зараження. Крім того, більшість хворих можна віднести до асоціальних осіб, які мають статеві контакти з випадковими особами.

Активність виявлення хворих на сифіліс в області досить висока — 75,6 %, що трохи нижче, ніж у 2004 році — 77 % та 2005 році — 75,9 %. Нижче середньообласного цей показник у трьох районах області. У той же час, в кількох районах активність виявлення наближається до 100 %, що свідчить про відсутність звертання населення з цією патологією.

Сифіліс виявлено активно:

- дерматовенерологами: 2004 р. — 44,4 % ; 2005 р. — 55,7 %; 2006 р. — 43,3 %;
- акушер-гінекологами: 2004 р. — 13,8 %; 2005 р. — 11,4 %; 2006 р. — 13,4 %;
- урологами: 2004 р. — 0,3 %; 2005 р. — 0,5 %; 2006 р. — 0,3 %;
- вузькими фахівцями: 2004 р. — 0,8 %; 2005 р. — 0,5 %; 2006 р. — 1,4 %;
- оглядовими комісіями: 2004 р. — 10,7 %; 2005 р. — 12 %; 2006 р. — 10,5 %;
- в соматичних стаціонарах: 2004 р. — 29,8 %; 2005 р. — 30,6 %; 2006 р. — 30,8%.

В наведених даних привертає увагу невелика доля в активному виявленні хворих на сифіліс тих, що виявлені урологами — 0,3—0,5 %, що потребує удосконалення їхньої роботи в цьому напрямку.

Виявлення джерел зараження складає: в 2004 році — 31 %, в 2005 році — 25,1%, в 2006 році — 23,4 %.

Серед декретованих контингентів зареєстровано: в 2006 році — 76 випадків сифілісу (6,9 %); в 2005 році — 76 випадків (6,1 %); в 2004 році — 37 випадків (2,6%).

Співвідношення сифіліс : гонорея в 2006 році склало 1,3 : 1; в 2005 р. – 1,3 : 1; в 2004 р. – 1,5 : 1, тобто має тенденцію до стабілізації.

Захворюваність на сифіліс має стабільну тенденцію до зниження: з піком показників в 1996, 1998 роках – 155,2 та 150 випадків відповідно на 100 тис. населення і мінімальним показником 51,8 в 2005 р. (на 100 тис. населення). Можливо, зниження реєстрованої захворюваності пов'язане з соціальними факторами, зниженням рівня доходів населення, а також з поширенням в структурі венерологічної допомоги приватних венерологічних кабінетів, клінік. Незважаючи на загальне зниження кількості випадків сифілісу, зростання захворюваності в 2006 році відзначається в деяких районах області. Вищий за середньообласний показник на 100 тисяч населення у 8 районах та містах області. Відповідні дані подані в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Захворюваність на сифіліс в Одеській області (на 100 000 населення)

Найменування	Число хворих, зареєстрованих з вперше в житті встановленим діагнозом				
	Сифіліс (усі форми)				
	2002	2003	2004	2005	2006
1	2	3	4	5	6
м. Одеса	65,4	61,9	51,7	43,2	37,5
м. Б.- Дністровський	84,2	53,1	61,6	49,3	38,7
м. Ізмаїл	35,7	56,4	61,1	50,2	50,2
м. Іллічівськ	57,5	49,3	52,4	30,1	30,1

1	2	3	4	5	6
м. Теплодар	88,2	66,7	63,2	63,2	63,2
м. Южний	59,8	20,2	52,4	19,9	19,5
Ананьївський	116,3	18,5	36,9	22,2	28,9
Арцизьський	65,7	70,5	45	79,4	76,3
Балтський	72,5	113,2	90,5	40,2	40,7
Біляївський	128,5	105	113,5	100,9	85,3
Березовський	88,8	71,6	63,4	67,8	42,9
Болградський	64,8	54,1	26,3	41	39,9
Б.-Дністровський	83,5	87,8	70,9	53,7	57,5
В.-Михайлівський Продовження табл. 3.1	50,8	76,5	52	31,3	44
Іванівський	54,1	20,2	33,7	51,9	42
Ізмаїльський	55	62,2	73,1	39,2	41,3
Кілійський	44	36,3	48,4	90,9	100,5
Кодимський	36,3	67,9	71	44,4	9
Комінтернівський	113,8	57,5	32,4	52	44,4
Котовський	88,5	67,3	32,3	45,4	28,1
Красноокнянський	73,3	68,2	63,6	94,6	123,1
Любашівський	40,8	26,9	86,6	24,2	27,7
Миколаївський	52,4	84,2	49,5	46,6	74,1
Овідіопільський	66,3	84,1	57,3	74,9	59,1

1	2	3	4	5	6
Роздільнянський	111,6	79,4	97	154,3	101,7
Ренійський	66,7	57,2	30	25	7,6
Савранський	46,6	41,7	50,9	36,7	55,6
Саратський	89,8	87	30,4	28,6	43,3
Тарутинський	65	38	51,5	29,4	20,6
Татарбунарський	50	26,6	36,3	46,3	36,9
Фрунзівський	131,6	72,1	48,1	48,1	53,4
Ширяївський	73,3	61,4	75,1	20,5	31
Всього по районам	79,1	66,6	60,8	58,1	52,3
Всього по області	73,6	64,6	58	51,8	45,7

Аналізуючи отримані дані, зазначимо, що маємо стійку позитивну динаміку зниження загальної захворюваності на сифіліс по всіх регіонах з 2002 по 2006 рік, лише в 8 регіонах області показник збільшився, в 6 – зменшився майже втричі, в 5 – зменшився майже вдвічі, в решті – на 20–30 %.

В структурі захворюваності переважає прихований ранній сифіліс, доля якого складає від 58 % до 62 %. Відповідні дані подані в табл. 3.2 та на рис. 3.1.

Відповідні дані по захворюваності за 2005, 2006 р. по Одесі та Одеській області наведені у таблиці 3.3.

Захворюваність на сифіліс в Одеському регіоні в % та абсолютних цифрах на 100 тис. населення

Нозоформа	2004 рік	2005 рік	2006 рік
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 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 %)

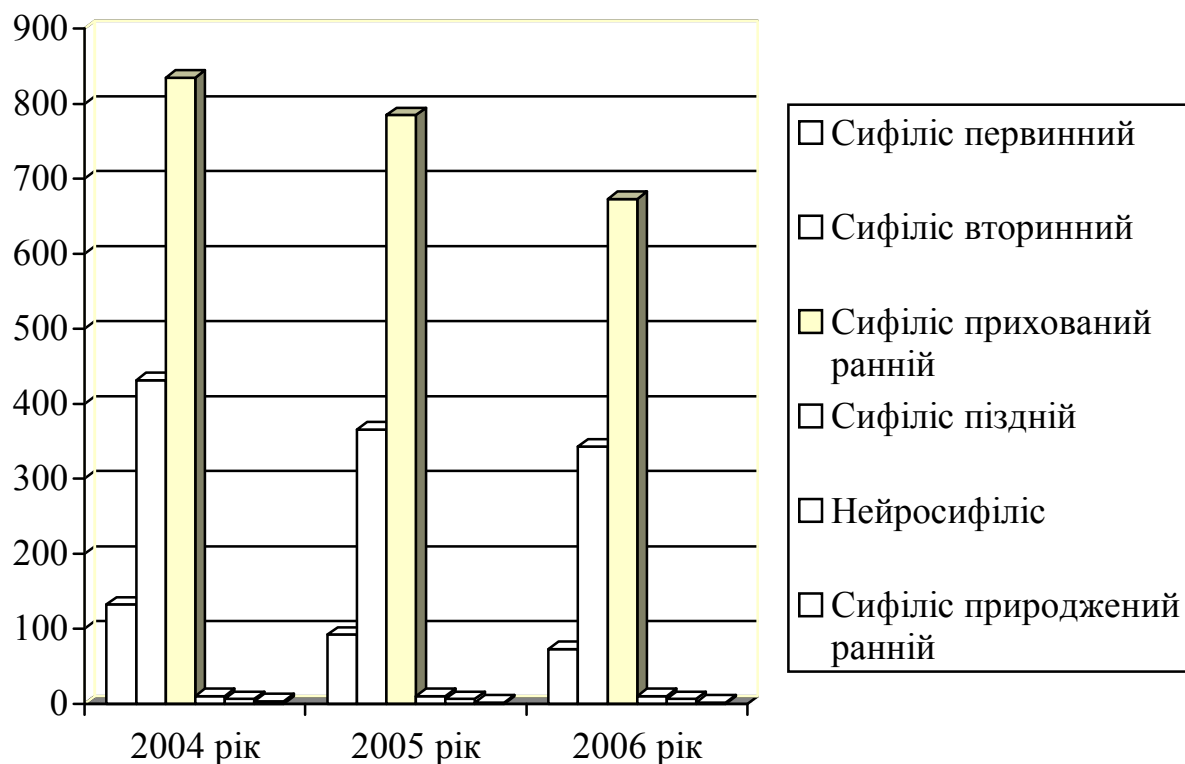


Рис. 3.1 Захворюваність на різні форми сифілісу в Одеському регіоні

Захворюваність на сифіліс за нозоформами (в абсолютних цифрах і %) по Одесі і Одеській області

	м. Одеса	м. Одеса	Одеська область	Одеська область
	2005 р.	2006 р.	2005 р.	2006 р.
Всього випадків	430	371	1254	1100
Сифіліс природжений: абс.	-	-	1	1
%	-	-	0,07 %	0,09 %
Сифіліс первинний: абс.	23	13	92	73
%	5,3%	3,5 %	7, %	6,6 %
Сифіліс вторинний: абс.	80	79	366	343
%	18,6%	21,3 %	29,2 %	31,2 %
Сифіліс прихований ранній: абс.	321	276	785	637
%	74,7%	74,4 %	62,7 %	61,2 %
Сифіліс пізній: абс.	6	3	10	10
%	1,4%	0,8 %	0,8 %	0,9 %

За останні 3 роки по області продовжується тенденція до зниження свіжих форм сифілісу. Якщо в 2004 році питома вага його складала 8 % від усіх форм, то в 2006 році – 6 %. Доля вторинного сифілісу складала в 2004 році – 30 %, в 2005 році – 29 %, в 2006 році – 31%. Доля прихованого сифілісу складала: в 2004 році – 59 %, в 2005 році – 62 %, в 2006 році – 61 %. Доля пізнього сифілісу складала: в 2004 році – 0,71 %, в 2005 році – 0,79 %, в 2006 році – 0,9 %. З наведеного можна зробити

висновок, що питома вага прихованого сифілісу, як і пізнього сифілісу, зростає. Відповідні дані подані в таблицях 3.1, 3.2, 3.3 та на рис. 3.1.

Таким чином, ми маємо ріст захворюваності на сифіліс взагалі, та зокрема в структурі захворюваності превалюють приховані форми, як по Одесі, так і по Одеській області.

Висновки до розділу 3.

З наведеного можна зробити висновок, що захворюваність на сифіліс в Одеському регіоні в 2006 і 2007 р.р. змінилась, порівнянно з 2002 – 2005 р.р. на 21,5 %.

За останні 3 роки продовжується тенденція до зниження свіжих форм сифілісу, яка складає для 2006 р. – 6 % від усіх форм, тоді як в 2004 р. складала – 8 %.

Продовжується ріст прихованих форм сифілісу, доля якого склала відповідно: в 2004 р. – 59 %, в 2005 – 62 %, в 2006 – 61 %.

Таким чином, в структурі захворюваності на сифіліс в Одеському регіоні доля прихованого раннього сифілісу є найбільшою.

Матеріали до цього розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Ашаніна І. В. Епідеміологічний аналіз захворюваності на сифіліс в Одеському регіоні // Актуальні питання патології шкіри: наук.-практ. конф.: тези. – Одеса, 2004. – С. 8-9.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ,
АКТИВНОСТІ ПРОТЕАЗ, ІМУННОГО СТАТУСУ, КСР У ХВОРИХ НА ПРС ДО
ПОЧАТКУ І В КІНЦІ ЛІКУВАННЯ

4.1 Характеристика обстежених хворих на ПРС

Робота виконана на кафедрі дерматології та венерології Одеського державного медичного університету.

Нами була розроблена «карта обстеження», яка включала додаткові питання до хворих на ПРС щодо анамнезу життя, інтеркурентних захворювань і дозволяла систематизувати дані про перебіг захворювання. Зокрема були включені питання щодо діяльності і скарг стосовно роботи шлунково-кишкового тракту, нервової системи, емоційного стану, лабільності нервової системи:

- Чи маєте (мали) Ви скарги щодо розладу травних процесів взагалі і на даний момент?
- Чи маєте Ви (мали) скарги на біль в різних ділянках живота?
- Як часто Ви маєте (мали) диспепсичні явища?
- Чи були у Вас випадки вагінального кандидозу (для жінок), чи кандидозного баланопоститу (для чоловіків)?
- Особливості Вашого харчування?
- Чи маєте Ви непереносимість окремих харчових продуктів або лікарських засобів?
- Чи маєте Ви скарги на підвищену стомлюваність, роздратованість?
- Чи схильні Ви до перепадів настрою?

Отримані відповіді показали, що 100 % хворих на ПРС мали або мають скарги на роботу шлунково-кишкового тракту, 80 % — на підвищену стомлюваність,

емоційну лабільність, приблизно 6 % хворих мають скарги на непереносимість окремих харчових продуктів і лікарських засобів, приблизно 50% хворих мають скарги на розлади травних процесів (запор або діарея), і 50 % при пальпації живота мають скарги на біль в різних ділянках живота.

На питання – чи бажаєте Ви пройти додаткове обстеження і за необхідності лікувати розлади в роботі травної системи — 100 % пацієнтів відповіли — «так».

Також пальпаторно у всіх хворих на ПРС були обстежені всі ділянки передньої брюшної стінки.

В «карту обстеження» додатково були включені лабораторні дослідження, які склалися з наступних:

- мікробіологічні — дослідження мікробіоценозу товстого кишечника (для дослідження використовували матеріал з товстого кишечника);
- біохімічні – загальної протеолітичної активності, інгібітора трипсину, коефіцієнта ЗПА/ІТ, та активності катепсину D (для дослідження використовували сироватку крові);
- імунологічні – лейкоцитарна формула, рівень нейтрофілів, фагоцитозу, Іg класів G, A, M (для дослідження використовували периферійну кров), інформація про методики вилучення матеріалу та опис методів дослідження представлені у відповідному розділі – «матеріали і методи»;
- серологічні – RW, РІФ, ІФА (для дослідження використовували сироватку крові), методики представлені у відповідному розділі.

Біохімічні дослідження проводилися в біохімічній лабораторії НДІ стоматології АМН України, під керівництвом проф. Левицького А. П., імунологічні — в імунологічній лабораторії Одеського обласного ШВД; мікробіологічні – в мікробіологічній лабораторії Одеської міської інфекційної лікарні; серологічні – на базі серологічної лабораторії ОШВД та Центральної вірусологічної лабораторії м. Одеси.

Також за архівними матеріалами і даним статистичних звітів на базі Одеського шкірно-венерологічного диспансеру було проведено статистичний аналіз щодо загальної захворюваності на сифіліс в Одеському регіоні і, зокрема, на ПРС за останні 5 років. Було встановлено, що масова доля ПРС в Одеському регіоні в принципі повторює картину захворюваності на ПРС в Україні і складає від 59 % в 2004р. — до 62 % в 2006 р. від інших форм, є найбільшою і заслуговує на увагу.

Під нашим спостереженням та на лікуванні знаходилось 103 хворих на ПРС. Було вивчено і статистично оброблено 103 історії хвороб хворих на ПРС. Остаточний діагноз прихованого раннього сифілісу визначався згідно з єдиною класифікацією сифілісу, затвердженою наказом № 286 МОЗ України від 07.06.2004 р., на підставі клінічного огляду, даних анамнезу життя та анамнезу хвороби, статевого анамнезу, клінічного перебігу, результатів лабораторного та серологічного обстеження, яке включало: реакцію Вассермана, РІФ-200, ІФА, які виконувалися згідно з наказом МОЗ України № 204 від 29.12.92 р. на основі «Уніфікації лабораторних досліджень з діагностики хвороб, що передаються статевим шляхом» та «Інструкції МОЗ України 2005 р.».

Всі хворі були переважно молодого та середнього віку, всіх хворих згідно з віком було розподілено на наступні групи: 1) 14 – 20 р., 2) 21 – 30 р., 3) 31 – 40 р., 4) 41 – 50 р. Крім цього, кожна вікова група розподілялась також і за статтю. З цього числа 46 (44,6 %) становили чоловіки і 57 (55,4 %) жінки. Обстежені нами хворі розподілялись на 2 групи: основну — групу спостереження (53 хворих на ПРС: 24 чоловіків і 29 жінок) і контрольну (50 хворих на ПРС: 22 чоловіків і 28 жінок). Відповідні дані представлені на рис. 4.1, 4.2, 4.3, 4.4.

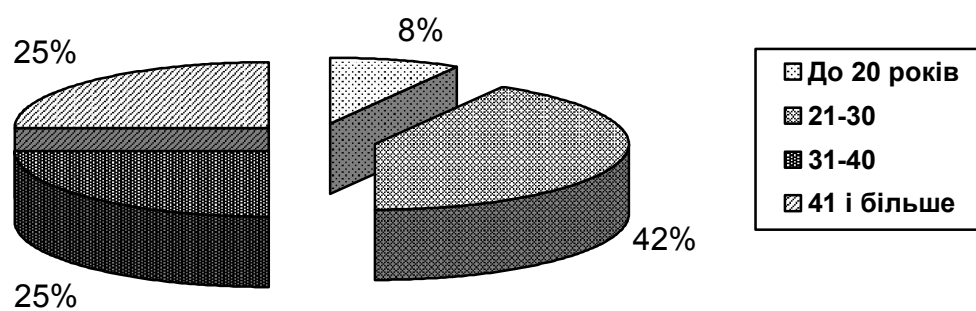


Рис. 4.1 Розподіл хворих за віком в основній групі серед чоловіків

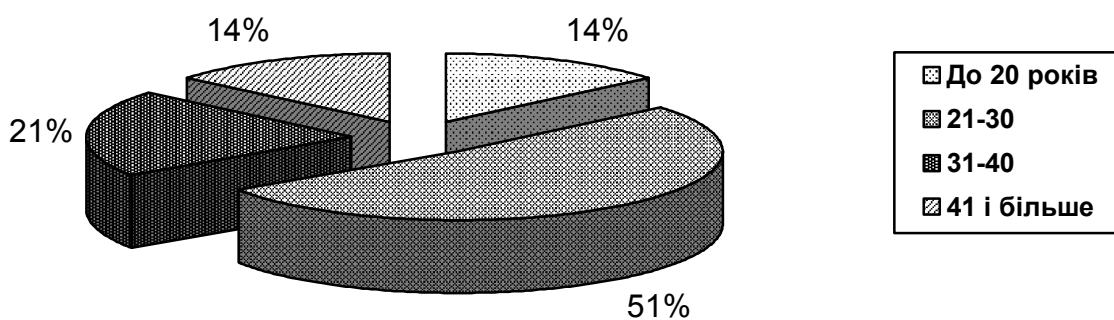


Рис. 4.2 Розподіл хворих за віком в основній групі серед жінок

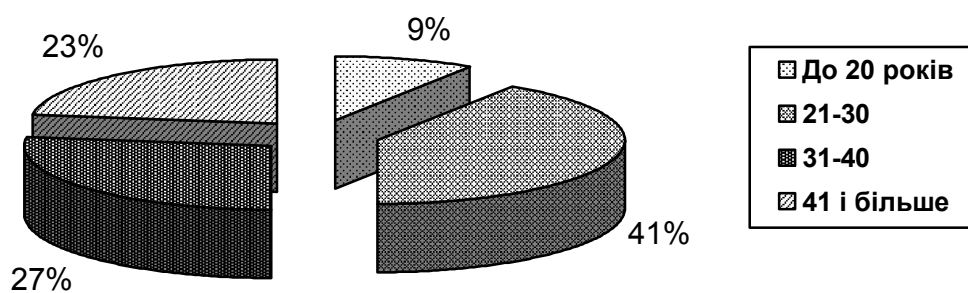


Рис. 4.3 Розподіл хворих за віком в контрольній групі серед чоловіків

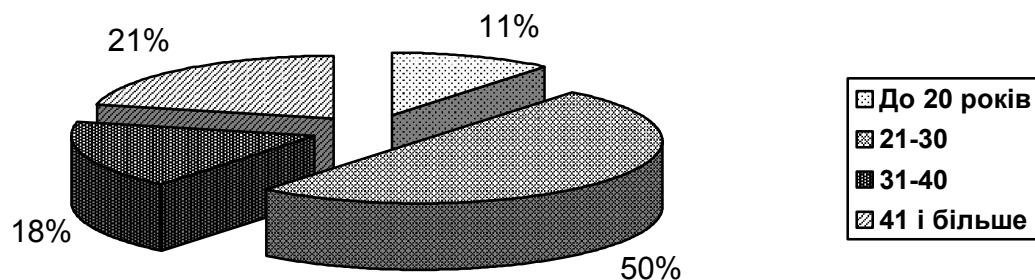


Рис. 4.4 Розподіл хворих за віком в контрольній групі серед жінок

На представлених діаграмах видно, що переважну кількість хворих становлять жінки і чоловіки віком 21—30, та 31—40 років. В групі спостереження пацієнтів серед чоловіків віком до 20 років було 2 (8 %), від 21 до 30 років – 10 (42 %), від 31 до 40 років – 6 (25 %), від 41 до 50 – 6 (25 %), серед жінок відповідно: 4 – 14 %, 15 – 51 %, 6 – 21 %, 4 – 14%, в контрольній групі пацієнтів чоловіків віком до 20 років було 2 (9 %), від 21 до 30 – 9 (41 %), від 31 до 40 – 6 (27 %), від 41 до 50 – 5 (23 %), серед жінок відповідно: 3 – 11 %, 14 – 50 %, 5 – 18 %, 6 – 21 %. Також обстежені хворі в обох групах розподілялись за сімейним станом - більшість хворих - це або незаміжні і неодружені чоловіки та жінки, або розлучені. Так в групі спостереження неодружених чоловіків було — 17,3 %, розлучених – 43,5 %, одружених – 39,2 %; серед жінок: незаміжніх – 21,4 %, розлучених – 47,3 %, заміжніх – 31,3 %; в контрольній групі серед чоловіків: неодружених — 21,1 %, розлучених — 47,8 %, одружених — 30,1 %, серед жінок: незаміжніх – 21,8 %, розлучених – 47,2 %, заміжніх – 31 %. При розподілі хворих за видом трудової діяльності з'ясували, що більшість хворих не мають постійної роботи (90 %), деякі мають змогу приробітку (7 %) і лише 3 % мають постійну роботу. Показники в обох групах суттєво не відрізнялись. Всі хворі на ПРС, що перебували під нашим спостереженням, проходили стаціонарне лікування в венерологічному відділенні Одеського шкірно-венерологічного диспансеру в 2003—2006 рр.

Діагноз ПРС встановлювали на підставі клінічного огляду хворих, відомостей анамнезу життя та захворювання, статевого анамнезу, клінічного

перебігу, а також враховуючи результати 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 України 2005 р.». Усі хворі на ПРС свідчили про відсутність в минулому будь-яких венеричних захворювань та інтеркурентних захворювань.

Виходячи з анамнестичних даних, давність захворювання для всіх хворих становила 1–1,5 роки, майже для усіх хворих період первинного сифілісу пройшов непомітно, більшість хворих виявлена активно, як статеві контакти, і лише 15 % при медоглядах та при самостійному звертанні, частіше за все при супутніх захворюваннях. В анамнезі життя майже у 95 % хворих – випадкові статеві стосунки.

Розподіл хворих за даними КСР в обох групах подано на рис. 4.5, 4.6, 4.7, 4.8.

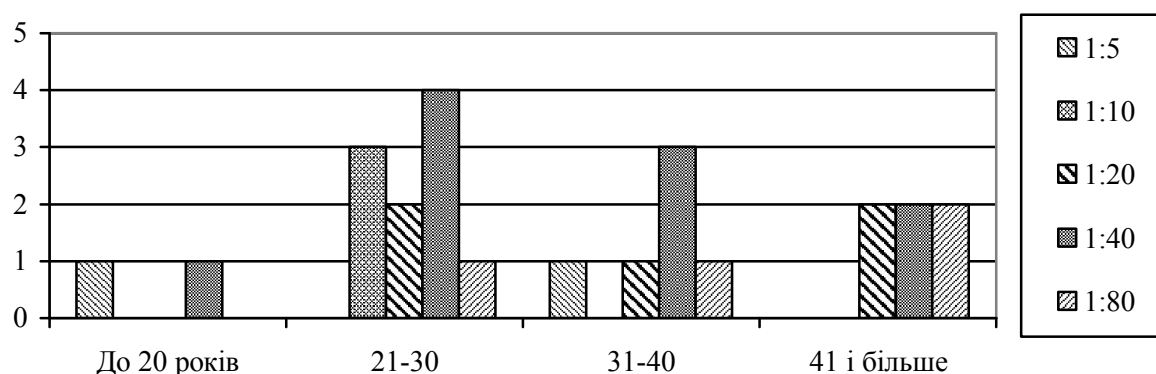


Рис. 4.5 Розподіл хворих за титрами RW в основній групі серед чоловіків

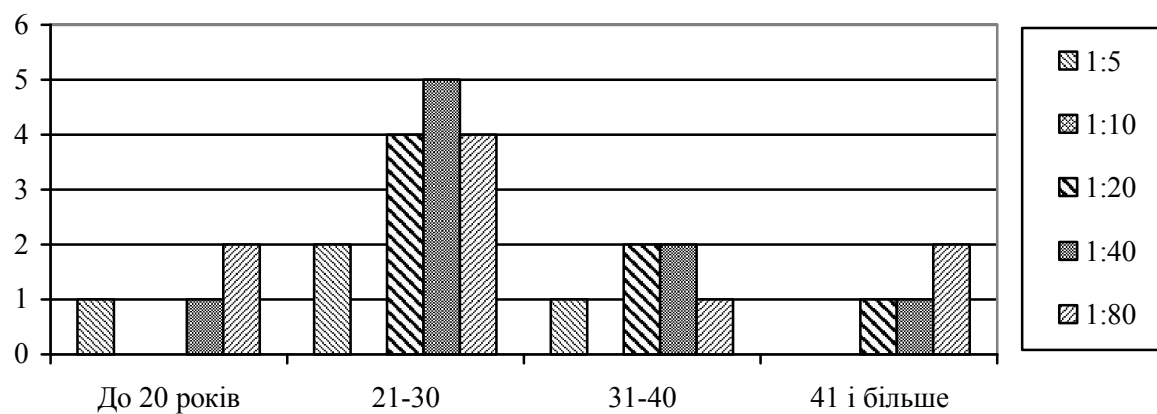


Рис. 4.6 Розподіл хворих за титрами RW в основній групі серед жінок

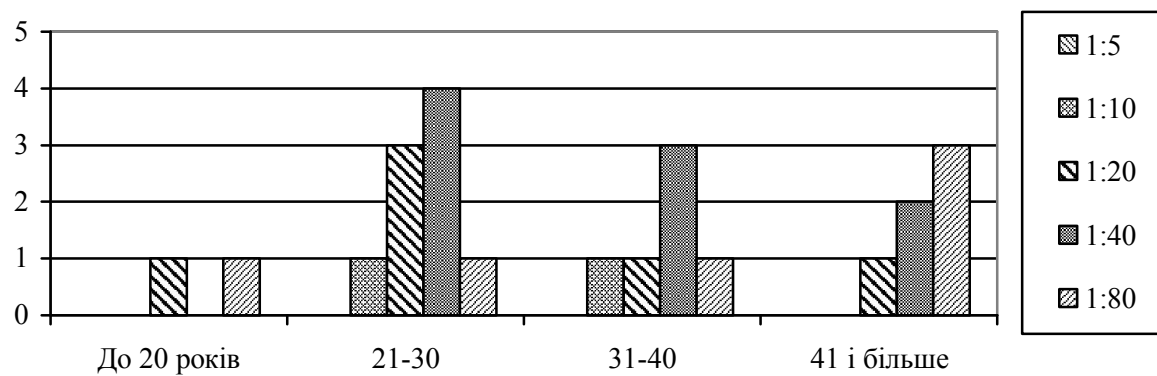


Рис. 4.7 Розподіл хворих за титрами RW в контрольній групі серед чоловіків

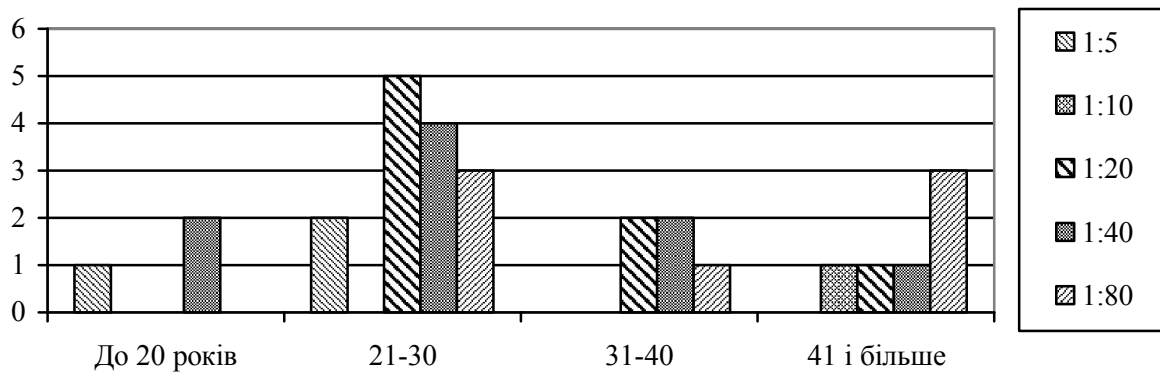


Рис. 4.8 Розподіл хворих за титрами RW в контрольній групі серед жінок

З малюнків видно, що превалюють хворі з показниками титрів 1:20 і 1:40 у другій та третій вікових групах як серед чоловіків, так і серед жінок. Так, в основній групі (n=53) хворих з титрами 1:5 було 6 хворих, 1:10 – 3, 1:20 – 12, 1:40 – 19, 1:80 – 13, в контрольній групі (n=50) хворих з титрами 1:5 – 3, 1:10 – 3, 1:20 – 13, 1:40 – 18, 1:80 – 13 хворих на ПРС.

Шлях зараження у всіх хворих – статевий, для 90 %, які мають безладні статеві контакти, це партнер, про якого вони нічого не можуть розповісти, лише для 10 % — це постійний партнер, який мав позашлюбні статеві контакти. 25 % хворих жінок перебувають у шлюбі, 20 % з них мають дітей, більшість дітей — дошкільного віку. Більшість обстежених хворих мешкають у сільській місцевості, часто не мають роботи, мають низький рівень життя та статевої культури, мало обізнані у структурі та шляхах передачі венеричних захворювань та інших хвороб, що передаються статевим шляхом.

Всім хворим були проведені додаткові біохімічні, мікробіологічні, імунологічні та серологічні дослідження. Хворих було поділено на 2 групи: основну (53 пацієнта), яка додатково до базового лікування отримувала біопрепарати, і контрольну (50 пацієнтів), яка отримувала лише базове лікування. Базова терапія включала в себе специфічні етіотропні препарати (антибіотики

пеніцилінового ряду: натрієва сіль бензилпеніциліну в КД — 168 млн. од., по 1 млн. одиниць внутрішньом'язово кожні 3 години протягом 21 доби) і неспецифічні засоби (препарати вітамінів В₆, ПО 1,0 МЛ., та віт. В₁₂ по 500 тис. одиниць № 15 ,внутрішньом'язово). Як біопрепарати, які отримували хворі основної групи, використовували пробіотик Біфіформ по 1 капсулі двічі на день протягом 2 тижнів, пробіотик Біфідумбактерин (по 5 доз 3 рази на добу, per os), пребіотик Інулін з коріння цикорію (по 500 мг тричі на день, per os), Гепабене по 1 капсулі 3 рази на добу, Імунал по 20 крапель 3 рази на добу (21 день). Також на початку лікування був призначений ентеросорбент «Ентеросгель» внутрішньо 3 рази на добу між прийомами їжі та медикаментів (за 1,5–2 години до і не менше ніж через 2 години після їжі) протягом 1 тижня. Ентеросгель сорбує на своїй поверхні більше ніж 10^{14} патогенних мікробів та токсичні речовини, тоді як нормальна мікрофлора з кишечника не сорбується і не пригнічується. Тривалість лікування становила 21 день, але було рекомендовано продовження лікування біопрепаратами після закінчення основного курсу протягом 2–3 тижнів. Також всім хворим було рекомендовано вживання в їжу якомога більше кисломолочних продуктів харчування, а також повноцінне харчування взагалі.

Вибір препарату було зумовлено тим, що серед інших полікомпонентних препаратів Біфідумбактерин і Біфіформ – комбіновані препарати, до складу яких входять біфідобактерії і ентерококи, до складу Біфіформу ще й кишкова паличка, мають великий спектр антагоністичної активності відносно патогених та умовно-патогених мікроорганізмів, не піддаються дії кислого середовища шлунку, мають невелику цінність. Підходить для вживання при тривалій антибіотикотерапії, хворим різного віку. Це – самоелімінуючі препарати, що не вступають в конфлікт з іншими мікроорганізмами .

Імунал – препарат, що є рослинним лікарським засобом. Ми прагнули запобігти втручанню в діяльність імунної системи препаратів штучно синтезованих. Функції Імуналу – підвищення кількості лейкоцитів, активація фагоцитозу, гальмування проникнення мікроорганізмів в організм людини, зменшення тривалості

захворювання, окрім того, препарат рекомендований виробником при тривалій антибіотикотерапії.

Гепабене – гепатопротектор, комбінований препарат також рослинного походження, має антиоксидантну, мембраностабілізуючу дію, стимулює синтез білка, регенерацію гепатоцитів, нормалізує функцію печінки при гострих та хронічних патологічних станах.

Інулін – це полісахарид, який проходить від ротової порожнини до товстого кишечника незмінним і там, під дією мікробних ферментів — розщеплюється, сприяючи росту необхідних біфідумбактерій і лактобацил.

Для проведення біохімічних, імунологічних досліджень використовували сироватку крові (в разі необхідності її заморожували, але не більше 24 годин), яку отримували в перший і останній дні лікування. Матеріал з прямої кишки використовували для визначення дисбактеріозу в перший і останній день лікування.

Для обстеження прагнули брати пацієнтів без супутніх інтеркурентних захворювань, а також осіб, у яких супутні захворювання клінічно себе не проявляли. Переносимість лікування у всіх хворих була задовільною, жодних побічних ефектів не було виявлено.

Внаслідок проведених досліджень встановлено, що в кожній групі направленість і характер виявлених змін були майже ідентичними.

Усі хворі отримували однакові курсові дози синбіотиків незалежно від ступеня дисбактеріозу, який визначали за сучасними класифікаціями.

В усіх хворих поряд з додатковими методами досліджень також ретельно обстежували і загальновизнані клініко-лабораторні показники – загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, вміст загального білірубіну крові і його фракцій, активність АЛТ і АСТ, загальний білок і білкові фракції та КСР в динаміці.

До початку лікування показники лабораторних досліджень в обох групах відрізнялись мало.

4.2 Стан еубіозу товстого кишечника у хворих на ПРС та його корекція біопрепаратами

З метою обстеження стану мікробіоценозу кишечника у хворих на прихований ранній сифіліс обстежено 103 пацієнта віком від 14 до 50 років (46 чоловіків, 57 жінок).

Обстеження складалося з клінічних та мікробіологічних методів.

Всі хворі були поділені на дві групи: основну (групу спостереження) – 53 пацієнта і контрольну (групу порівняння) – 50 хворих на ПРС. Обидві групи мало відрізнялись за статевим і віковим складом, а також за показниками клініко-серологічних реакцій. За даними, наведеними в характеристиці обстежених хворих, (майже 80 %) більшість пацієнтів знаходилися в репродуктивному віці. Відповідні дані представлені у відповідному розділі – «Характеристика обстежених хворих».

Стан мікробіоценозу товстої кишки визначали у всіх хворих на ПРС двічі: до початку лікування і після курсу лікування, тобто на 1-й і на 21-й день перебування у стаціонарі.

При дослідженні стану МБ-тк у 103 хворих на ПРС було встановлено наявність тієї чи іншої форми дисбіозу у 100 % хворих на ПРС. Показники мікробіоценозу кишечника подані у таблиці 4.1

Показники мікробіоценозу кишечника при дисбактеріозах I–III ступенів важкості у хворих на ПРС

Складові мікроценозу кишечника, КУО/мл	Загальна чисельність хворих з дисбактеріозом різного ступеня (n = 103)		
	I ступень (n=10)	II ступень (n=79)	III ступень (n=14)
1	2	3	4
Повноцінна кишкова паличка			
10^7-10^8 (норма)			
10^6	6 (5,8 %)	49 (47,5 %)	
10^5	4 (3,9 %)	37 (36 %)	8 (7,76 %)
10^4			6 (5,82 %)
10^2			
немає			
Біфідобактерії			
10^8-10^9 (норма)	2 (1,9 %)		
10^7	8 (7,76 %)	70 (68 %)	4 (3,88 %)
10^6		9 (8,7 %)	7 (6,8 %)
10^5			2 (1,94 %)
10^4			
немає			1 (0,97 %)
Лактобактерії			
10^6-10^7 (норма)	3 (2,9 %)	19 (18,4 %)	
10^5	7 (6,8 %)	60 (58,25 %)	9 (8,73 %)
10^4			4 (3,88 %)

1	2	3	4
немає			1 (0,97 %)
Гриби Candida	роду		
10^4			
10^5-10^6		9 (8,7 %)	9 (8,7 %)
10^7-10^8			4 (3,88 %)
10^9			

Як видно з таблиці 4.1, дисбіоз було виявлено у 103 обстежених.

Всі хворі мали дисбактеріоз I–III ступеня (зменшення кількості популяції біфідо- і лактобактерій на 1–2 порядки, зменшення кількості повноцінної кишкової палички на 1–2 порядки, та надлишковий ріст грибів роду *Candida*). Серед обстежених превалював II ступінь дисбактеріозу, пацієнтів з IV ступенем не було (відсутність нормофлори, розмноження умовно-патогенної флори і патогенних грибів).

Відповідно до класифікації С. Борщ і Р. Куцик (2005) у 76, 6% обстежених (79 пацієнтів) були ознаки змішаного типу дисбіозу, при якому спостерігався дефіцит нормофлори (біфідобактерій, лактобацил, нормальної кишкової палички і ентерококів) з одночасним зростанням умовно-патогенних мікробів (УПМ) (у 9%), за рахунок надлишкового росту грибів роду *Candida* (у 23 %), стафілококів і стрептококів, або ж появою патогенних форм (гемолітичних коків) (3,9 %).

У 8,7 % хворих спостерігається гіпербіоз УПМ за рахунок збільшення чисельності стрептококів, стафілококів або грибів *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 4.2

Таблиця 4.2

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

№ п/п	Тип дисбіозу	Основні мікробні зміни	Кількість хворих	%
1	Нормодефіцитний	Біфідо-, лакто-, коли- і ентерококі – дефіцит	8	7,76
2	Гіпербіоз УПМ	Збільшення грибів Candida, стрептококів або стафілококів	9	8,7
3	Дисбіоз патогенів	Поява гемолітичних форм	4	3,9
4	Змішаний	Нормодефіцит, поява патогенів, збільшення УПМ	82	79,6
5	Здорові	Нормоценоз	0	0
Всього			103	100

За клінічними ознаками дисбіозу товстого кишечника поділяють на 4 ступені (Циммерман, 2005):

1. Зниження на 1–2 порядки кількості біфідо- і лактобактерій, кишкових паличок.
2. Зниження кількості біфідо- і лактобактерій на 3–4 порядки, збільшення кількості стафілококів і протеїв у кілька разів.

3. Значне зниження кількості біфідо- і лактобактерій. Розмноження аеробної мікрофлори: стафілококів, протеїв, гемолітичних ентерококів.

4. Відсутність біфідобактерій, суттєве зниження кількості лактобактерій, кишкових паличок.

Відповідно до цієї класифікації, обстежені нами хворі на ПРС мали, в основному I—II ступені дисбіозу. Не було жодного пацієнта з дисбіозом IV ступеню (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

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

Ступінь дисбіозу	Характеристика	%	Кількість хворих n=103
I (компенсована)	Зміни в кількості E. coli, зниження кількості біфідо- і лактобактерій	7,8	8
II (субкомпенсована)	Біфідо- і лактодефіцити, збільшення чисельності УПМ	78,6	81
III (декомпенсована неускладнена)	біфідо- і лактодефіцити, поява E. coli з патогенними властивостями, клінічні прояви дисфункції кишечника	13,6	14
IV (декомпенсована ускладнена)	Відсутність нормофлори, наява патогенних мікробів, важка дисфункція ЖКТ, ендотоксимія	0	0

В 78,6 % випадків превалювала II — субкомпенсована форма дисбіозу, у 13,6 % — III — декомпенсована неускладнена, у 7,8 % — I, компенсована та некомпенсована ускладнена — 0.

У хворих на ПРС з I—III ступенем дисбіозу виявлялися наступні клінічні прояви: діарея, запори, здуття живота, чергування діареї і запорів, астено-невротичний синдром. У хворих на ПРС з II—III ступенем дисбіозу були скарги на підвищену стомлюваність (43 чол.) та емоційну лабільність (38 чол.). Дані клінічних проявів дисбактеріозу кишечника подані в таблиці 4.4

Таблиця 4.4

Клінічні вияви дисбактеріозу кишечника I—III ступенів у хворих на ПРС (n = 103)

Об'єктивні та суб'єктивні клінічні симптоми	Загальна кількість хворих з дисбактеріозом різного ступеня		
	I ступінь (n=10)	II ступінь(n=79)	III ступінь (n=14)
1	2	3	4
Біль у надчереvній ділянці	2	24	7
Біль при пальпації різних ділянок живота	4	41	8
Метеоризм	—	—	—
Біль у припупковій ділянці	—	5	3
непереносність окремих харчових продуктів або лікарських засобів	1	3	2
Пронос, запор (або їх чергування)	4	37	10

1	2	3	4
Емоційна лабільність	6	28	4
Підвищена стомлюваність	2	32	9

В результаті проведених досліджень 103 хворих на ПРС були поділені на 2 групи: основну (53 хворих) і контрольну (50 хворих). Контрольна група отримувала лише базову терапію: бензилпеніциліну натрієву сіль по 1 млн. Од. внутрішньом'язово кожні 3 години, та вітаміни: В₁₂ по 500 Од., В₁ по 1,0 мл. внутрішньом'язово 1 раз на добу, чергуючи протягом усього курсу лікування. 53 хворих додатково до базової терапії отримували препарати пробіотиків: Біфіформ по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 2 тижнів, Біфідумбактерин по 5 доз 3 рази на добу, препарат пребіотику з коріння цикорію по 500 мг тричі на день, а також Гепабене по 1 капсулі 3 рази на добу, Імунал по 20 крапель 3 рази на добу – 21 день. Всім хворим рекомендували прийом препарату Ентеросгель по 1 ст. ложці 3 рази на добу протягом перших 7 днів, а також раціональне харчування із додаванням до раціону кисломолочних продуктів харчування.

Після проведення курсу лікування (з додаванням в основній групі еубіотиків, гепатопротекторів та імуномодуляторів) протягом 21 доби суттєво змінюються показники калу лише в основній групі, яка отримувала додатково біотерапію (табл. 4.5).

Мікробні показники калу хворих на ПРС до і після лікування з використанням про- і пребіотиків представлені в наступній таблиці.

Показники мікробіоценозу товстого кишечника в основній і контрольній групах до і після лікування біопрепаратами

№ п/п	Показники	До лікування	Після лікування	
			Контроль (n=50)	основна група (n=53)
		%, кіл-ть хворих	%, кіл-ть хворих	%, кіл-ть хворих
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. 4.5, кількість пацієнтів з нормодефіцитним станом (знижена кількість біфідо- і лактобактерій) зменшилась лише в основній групі майже вдвічі (на 41,6 % та 31,1 % відповідно, в контрольній групі, яка отримувала лише базову терапію, кількість хворих з нормодефіцитом навіть збільшилась (на 4,9 %). Кількість пацієнтів зі зниженим рівнем кишкової палички в основній групі зменшилась на 32,9 %, а в контрольній – на 2 %. Кількість пацієнтів з підвищеним рівнем грибів роду Candida зменшилась в 7 разів (на 19,4 %) в основній групі і практично не змінилась в контрольній (менше на 0,95 %).

Застосування комплексу про- і пребіотиків призвело до вірогідного зростання вмісту біфідо- і лактобактерій, а також повноцінної кишкової палички. При цьому знижувався вміст стафілококів, грибів Candida, протею. Спостерігалась елімінація форм E. coli з гемолітичними властивостями і значне зменшення форм E. coli зі зниженою ферментативною активністю.

Висновки до підрозділу 4.2

1. У більшості пацієнтів з ПРС відзначається значне зниження рівня пробіотичних бактерій, кишкових паличок і збільшення рівня грибів роду *Candida*, гемолітичних форм, УПМ.
2. Застосування про- і пребіотиків позитивно впливає на мікробіоценоз товстої кишки, збільшуючи кількість пацієнтів з нормальним вмістом пробіотичних бактерій і повноцінної кишкової палички, і знижується кількість хворих з підвищеним рівнем грибів *Candida* і УПМ. Критерієм динамічного контролю за станом мікробіоценозу було проведення бактеріологічного контролю матеріалу з товстого кишечника. Серед показників, які найактивніше змінювалися під час лікування комплексом синбіотиків, були вищезначені еубіоти.
3. Як видно з таблиці 4.2.5, в контрольній групі, яка отримувала лише базову терапію, зазначені показники не тільки не покращувалися, але і погіршувалися за всіма позиціями.

Матеріали цього підрозділу опубліковані в наступних роботах:

1. 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.
2. 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. 36–37.
3. Ашаніна І. В. Лікування хворих на ПРС з включенням біопрепаратів // Молодь – медицині майбутнього: міжнар. студент. наук. конф., 26-27 квіт. 2007 р.: тез. доп. – Одеса, 2007. – С. 21-22.
4. Ашаніна І. В. Патогенетичне обґрунтування комплексної терапії хворих на прихований ранній сифіліс з урахуванням стану мікробіоценозу та

протеолітичної системи / І. В. Ашаніна // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2008. — № 4 (31). – С. 86–89.

4.3 Вплив пробіотичної терапії на протеолітичну активність та рівень інгібітора трипсину в сироватці крові хворих на прихований ранній сифіліс

За даними літератури, прихований ранній сифіліс (ПРС) 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.

Протеолітичні ферменти каталізують розщеплення пептидних зв'язків у білках і пептидах та відносяться до класу гідролаз, протеолітичні ферменти не тільки беруть участь у неспецифічному розпаді білкових молекул, але й мають регуляторне значення як один з механізмів біологічного контролю функцій органів і тканин організму. Регуляторний механізм дії протеаз поділяється на два типи реакцій: перший пов'язаний з розщепленням білків до амінокислот, другий – з реакціями обмеженого протеолізу, який полягає в розщепленні однієї або кількох зв'язків у молекулах білків, що призводить до появи активних форм білків або пептидів, однак при цьому виді протеолізу не відбувається повного розщеплення молекули білка. Обмежений протеоліз відіграє важливу роль в утворенні активних форм ферментів і гормонів, синтезі та інактивації біактивних пептидів (ангіотензинів, кінінів, нейропептидів), які відіграють важливу роль в регуляції запалювальних та алергічних реакцій. Захисні функції – згортання крові, імунні

реакції, фібриноліз відбуваються в каскадних реакціях за участі протеїназ з обмеженою специфічністю.

Протеолітичним ферментам властива висока біологічна активність, яка є потенційно небезпечною для багатьох білкових структур тканин, однак в організмі існують механізми, що контролюють ці властивості, – інгібітори протеїназ, які зв'язують протеолітичні ферменти, знижуючи їхню каталітичну активність. В нормі існує динамічна рівновага між протеолітичними ферментами та їх інгібіторами. При деяких патологічних станах відбувається надмірна активація протеолізу, що є важливим патогенетичним фактором у розвитку зрушення процесів гомеостазу, деструктивних, запалювальних, алергічних реакціях, зрушенні імунореактивності.

Реакції обмеженого протеолізу беруть участь в активації системи комплементу – багатокомпонентної системи білків, що утворюють активний протеолітичний комплекс, який бере участь в інактивації мікробів, чужинних клітин, вірусів, активації фагоцитозу.

Метою дослідження в цьому розділі стало вивчення впливу пробіотичної терапії на стан протеолітичної системи у хворих на ПРС. В науковій літературі відсутні відповідні дані про стан протеолітичної системи у хворих на ПРС взагалі та за умов пробіотичної терапії тощо.

Об'єктом дослідження стали 103 хворих на ПРС, групи суттєво не відрізнялися за віковим і статевим складом, і 12 здорових осіб такого ж віку.

Усіх хворих було поділено на 2 групи: контрольну (50 хворих), яка отримувала натрієву сіль бензилпеніциліну (КД — 168 млн од.), а також вітаміни В₆ і В₁₂, і основну групу (53 хворих), яка додатково до базової терапії отримувала препарат Біфідумбактерин (по 5 доз 3 рази на добу), Біфіформ по 1 капсулі 3 рази на добу 2 тижні, препарат пребіотика Інуліну з цикорію (по 500 мг тричі в день), а також Гепабене та Імунал протягом 21 доби, та Ентеросгель *per os* протягом перших 7 днів. З крові пацієнтів отримували сироватку в перший день і в останній (21) день лікування.

В сироватці крові визначали загальну протеолітичну активність (ЗПА) за швидкістю гідролізу казеїну при рН 7.6 та активність катепсину D за гідролізом гемоглобіну при рН 3.5 і виражали її в нкат/л сироватки. Вміст інгібітора трипсину визначали БАПНА-амідазним методом і виражали в г інактивованого трипсину на 1 л сироватки.

В літературі практично відсутні дані про стан протеолітичної системи у хворих на прихований сифіліс. Отримані нами результати дослідження цієї системи наведено в табл. 4.6 і 4.7, з яких видно, що у хворих значно підвищуються усі показники протеолітичної системи, причому активність лужних протеаз (ЗПА) навіть більшою мірою, ніж активність катепсину D.

Таблиця 4.6

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 ₁ <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	

1. Примітки: * — різниця статистично вірогідна порівняно зі здоровими особами, p>0,05

2. P1 – різниця статистично вірогідна порівняно з даними до лікування

3. ** — різниця статистично вірогідна порівняно з даними до лікування в основній групі

ЗПА у хворих на ПРС в контрольній групі зменшувалася приблизно на 2,0 нкат/л, тоді як в основній групі – на 3,66 нкат/л, майже вдвічі, практично наближалася до норми, що говорить про стабілізацію запальних процесів,

пов'язаних з перебуванням в організмі збудника, активацію системи компліменту, яка відповідає за елімінацію чужинних клітин, активацію процесів фагоцитозу. Відповідні дані подані в таблиці 4.7

Таблиця 4.7

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 ₁ >0,05
2	Основна, n=53	10,13±0,97 p<0,05*	3,82±0,45 p<0,01** p ₁ <0,001
3	Здорові, n=12	4,26±0,37	

1. Примітки: * — різниця статистично вірогідна порівняно зі здоровими особами p<0,05

2. P₁ – різниця статистично вірогідна порівняно з даними до лікування

3. ** — різниця статистично вірогідна порівняно з даними до лікування в основній групі

Як відомо з даних літератури, підвищення протеолітичної активності свідчить про наявність в організмі запального процесу. Ріст рівня інгібітора трипсину (табл. 4.8) 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 інгібітора продовжує зростати, і тому коефіцієнт ІТ/ЗПА після проведеного базового

лікування збільшився у 2 рази (рис. 4.1). Це також свідчить про активацію системи комплементу, інгібітори – специфічні білки плазми, виконують роль регуляторів, що зв'язують протеолітичні ферменти, що більший рівень інгібіторів, тим менша ЗПА. Така динаміка патологічного процесу дозволяє оцінити імунологічний стан організму і може мати прогностичне значення та бути об'єктивним критерієм ефективності лікування.

Таблиця 4.8

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

№ п/п	Групи	До лікування	Після лікування
1	Контрольна, n=50	0,78±0,08	1,03±0,07 p ₁ <0,05
2	Основна, n=53	0,67±0,05 p>0,05*	1,25±0,09 p<0,05*
3	Здорові, n=12	0,38±0,02	

1. Примітки: * — різниця статистично вірогідна порівняно зі здоровими особами, p>0,05

2. P1 – різниця статистично вірогідна порівняно з даними до лікування

Пробіотична терапія, яка включала введення Біфідумбактерину, Біфіформу та пребіотика Інуліну, Гепабене й Імунал, значно більшою мірою впливала на стан протеолізу, ніж одна базова терапія. При цьому активність протеаз зменшувалася на 56—62 %, а рівень інгібітора зростав майже вдвічі, що дало значний (більше ніж в 4,0 рази) ріст коефіцієнта ІТ/ЗПА (рис. 4.1).

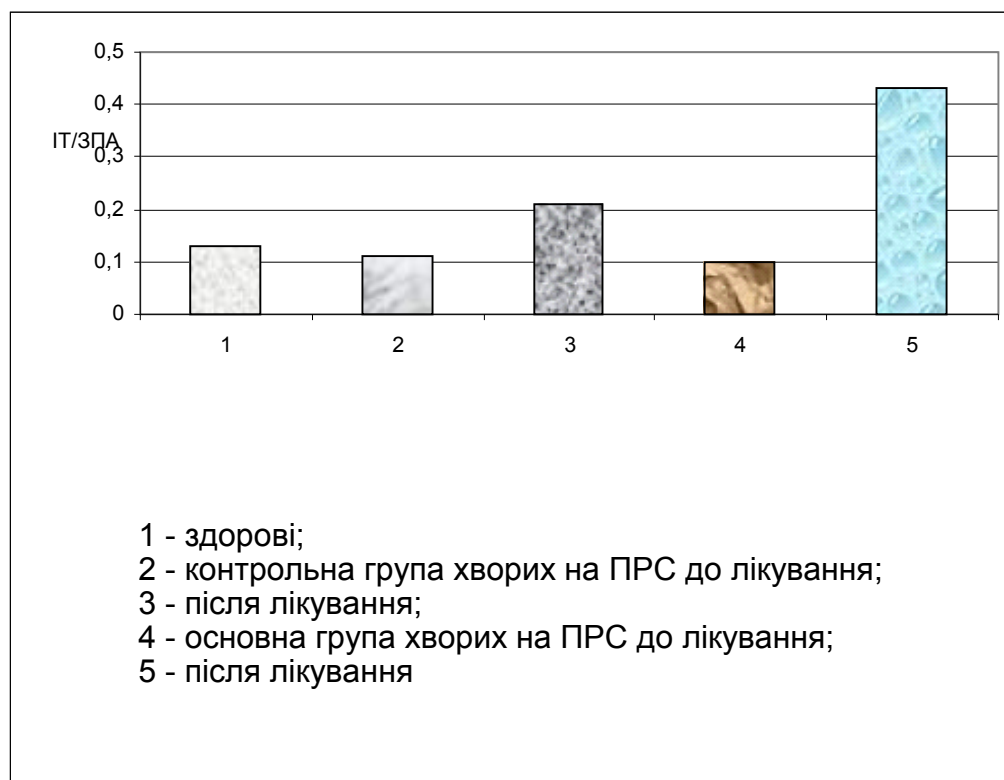


Рис. 4.1 Коефіцієнт ІТ/ЗПА в сироватці крові пацієнтів з ПРС

Отримані нами вперше дані про 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.

Висновки до підрозділу 4.3

1. У хворих на ПРС значно (більше ніж в 2 рази) зростає в сироватці загальна протеолітична активність і активність катепсину D, а також зростає (в 2 рази) рівень інгібітора трипсину, що свідчить про активність запальних процесів та наявність реакції організму на наявність збудника *Tr. pallidum*.
2. Лікування сифілісу пеніциліном та вітамінами B₆ і B₁₂ через 21 добу знижує на 28 %—30 % активність протеаз, однак рівень інгібітора трипсину збільшується

майже на 40 %. Що свідчить про деяке покращення стану в системі протеолізу, активації захисних сил організму, мабуть, на фоні формування неспецифічного імунітету, як відповідь на перебування в організмі збудника *Tr. Pallidum*, та на тлі антибіотикотерапії.

3. Додавання до комплексного лікування пробіотиків Біфідумбактерину, Біфіформу та пребіотика Інуліну, Гепабене і Імуналу знижує активність протеаз на 56—62 %, а рівень інгібіора трипсину збільшує майже вдвічі, що свідчить про значне зменшення запальних процесів та значну активацію системи комплементу, активацію фагоцитозу, ріст рівня імунного захисту.
4. На підставі отриманих даних можна вважати, що в патогенезі ПРС значне місце посідає наявність дисбактеріозу, корекція стану мікробіоценозу посилює захисну систему організму і є допоміжним фактором в елімінації збудника.

Матеріали цього підрозділу опубліковані в наступних роботах:

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. Вплив пробіотиків на протеолітичну активність та рівень інгібітору трипсину в сироватці хворих на ПРС // Актуальні питання патології шкіри: наук.-практ. конф.: тези — Одеса, 2005. – С. 10–11.
3. Ашаніна І. В. Эффективность применения биопрепаратов у больных скрытым ранним сифилисом // Актуальні питання патології шкіри: наук.-практ. конф.: тези.— Одеса, 2006. – С. 7–8.

4.4 Імунологічні зміни у хворих на ПРС та корекція їх біопрепаратами

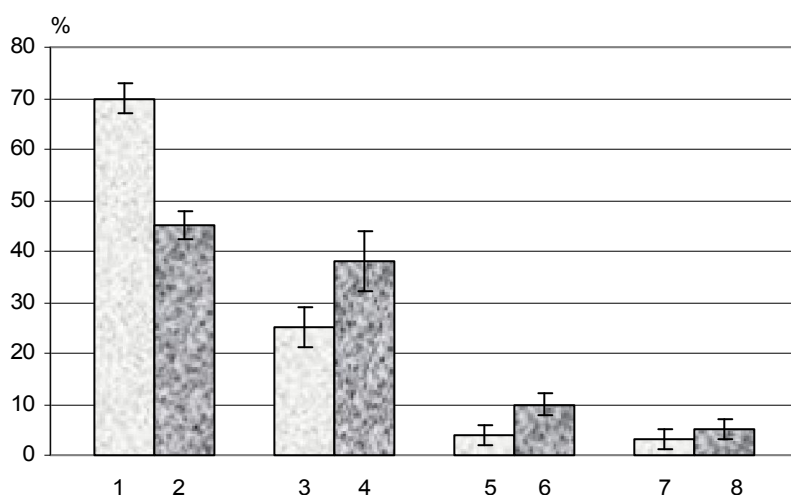
Імунологічна відповідь при сифілісі звичайно формується за рахунок змін з боку клітинної і гуморальної ланок імунітету. Для успішного лікування сифілітичної інфекції є дуже важливим стан імунної системи, на який має вплив неспецифічна терапія.

Метою даного розділу нашої роботи стало вивчення характеру імунологічних змін в організмі хворих на ПРС при лікуванні комбінацією про- і пребіотиків.

Імунологічні показники крові досліджували у 50 хворих на ПРС у віком 21—50 років (27 жінок і 23 чоловіка), з яких 25 склали основну групу і 25 контрольну, а також 10 здорових осіб такого ж віку. Пацієнти основної групи додатково до базової терапії (натрієва сіль бензилпеніциліну в курсовій дозі (КД) – 168 млн од., вітаміни В₆, В₁₂ № 14) отримували Біфідумбактерин по 5 доз тричі на добу, Біфіформ по 1 капс. двічі на добу – 2 тижні, Інулін по 500 мг тричі на добу протягом 21 дня, а також Гепабене по 1 капсулі тричі на добу, Імунал по 20 крапель тричі на добу – 21 день, Ентеросгель по 1 ст. ложці (15 г) 3 рази на добу протягом перших 7 днів.

Кров досліджували в перший і в останній (21-й) 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 визначали вміст імуноглобулінів А, М і G. Клітинний склад крові у хворих на ПРС подано на рис.

4.2



1, 2 — нейтрофіли

3, 4 — лімфоцити

5, 6 — моноцити

7, 8 — еозинофіли

1, 3, 5, 7 — здорові

2, 4, 6, 8 — хворі на ПРС

Рис. 4.2 Клітинний склад крові у хворих на ПРС

З діаграм видно зростання рівня лімфоцитів, моноцитів і еозинофілів у хворих на ПРС майже вдвічі, що свідчить про підвищення рівня алергізації і запальних процесів, а також зменшення кількості нейтрофілів на 25 %, що свідчить про пригнічення імунних процесів.

В табл 4.9 подано результати визначення лейкоцитарної формули крові хворих на ПРС до і після лікування комбінацією про- і пребіотиків (Біфіформ, Біфідумбактерин + Інулін). Як видно з цих даних, статистично достовірними є

зміни в кількості нейтрофілів, частка їх від загальної кількості лейкоцитів знижується в 1,5 рази.

Таблиця 4.9

Лейкоцитарна формула крові хворих на ПРС до і після лікування синбіотиком в основній групі n=25

№ п/п	Показники	Норма n=10	Хворі на ПРС	
			До лікування n=25	Після лікування n=25
1	Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$6,5 \pm 0,6$	$7,2 \pm 0,7$ $p > 0,05^*$	$7,0 \pm 0,8$ $p > 0,05^{**}$
2	Нейтрофіли, %	$69,0 \pm 6,0$	$46,0 \pm 5,0$ $p < 0,05^*$	$54,0 \pm 5,0$ $p > 0,05^{**}$
3	Лімфоцити, %	$25,0 \pm 4,0$	$38,5 \pm 4,0$ $p < 0,05^*$	$35,0 \pm 3,0$ $p > 0,05^{**}$
4	Моноцити, %	$4,0 \pm 1,0$	$10,5 \pm 2,5$ $p < 0,05^*$	$7,0 \pm 1,5$ $p > 0,05^{**}$
5	Еозинофіли, %	$2,5 \pm 0,5$	$5,0 \pm 1,0$ $p < 0,05^*$	$4,0 \pm 1,1$ $p > 0,05^{**}$

1. Примітки: * — різниця статистично вірогідна порівняно зі здоровими особами, $p < 0,05$

2. ** — різниця статистично вірогідна порівняно з даними до лікування, $p > 0,05$

Лейкоцитарна формула крові хворих на ПРС до і після лікування синбіотиком в контрольній групі n=25

№ п/п	Показники	Норма n=10	Хворі на ПРС	
			До лікування n=25	Після лікування n=25
1	Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	6,5±0,6	7,1±0,6 p>0,05*	7,0±0,8 p>0,05**
2	Нейтрофіли, %	69,0±6,0	45,0±5,0 p<0,05*	49,0±5,0 p>0,05**
3	Лімфоцити, %	25,0±4,0	37,5±4,0 p<0,05*	36,0±3,0 p>0,05**
4	Моноцити, %	4,0±1,0	10,0±1,5 p<0,05*	8,0±1,5 p>0,05**
5	Еозінофіли, %	2,5±0,5	5,0±1,0 p<0,05*	6,0±1,1 p>0,05**

1. Примітки: * — різниця статистично вірогідна порівняно зі здоровими особами, p<0,05

2. ** — різниця статистично вірогідна порівняно з даними до лікування, p>0,05

Навпаки, кількість лімфоцитів та еритроцитів у хворих на ПРС суттєво збільшується (в 1,6—2,5 разів). Проведене комплексне лікування з використанням пробіотиків Біфідумбактерину, Біфіформу та пребіотика Інуліну суттєво не вплинуло на вищезазначені показники, однак в усіх випадках виявило тенденцію до їх нормалізації. Можливо, що обраний нами термін лікування (21 день) недостатній для повної нормалізації лейкопоезу.

В табл. 4.9 наведена характеристика лейкоцитарної формули хворих на ПРС до і після лікування комплексом зазначених препаратів в основній групі. Ми бачимо, в основній групі, в порівнянні з нормою, зменшення кількості нейтрофілів

та збільшення рівня моноцитів, лімфоцитів та еозинофілів; після лікування загальноприйнятою терапією з додаванням синбіотиків в основній групі всі означені показники набули тенденції до покращення: нейтрофіли збільшились на 8%, кількість моноцитів, лімфоцитів та еозинофілів зменшилася відповідно на 3,5 %; 3,1 %; тоді як в контрольній групі (табл. 4.10) ці показники становили відповідно: для нейтрофілів – 4 %, решта відповідно – 1,5 %; 2,1 %; що свідчить про позитивну динаміку показників на тлі пробіотичної терапії в основній групі. В наступних таблицях наведена характеристика лімфоцитів в основній і контрольній групах (табл. 4.11 і 4.12).

Таблиця 4.11

Характеристика лімфоцитів хворих на ПРС до і після лікування синбіотиком в основній групі n=25

№ п/п	Показники	Норма n=10	Хворі на ПРС	
			До лікування n=25	Після лікування n=25
1	Лімфоцити, x 10 ⁹ /л	1,9±0,2	2,5±0,3 p>0,3*	2,3±0,3 p>0,3**
2	Т-лімфоцити, x 10 ⁹ /л	1,6±0,2	2,1±0,2 p>0,1*	2,0±0,3 p>0,3**
3	В-лімфоцити, x 10 ⁹ /л	0,20±0,03	0,26±0,03 p>0,05*	0,28±0,04 p>0,05**
4	Т-супресори/Т загальні	0,12±0,02	0,16±0,03 ap>0,05*	0,14±0,02 p>0,3**

1. Примітки: * — різниця статистично достовірна порівняно зі здоровими особами
2. ** — різниця статистично достовірна порівняно з даними до лікування

Характеристика лімфоцитів хворих на ПРС до і після лікування синбіотиком в контрольній групі n=25

№ п/п	Показники	Норма n=10	Хворі на ПРС	
			До лікування n=25	Після лікування n=25
1	Лімфоцити, x 10 ⁹ /л	1,9±0,2	2,5±0,3 p>0,3*	2,4±0,3 p>0,3**
2	Т-лімфоцити, x 10 ⁹ /л	1,6±0,2	2,2±0,2 p>0,1*	2,1±0,3 p>0,3**
3	В-лімфоцити, x 10 ⁹ /л	0,20±0,03	0,26±0,03 p>0,05*	0,29±0,04 p>0,05**
4	Т-супресори/Т загальні	0,12±0,02	0,16±0,03 ap>0,05*	0,14±0,02 p>0,3**

1. Примітки: * — різниця статистично достовірна порівняно зі здоровими особами

2. ** — різниця статистично достовірна порівняно з даними до лікування

З цих даних видно, що хоча абсолютна і відносна кількість лімфоцитів у хворих збільшується, однак ці зміни статистично недостовірні. Також не суттєвими є і зміни цих показників після проведеного лікування. На підставі отриманих нами даних можна вважати, що лімфоцити не реагують такою мірою, як нейтрофіли, на патологічний стан, що виникає у хворих на ПРС. Про більш інтенсивну реакцію нейтрофілів можна зробити висновок на підставі даних табл. 4.13 і 4.14

Характеристика нейтрофілів хворих на ПРС до і після лікування синбіотиком в основній групі n=25

№ п/п	Показники	Норма n=10	Хворі на ПРС	
			До лікування n=25	Після лікування n=25
1	Нейтрофіли, х =10 ⁹ /л	4,3±0,4	3,0±0,3 p<0,05*	3,9±0,2 p>0,2**
2	Фагоцитарний індекс (ФІ), %	72±6	40,0±4,0 p<0,01*	61,0±5,0 p>0,05**
3	Фагоцитарне число (ФЧ), од.	3,8±0,3	1,3±0,02 p<0,001*	2,9±0,3 p<0,001**
4	Адгезія нейтрофілів, од.	1,1±0,2	1,35±0,2 p>0,05*	1,05±0,2 p>0,05**

1. Примітки: * — різниця статистично вірогідна порівняно зі здоровими особами
2. ** — різниця статистично вірогідна порівняно з даними до лікування

Характеристика нейтрофілів хворих на ПРС до і після лікування синбіотиком в контрольній групі n=25

№ п/п	Показники	Норма n=10	Хворі на ПРС	
			До лікування n=25	Після лікування n=25
1	Нейтрофіли, x =10 ⁹ /л	4,3±0,4	2,9±0,3 p<0,05*	3,2±0,2 p>0,2**
2	Фагоцитарний індекс (ФІ), %	72±6	40,5±4,0 p<0,01*	61,0±5,0 p>0,05**
3	Фагоцитарне число (ФЧ), од.	3,8±0,3	1,5±0,02 p<0,001*	2,2±0,3 p<0,001**
4	Адгезія нейтрофілів, од.	1,1±0,2	1,35±0,2 p>0,05*	1,0±0,2 p>0,05**

1. Примітки: * — різниця статистично вірогідна порівняно зі здоровими особами
2. ** — різниця статистично вірогідна порівняно з даними до лікування

Як свідчать отримані намі дані, у хворих на ПРС значно зменшується як абсолютна, так і відносна кількість нейтрофілів. Показником активності нейтрофілів є фагоцитоз. Як видно з даних табл. 4.13 та 4.14, 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, включаючи, 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 ($p < 0,05$). Як видно з таблиці 4.14 в контрольній групі означені показники мають менший рівень, що свідчить про гірші результати рівня фагоцитозу на тлі загальноприйнятої терапії.

В табл. 4.15 наведено дані про зміни концентрації імуноглобулінів у плазмі крові хворих на ПРС до і після лікування препаратом синбіотика. Спостерігається деяке збільшення рівня імуноглобулінів у хворих на ПРС, причому концентрація IgM збільшується порівняно з нормою майже на 35 %. Лікування дещо збільшує концентрацію імуноглобулінів [205] в обох групах, але в основній групі порівняно з контрольною цей показник є меншим майже на 2,2 % (табл. 4.15, 4.16).

Таблиця 4.15

Концентрація імуноглобулінів в плазмі крові хворих на ПРС до і після лікування синбіотиком в основній групі $n=25$

№ п/п	Показники, г/л	Норма $n=10$	Хворі на ПРС	
			До лікування $n=25$	Після лікування $n=25$
1	2	3	4	5
1	Імуноглобулін А	$1,68 \pm 0,22$	$1,98 \pm 0,030$ $p > 0,3$	$2,20 \pm 0,30$ $p > 0,1$
2	Імуноглобулін М	$1,35 \pm 0,23$	$1,83 \pm 0,20$ $p > 0,05$	$1,90 \pm 0,30$ $p > 0,05$
3	Імуноглобулін G	$13,0 \pm 0,6$	$14,9 \pm 1,7$ $p < 0,3$	$16,0 \pm 1,5$ $p > 0,1$

Концентрація імуноглобулінів в плазмі хворих на ПРС до і після лікування синбіотиком в контрольній групі n=25

№ п/п	Показники, г/л	Норма n=10	До лікування n=25	Після лікування n=25
1	2	3	4	5
1	Імуноглобулін А	1,68 \pm 0,22	1,97 \pm 0,29 P>0,3	2,22 \pm 0,30 P>0,1
2	Імуноглобулін М	1,35 \pm 0,23	1,82 \pm 0,20 P>0,05	1,93 \pm 0,30 P>0,05
3	Імуноглобулін G	13,0 \pm 0,6	14,85 \pm 1,7 P<0,3	16,05 \pm 1,3 p>0,1

Таким чином, проведені нами дослідження дають підстави вважати, що в імунному статусі хворих на ПРС найбільш важливою ланкою патогенезу є нейтрофілопенія з пригніченням фагоцитарної активності та збільшення майже на 35% концентрації IgM від нижньої границі норми, яка з'являється після зараження сифілісом вже на 2-му тижні і показує давність сифілітичного процесу. Саме ці обставини можуть створювати умови для розвитку серорезистентних форм сифілісу. Нормалізація мікробіоценозу за допомогою про- і синбіотиків суттєво впливає на стан нейтрофілів і концентрацію імуноглобулінів (в основній групі порівняно з контрольною концентрація IgM є меншою на 2,2 %).

Висновки до підрозділу 4.4

1. У хворих на ПРС знижується в крові рівень нейтрофілів і збільшується вміст лімфоцитів, моноцитів і еозинофілів та концентрація IgM і IgG, що свідчить про пригнічення захисних сил організму, давність процесу, пригнічення фагоцитозу, підвищення рівня алергізації, запальних процесів.
2. ПРС характеризується значним пригніченням фагоцитозу, що можна розглядати як одну з головних ланок патогенезу.
3. Лікування хворих на ПРС синбіотиками (біфідумбактерин, біфіформ, інουλін) покращує стан хворих, збільшує кількість нейтрофілів, нормалізує фагоцитоз, зменшує концентрацію IgM, що дає підстави вважати дисбактеріоз як одну із значних причин особливостей патогенезу даної хвороби.

Матеріали даного підрозділу опубліковані в наступних роботах:

1. 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.
3. Ашаніна І. В. Корекція імунологічних змін у хворих на прихований ранній сифіліс // Молодь – медицині майбутнього: міжнар. студент. конф., 20-21 квіт. 2006 р. – Одеса, 2006. – С. 111 – 112.

4.5 Результати плазмаферезу у хворих на ПРС

В комплексному лікуванні хворих на ПРС було рекомендовано використання екстракорпоральних методів лікування. По закінченні лікування (на 21-й день) з числа пацієнтів з обох груп було сформовано

також 2 групи: основна-2 з числа хворих з основної групи, що отримували додаткову патогенетичну терапію, і контрольна-2 з числа хворих, що отримували лише базисну терапію. Групи були сформовані за наступними критеріями: до складу груп увійшли хворі, у яких в процесі повноцінного етіотропного і патогенетичного лікування негативація комплексу КСР була повільною або не відбулася зовсім. Групи мало відрізнялися за віковим і статевим складом, хворі в групах не мали супутніх інтеркурентних захворювань, етіотропну і патогенетичну терапію перенесли добре.

Основну-2 групу склали 10 хворих на ПРС (6 жінок, 4 чол.), середній вік хворих складав 21—30 років, превалювали жінки репродуктивного віку. 7 з них (4 жінок, 3 чол.) мали показники титрів RW – 1:20, 3 хворих (2 жінок, 1 чол.) на ПРС мали показники титрів RW– 1:40. Контрольну-2 групу склали також 10 хворих на ПРС (5 жінок і 5 чол.), також 7 з них (4 жінок, 3 чол.) мали показники титрів 1:20 і 3 хворих на ПРС (1 жінка, 2 чол.) мали показники титрів – 1:40.

Всі хворі залежно від статі та ваги отримали від 4 до 6 процедур мембранного плазмаферезу. В ході проведення процедури плазмаферезу ніяких побічних ефектів, як-то — алергічні реакції, скарги на погане самопочуття при проведенні процедури та після неї не спостерігалось.

Як варіант контролю використовували реакцію Вассермана, тому що реакція імунофлюоресценції негативується набагато повільніше і не може слугувати для контролю відразу по закінченні лікування.

По закінченні курсу лікування ми отримали наступні результати титрів КСР (RW) (табл. 4.17, 4.18).

Титри RW у хворих на ПРС після лікування із застосуванням процедури плазмаферезу в основній-2 групі:

Попередні титри	Теперішні титри	Кількість хворих
1:20	1:10	2
	1:5	1
1:40	1:20	2
	1:10	1

Таблиця 4.18

Титри RW у хворих на ПРС після лікування із застосуванням процедури плазмаферезу в контрольній-2 групі:

Попередні титри	Теперішні титри	Кількість хворих
1:20	1:10	2
1:40	1:20	2

Таким чином, ми бачимо, що в основній-2 групі хворих з титрами 1:5 було – 1, з титрами 1:10 – 3, 1:20 – 2, у 4 пацієнтів титри залишилися без змін, в контрольній-2 групі кількість хворих з титрами 1:10 – 2, 1:20 – 2, у 6 пацієнтів титри залишилися без змін.

В основній-2 групі порівняно з контрольною-2 групою позитивні зміни майже в 1,5 рази більше. Окрім того, ці показники на 1,5 рази є кращими, ніж відповідні показники в основній і контрольній групі по закінченні основного курсу лікування, тобто на 21-й день. Прискорення негатиції КСР у хворих, які протягом усього курсу лікування мали незмінні титри КСР або їх дуже повільну негатицію, є, безумовно, позитивним фактором у лікуванні хворих на ПРС.

4.6 Стан клініко-серологічних реакцій у хворих на ПРС по закінченні лікування

По закінченні повноцінного лікування ми порівнювали показники КСР в обох групах. Основної (n=53), яка додатково до базисної терапії отримувала біопрепарати, гепатопротектор, ентеросорбент та імуномодулятор, і контрольної (n=50), яка отримувала лише базисну етіотропну терапію і вітамінотерапію.

Показники негативації КСР свідчать про позитивний вплив запропонованого комплексного методу лікування на процес одужання.

Так, по закінченні лікування (на 21-й день) всім хворим було проведено дослідження крові на RW (РІФ не використовували, бо реакція дуже повільно негативується і не використовується для КСР). Результати дослідження показали наступну картину.

Так, в основній групі пацієнтів з титрами 1:5 було – 8 (15 %), 1:10 – 13 (24%), 1:20 – 13 (24,5 %), 1:40 – 12 (22,6 %), 1:80 – 0, негативна реакція спостерігалася у 4 (7,5%) пацієнтів, слабо позитивна — у 3 (5,66 %). В контрольній групі: 1:5 – 4 (8 %), 1:10 – 10 (20 %), 1:20 – 17 (34 %), 1:40 – 14 (28 %), 1:80 – 2 (4 %), негативних – 2 (4 %), слабо позитивних – 1 (2 %).

Таким чином, ми можемо говорити про покращення результатів дослідження в основній групі порівняно з контрольною:

В основній групі кількість негативних і слабо позитивних реакцій майже вдвічі більша, кількість пацієнтів з титрами КСР 1:20 в основній групі порівняно з контрольною на 4 менша (9,5 %), з титрами 1:40 – на 2 (5,4 %) і з титрами 1:80 на 2 менша (4 %), покращення результату порівняно з контрольною групою. Ще ми

маємо збільшення кількості хворих з титрами 1:5 в основній групі порівняно з контрольною також майже вдвічі.

Окрім того, ми проводили дослідження RW у хворих на ПРС обох груп, які по закінченні повноцінного курсу лікування мали повільну негативацію КСР або не мали її зовсім, в цьому разі у пацієнтів превалювали титри 1:20 і 1:40.

Це пацієнти, що додатково (з 21-й доби) отримували процедури плазмаферезу.

Через 10 днів (на 31 добу) після закінчення етіотропної та патогенетичної терапії результати КСР були наступні:

В основній-2 групі хворих, що мали титри 1:20 (попередні) — з титрами 1:10 було 2, 1:5 – 1; що мали титри 1:40 — з них: з титрами 1:20 – 2, 1:10 – 1 хворих, решта – без змін.

В контрольній-2 групі відповідно – з 1:20 (попередніми) – 1:10 мали 2 пацієнти і 1:20 – 2, решта – без змін.

Таким чином, ми можемо констатувати, що процедура плазмаферезу в основній групі порівняно з контрольною майже в 1,5 рази є більш ефективною, а загалом таке швидке покращення результатів негативації КСР у хворих, що стабільно протягом усього курсу етіотропного лікування мали незмінні титри 1:20 або 1:40, є позитивним і на 20 % кращим результатом порівняно з відповідними даними відразу по закінченні етіотропної терапії (на 21-й день).

Результати IgMG-серології методом ІФА

При порівнянні результатів в основній і в контрольній групах після проведення ІФА з використанням тест-систем «ІФА-анті-люіс-ГМ» для виявлення антитіл до трепонемних антигенів і антитіл до кардіоліпінових антигенів було встановлено, що всі хворі на ПРС (100 %) мали позитивну РІФ-200, що свідчить

про серопозитивний період сифілісу, та 100 % позитивну реакцію з кардіоліпіновим антигеном, що додатково свідчить про наявність захворювання на сифіліс, також, оптична щільність сироватки крові, що в середньому складає: 1,78 — 1,8 при нормі 0,18 — свідчить про давність процесу і підтверджує діагноз ПРС, оскільки за наявності більш ранніх форм сифілісу ОЩ є меншою і підвищується в міру давності захворювання. Після лікування в основній групі порівняно з контрольною ОЩ зменшується в 2,8 рази, тоді як в контрольній — в 2 рази, що свідчить про більш ефективне лікування в основній групі. Зменшення ОЩ сумарних імуноглобулінів G і M, що є трепонемоспецифічними, свідчить про позитивні зміни і дає змогу прогнозувати зменшення кількості серорезистентних форм. Відповідні дані подані в табл. 4.19.

Таблиця 4.19

Порівняльна характеристика результатів, отриманих при тестуванні сироваток крові пацієнтів основної і контрольної групи (виявлення ОП сумарних IgM і IgG) до і після лікування

№	Групи	До лікування	Після лікування
1	Основна, n=53	1,8 \pm 0,30	0,64 \pm 0,25
2	Контрольна, n=50	1,76 \pm 0,20	0,88 \pm 0,28

Примітка: негативний результат < 0,18; позитивний > 0,22

РОЗДІЛ 5

РОЗРОБКА КОМПЛЕКСНОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА
ПРС

Відомо, що при виражених порушеннях мікробіоценозу кишечника знижується його захисна, вітаміноутворююча, імуногенна і інші чисельні функції, підвищується рівень небажаних продуктів метаболізму умовно-патогенних мікроорганізмів. Це призводить до дисфункцій шлунково-кишкової системи, виникнення деструктивних процесів у слизовій оболонці кишечника, зниження місцевої та загальної реактивності організму, реалізації патогенних властивостей умовно-патогенної мікрофлори, сприяє затяжному і/або рецидивуючому перебігу інфекційних захворювань.

Можна припустити, що повільна негативація клініко-серологічних реакцій, виникнення серорезистентних форм у частини обстежених хворих може бути зумовлена зрушенням еубіозу кишечника, поширенням та поглибленням в результаті складних причинно-наслідкових взаємовідносин — дисбактеріоз кишечника — імунологічної реактивності організму, та наявністю підвищеного рівня IgG і IgM, який є трепонемоспецифічним і з наявністю якого зв'язують розвиток серорезистентності.

У хворих на прихований ранній сифіліс у 100 % було встановлено наявність дисбактеріозу (47 чоловіків і 53 жінки). 8 з них мали дисбактеріоз I ступеня, 81 – II ступеня і 14 – III ступеня складності. Всі вони отримали специфічне протисифілітичне лікування — етіотропне і патогенетичне, беручи до уваги виявлені зміни з боку еубіозу кишечника.

Корекція виявлених зрушень мікроекології кишечника у хворих основної групи здійснювалася разом із початком протисифілітичного лікування,

враховуючи специфіку венерологічних захворювань: початок антибіотикотерапії відразу по встановленні діагнозу, в разі, наприклад, хронічної хламідійної або трихомонадної інфекції корекцію еубіозу можна було б почати заздалегідь.

Тактика корекції еубіозу кишечника представлена в наступній схемі:

СХЕМА «ТАКТИКА КОРЕКЦІЇ ЗРУШЕНЬ МІКРОЕКОЛОГІЇ КИШЕЧНИКУ»

1. Проведення базисного курсу, метою якого є нормалізація моторно-секреторної функції шлунково-кишкового тракту, підвищення рівня імунітету: гепатопротектори, імуномодулятори рослинного походження, вітаміни групи В в терапевтичних дозах – протягом всього курсу лікування (21 день).
2. Селективна деконтамінація кишечника, спрямована на усунення або зменшення кількості умовно-патогенної флори, не притаманної кишковому біотопу: антибактеріальні препарати.
3. Ентеросорбція: призначення природних або синтетичних сорбентів – протягом першого тижня лікування.
4. Відновлення аутохтонної мікрофлори: призначення еубіотиків залежно від характеру виявлених зрушень – від 1 до 4 тижнів лікування.
5. Функціональне харчування: пшеничні висівки, кисломолочні продукти (кефір, йогурти, сир) – протягом 1–2 місяців.

Ентеросорбція здійснювалася за допомогою «Ентеросгелю», для цього можна також використовувати один із зазначених сорбентів: поліфепан, полісорб, секта, карболен. Добова доза препарату призначалася всередину одноразово на ніч протягом 7 днів. Інтервал між прийомом ліків або їжі складав не менш ніж 1,5 години.

Як імуномодулятор рослинного походження використовували імунал, по 20 крапель 3 рази на добу протягом 21 доби.

Як гепатопротектор – препарат також рослинного походження, гепабене по 1 капсулі 3 рази на добу — 21 день.

Корекція аутохтонної мікрофлори здійснювалася залежно від характеру виявлених зрушень біоценозу кишечника:

- біфідумбактерин призначався за відсутності або зменшення кількісного складу біфідобактерій;
- біфіформ – при зрушенні як аеробного (кишкова паличка), так і анаеробного ланок біоценозу кишечника;
- інулін – як поживний субстрат для вищезначених препаратів.

Еубіотики призначали всередину по 3–5 доз 2–3 рази на добу за 15–20 хвилин до прийому їжі протягом 4 тижнів лікування. Ефективність корекції зрушень біоценозу кишечника оцінювали на підставі динаміки клініко-мікробіологічних показників. Аналіз матеріалу з товстого кишечника досліджували на початку комплексного лікування і в кінці (на 21-й день). Результати вивчення мікробного пейзажу подані у відповідних розділах. Представлені дані свідчать про суттєві зміни в складі мікрофлори кишечника по закінченні курсу корекції зрушень кишкового мікробіоценозу. Найбільш позитивні зміни встановлені в основній групі за наступними показниками:

- елімінація (або зниження титру умовно-патогенних мікроорганізмів, не притаманних кишковому біотопу здорової людини) з майже 8,7 % до 0;
- кількість хворих, в яких виявлена кишкова паличка зі зміненими якісними характеристиками, знизилася з 76,6 % до 43,7 %;

- кількість хворих із збільшенням кількості грибів роду *Candida* – з 22,3 % до 2,9 %;
- зменшилася кількість хворих зі зниженням рівня біфідобактерій – з 77,6 % до 36 %;
- кількість хворих зі зниженим рівнем лактобактерій – з 71,8 % до 40,7 %.

Етіотропне лікування здійснювали за допомогою бензилпеніциліну натрієвої солі всім хворим курсовою дозою 168 млн од., по 1 млн од. внутрішньом'язово кожні 3 години, згідно з Методичними рекомендаціями МОЗ України від 07.06.2004.

В контрольній групі (50 пацієнтів) лікування ПРС проводили також бензилпеніциліну натрієвою сіллю, не беручи до уваги мікроекологію кишечника. Як один з методів контролю за ефективністю терапії досліджували показники загальної протеолітичної активності, активності інгібітора протеаз, показники імунограми та серологічні дослідження: RW, ІФА. Означені показники мали позитивну динаміку, відповідні дані подані у відповідних розділах, що свідчить про правильність обраного напрямку і обраної терапії. Динаміка негативації в основній групі порівняно з контрольною також свідчить про позитивну динаміку (на 9,5 % зменшення кількості хворих з титрами 1:20 і на 5,4 % з титрами 1:40, збільшення кількості хворих з повною негативацією КСР) (відповідні дані подані в відповідному розділі).

Також як неспецифічний метод лікування нами був запропонований метод мембранного плазмаферезу, як метод виведення ендотоксинів, продуктів життєдіяльності збудника, невідомих медіаторів запалення і токсинів, що утворюються при взаємодії макро- і мікроорганізму.

Цей метод був запропонован тільки хворим, що не мали протипоказань та мали дуже повільну негативацію клініко-серологічних реакцій в кінці курсу лікування, або не мали її зовсім. Як правило, це пацієнти з тирами КСР 1:20 і 1:40. З 20 хворих на ПРС, що мали означені титри КСР (11 жінок і 9 чоловіків), всі хворі залежно від статі отримали від 4 до 6 процедур плазмаферезу, ніяких побічних ефектів, скарг при цьому не спостерігалось.

По закінченні курсу лікування ми отримали 20 % позитивну динаміку в негативації КСР, що свідчить про можливість застосування цього методу в разі необхідності.

Таким чином, отримані результати свідчать про необхідність обов'язкової оцінки стану однієї з ланок антиінфекційної резистентності організму – мікробіоценозу кишечника – у хворих з хронічними формами інфекцій. При виборі тактики терапії для таких хворих є необхідним здійснювати комплексне лікування, з додаванням корекції виявлених зрушень мікроекології кишечника, що, на нашу думку, є одним із шляхів підвищення ефективності специфічного лікування венеричних захворювань.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ПРС

За останні роки на загальному тлі погіршення ситуації з венеричними хворобами в Україні сифіліс залишається однією з важливих проблем охорони здоров'я. Сифіліс досить розповсюджена інфекція в багатьох країнах світу, за даними ВООЗ, в світі щорічно інфікується близько 15 мільйонів осіб. Епідемічна ситуація в Україні залишається несприятливою. Аналізуючи динаміку захворюваності, ми бачимо, що в структурі переважають приховані форми сифілісу як у всьому світі, так і зокрема в Одеському регіоні.

Незважаючи на численні дослідження з епідеміології, клініки та патогенезу сифілісу, залишаються нез'ясованими багато аспектів цього захворювання.

Мають значення економічні і соціальні перетворення суспільства, нові стереотипи статевої поведінки, міграційні процеси.

Сьогодні основні методи лікування сифілісу базуються на використанні дюрантних препаратів пеніциліну (біцилін-1,-3,-5, ретарпен, екстенцилін). ВООЗ рекомендує бензатинпеніцилін як основний протисифілітичний засіб. Накопичено досвід лікування тисяч хворих, але назріла необхідність розробки і пошуку нових механізмів, взаємопов'язаних з патогенезом захворювання, пошуку нових елементів в системі гомеостазу організму.

У зв'язку з вищенаведеним, в нашій роботі була проведена спроба пошуку нових можливостей в регулюванні системи гомеостазу для отримання кращих результатів лікування хворих на ПРС.

В інфекційній патології людини важливе значення надається складній екосистемі — взаємодії мікро- і макроорганізму.

Вітчизняними та зарубіжними дослідниками надаються результати досліджень, які свідчать про зрушення мікрофлори різних біотопів організму і, насамперед, кишкового, який є первинною ціллю різноманітних хімічних, фізичних,

біологічних та інших факторів, має значний вплив на характер та вихід інфекційних та інших захворювань, сприяє хронічному рецидивному перебігу інфекційних процесів.

У зв'язку з недостатнім вивченням екобіоценозу кишечника при сифілісі, та зокрема, при прихованому ранньому сифілісі ми вирішили вивчити дану проблему і розробити на основі отриманих даних принципи патогенетичної комплексної терапії у хворих на ПРС, які мають дисбактеріоз товстого кишківника.

Викладене диктує необхідність застосування нових засобів патогенетичної терапії, які мають відповідати сучасним вимогам: широкий спектр дії, висока біодоступність, тривалий період виведення.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що у всіх хворих на ПРС наявний дисбаланс у мікробній системі товстого кишечника, що в свою чергу викликає досить глибокі та тривалі зміни з боку імунної та протеолітичної систем, незалежно від статі та віку хворих.

Умови життя сучасної людини, складний стан екологічного оточення, особливості харчування і широке застосування в лікуванні фармацевтичних препаратів штучного походження негативно впливають на фізіологічні захисні системи організму. До них відносяться і антимікробні біосистеми, яких нараховується не менше восьми.

Особливе місце серед цих систем посідає мікробна система, яка представлена великою кількістю нормальної мікрофлори, до складу якої входять біфідумбактерії, лактобацили, деякі види стрептококів та інші індигенні бактерії.

Наявність такої мікробної захисної системи забезпечує перш за все захист від патогенної інфекції і нормальну реакцію імунної системи на проникнення хвороботвірних бактерій до організму.

До складу імунної системи входить фагоцитарна система, діючими факторами якої є фагоцити, вперше відкриті І. І. Мечниковим понад 100 років тому. Активність фагоцитів визначає значною мірою реакцію макроорганізму на інфекцію шляхом розвитку гострого інфекційного процесу, що має позитивне

завершення, тобто закінчується одуженням. Активовані нейтрофіли продукують протеолітичні ферменти, за рівнем яких визначали інтенсивність запалення та ефективність лікування. Отримані нами дані клініко-лабораторних досліджень хворих на ПРС свідчать про наявність практично у всіх пацієнтів (100%) дисбіозу товстого кишечника. Причому у переважної більшості хворих (79,6 %) спостерігається найбільш важка змішана форма дисбіозу, при якій поява патогенних форм бактерій відбувається на тлі суттєвого зниження рівня нормальної індигенної мікрофлори.

Нами були обстежені 103 хворих на ПРС (46 чоловіків, 57 жінок), з точно встановленим строком зараження 1–1,5 роки, діагноз ПРС встановлювався згідно з єдиною класифікацією сифілісу, затвердженою наказом № 286 МОЗ України від 07. 06. 2004 р.

До призначення етіотропної терапії з приводу ПРС у всіх хворих проводилася оцінка стану мікробіоценозу кишечника, яка складалася з анамнестичних, клінічних, мікробіологічних досліджень.

Обстеження проводилося згідно з розробленою нами «Картою обстеження», яка включала додаткові питання щодо стану травної системи, скарг на самопочуття, наявність станів роздратованості, лабільності емоційної сфери.

Так, у хворих з II–III степенями дисбіозу були присутні скарги на підвищену стомлюваність – 43 (41,7 %) хворих, на емоційну лабільність – 38 (36,9 %) хворих, загалом 33 (32 %) хворих говорили про періодичну наявність болю у надчеревній ділянці, 51 (49,5 %) – казали про наявність або чергування запорів і діареї, біль при пальпації різних ділянок живота була присутня у 52 (50,04 %) хворих, біль у припупковій ділянці — у 9 (8,7 %) хворих на ПРС, непереносимість окремих харчових продуктів або лікарських засобів – у 4 (3,88 %) хворих.

Також до лабораторного обстеження додатково було включене мікробіологічне дослідження матеріалу з товстого кишківника, згідно з Метод. рекомендаціями МОЗ України від 1996 р., дослідження активності системи протеолізу, для якого

використовувалася сироватка крові (за Левіцьким А. П., 1994), та імунологічне дослідження периферійної крові (за Лебедевим К. А. та Понякіною І. Д.).

Наступна частина досліджень складалася з розробки комплексного методу лікування хворих на ПРС з додаванням до базисної, загальноприйнятої терапії засобів, що корегують зміни мікроекології кишечника.

Всі хворі були поділені на дві групи: основну (53 хворих), де лікування проводили з корекцією стану еубіозу товстого кишечника, і контрольну (50 хворих) – без вищезазначеного. Тактика корекції кишкового екобіоценозу полягала в наступному:

- проведення базисного курсу, що має на меті нормалізацію моторно-секреторної діяльності шлунково-кишкового тракту (впродовж 21 доби);
- селективна деконтамінація кишечника, спрямована на ерадикацію (зменшення) умовно-патогенної флори, яка є неприродною для кишкового біотопу (впродовж першого тижня лікування);
- ентеросорбція з використанням природних або синтетичних сорбентів
- (1 тиждень);
- відновлення аутохтонної мікрофлори з використанням еубіотиків в залежності від виявлених зрушень мікроекології кишечника (від 2 до 4 тижнів лікування);
- функціональне харчування (впродовж всього курсу лікування).

Етіотропне лікування хворі на ПРС отримували разом з патогенетичним, з використанням натрієвої солі бензілпеніциліну в оптимальній разовій та курсовій дозі.

Встановлено, що у хворих, які отримували лікування з урахуванням стану кишкового мікробіоценозу, терапія була більш результативною порівняно з пацієнтами, що отримували антимікробну терапію без корекції мікрофлори кишечника.

Різні результати було отримано і при дослідженнях протеолітичної активності та імунологічної активності. Так, при визначенні стану еубіозу товстого

кишечнику були встановлені його кількісні та якісні зміни у 100 % хворих на ПРС (103 хворих).

Дисбактеріоз серед обстежених 103 хворих на ПРС виявився у всіх пацієнтів, з них у 8 (7,8 %) спостерігався дисбактеріоз I ступеня, у 81 (78,6 %) – II ступеня, у 14 (13,6 %) – III ступеня, пацієнтів з IV ступенем дисбактеріозу не спостерігалось. Як правило, дисбаланс був обумовлений дефіцитом біфідо- (спостерігався у 9,66% хворих з дисбіозом I ступеня, 78,7 % — II ступеня, та 10,7 % — III ступеня) і лактобактерій (16,9 % — I ступеня, 79 % — II ступеня і 13,6 % — III ступеня), та повноцінної кишкової палички 9,7 % — для дисбіозу I ступеня, 83,5 % — II ступеня та 13,58 % — III ступеня, появою умовно-патогенної флори та надлишковим ростом грибів роду *Candida* у 8,7 % випадків при II ступені і в 12,6% — при III ступені. При розподілі хворих за ступенем дисбіозу превалював змішаний дисбіоз (82 хворих), обумовлений нормодефіцитом, появою УПМ, друге місце посіли нормодефіцитний та гіпербіоз УПМ – 8 (7,76 %) і 9 (8,7 %) хворих відповідно, та лише у 4 (3,9 %) хворих на ПРС спостерігався дисбіоз патогенів (поява гемолітичних форм). Впродовж лікування ми не спостерігали в основній групі, що додатково отримувала біопрепарати, жодних скарг щодо самопочуття та непереносимості отримуваного комплексного лікування, тоді як в контрольній групі спостерігалися скарги на підвищену стомлюваність та роздратованість (43 хворих), головні болі, диспепсичні явища тощо (51 хворий).

Після закінчення лікування в основній групі порівняно з контрольною кількість хворих зі зниженим рівнем біфідобактерій склала відповідно 37 (36 %) і 85 (82,5 %) хворих на ПРС, що майже вдвічі краще, ніж в групі спостереження. Рівень лактобацил склав відповідно 42 (40,7 %) і 80 (77,6 %) в основній і контрольній групі, рівень *E. Coli* 43,7 % і 78,6 % відповідно та рівень грибів роду *Candida* та УПМ 2,9 % і 21,35 % відповідно.

Таким чином, доходимо висновку, що додаткова біотерапія значно покращує стан кишкового мікробіоценозу.

Як наслідок наявності дисбіозу у хворих на ПРС можна вважати виявлені нами значні зміни в імунологічному стані цих хворих, які проявляються перш за все нейтрофілопенією з суттєвим пригніченням фагоцитарної активності лейкоцитів. Навпаки, кількість інших клітин крові (лімфоцитів, моноцитів та еозинофілів) — зростає. Враховуючи, що хворі на ПРС мають дещо підвищений рівень імуноглобулінів в плазмі крові, особливо концентрації IgM, який указує на давність захворювання, також необхідно прийняти до уваги припущення, що у хворих на ПРС відбувається певний ріст імунологічної резистентності до патогенів. Водночас пригнічена фагоцитарна функція і особливо низька активність нейтрофілів не дають макроорганізму можливостей розгорнути класичний запально-дистрофічний процес.

Так, у хворих на ПРС за умов присутності дисбактеріозу товстого кишечника ми спостерігали зростання рівня лімфоцитів, моноцитів та еозинофілів майже вдвічі, що свідчить про підвищення рівня алергізації і запальних процесів. Зменшення кількості нейтрофілів, майже в 2 рази (на 25 %), говорить про пригнічення імунних процесів.

Після лікування синбіотиками в основній групі спостерігалася нормалізація лейкоцитарної формули, насамперед, в бік збільшення кількості нейтрофілів: $3,9 \pm 0,2$, до лікування рівень становив $3,0 \pm 0,3$ (показник у здорових людей — $4,3 \pm 0,4$). В контрольній групі відповідно — 2,9 і 3,2. Також спостерігалася зменшення еозинофілії з 5,0 до 4,0 при нормі 2,5. Незначне зменшення рівня лейкоцитів (на 0,3), лімфоцитів (на 0,35) та моноцитів (на 3,5). Концентрація IgM в основній групі в порівнянні з контрольною після лікування на 2,2 % зменшилась (до лікування в основній групі — 1,83; після — 1,90; в контрольній до — 1,82; після лікування — 1,93).

Застосування в комплексній терапії хворих на ПРС біопрепаратів у вигляді пробіотиків Біфіформу, Біфідумбактерину, пребіотика Інуліну, а також Гепабене

та Імуналу позитивно вплинуло не тільки на клінічні показники здоров'я, але і на стан мікробіоценозу товстої кишки, на імунологічні показники та на активність протеазно-інгібіторної системи. Суттєво зменшилась кількість пацієнтів з дефіцитом нормобактерій, в багато разів зменшилась кількість хворих з підвищеним рівнем умовно-патогенних мікробів (зокрема, грибів *Candida*).

Дуже важливим моментом змін від застосування біотерапії є те, що відбувається нормалізація фагоцитарної активності нейтрофілів і суттєво збільшується їх кількість, відмічається тенденція до зменшення IgM. Про нормалізацію функції лейкоцитарної системи свідчить і нормалізація стану протеазно-інгібіторної системи, зокрема коефіцієнта ІТ/ЗПА (див. рис. 5.1). Ці показники становлять великий інтерес, оскільки протеазно-інгібіторна система бере участь в активації системи комплементу – багатокомпонентної системи білків, які беруть участь в інактивації мікробів, чужинних клітин, вірусів, активації фагоцитозу. За станом системи протеолізу ми можемо говорити про динаміку захисних систем організму та про протизапальну активність, а також про ефективність терапії. Загальна протеолітична активність в нормі складає 3,00 і при агресивних процесах в організмі завжди підвищується, відіграючи роль захисної системи поряд з імунною. В нашому випадку в основній і контрольній групі ЗПА до лікування складала відповідно 6,51 нкат/л і 7,05 нкат/л, тоді як після лікування – 2,85 і 4,90 нкат/л відповідно. Активність протеаз в основній групі зменшилась на 56 %–62 %, а в контрольній лише на 28 %–30 %, однак рівень інгібітора продовжував зростати (як реакція на збільшення активності протеаз). Коефіцієнт ІТ/ЗПА після базового лікування збільшився в 2 рази, а в основній групі — більше ніж в 4,0 рази, що свідчить про зменшення активності протеаз.

Таким чином, ми маємо зниження рівня ЗПА майже вдвічі у хворих на ПРС, які додатково отримували біопрепарати, що свідчить про підвищення неспецифічної резистентності і зменшення рівня запальних процесів. Активність

катепсину D також має таку тенденцію, але меншою мірою, ніж активність протеаз.

Нами вперше отримані дані про позитивні зміни в стані системи протеолізу свідчать про лікувальну ефективність застосованої терапії та можуть мати діагностичну цінність в контексті визначення ефективності застосованої терапії.

Так, в основній групі, яку склали 53 пацієнта (29 жінок і 24 чоловіка), які додатково до базової терапії отримували препарати про- і пребіотиків по закінченні лікування кількість негативних КСР склала – 4 (7,5 %) випадки, слабо позитивних – 3 (5,66 %), 1:5 – 8 (15 %), 1:10 – 13 (24,5 %), 1:20 – 13 (24,5%), 1:40 – 12 (22,6 %), 1:80 – немає.

Серед хворих на ПРС у контрольній групі, яку склали 50 пацієнтів (22 чоловіки і 28 жінок), які отримували лише базову терапію: негативних – 2 (4 %), слабо позитивні – 1 (2 %) випадок, 1:5 – 4 (8 %), 1:10 – 10 (20 %), 1:20 – 17 (34 %), 1:40 – 14 (28 %), 1:80 – 2 (4 %).

Ми бачимо, що в основній групі порівняно з контрольною кількість негативних реакцій збільшилась майже в 2 рази, а кількість хворих з титрами 1:20 і 1:40 в основній групі на 9,5 % є меншою ніж в контрольній групі, і на 4 % меншою є кількість хворих з титрами 1:80.

При дослідженні результатів КСР у додатково сформованих групах, які по закінченні курсу лікування мали повільну або незмінну негативацію комплексу КСР і до яких було застосовано метод мембранного плазмаферезу, було визначено в «основній-2» групі, що отримувала додаткову неспецифічну терапію, ефективність процедури була вищою майже вдвічі порівняно з «контрольною-2» групою, яка отримувала лише базисну терапію. Також результати КСР у хворих з вищезначеними титрами (на 31-й день від початку лікування) взагалі майже на 20 % були кращими, ніж по закінченні етіотропної і патогенетичної терапії (на 21-й

день). При дослідженні результатів Ig-серологічних досліджень методом ІФА було встановлено: в основній групі порівняно з контрольною результат ОП становив 1,8 до і 0,64 після лікування (в 2,8 рази менше), тоді як в контрольній – 1,76 до і 0,88 після лікування (в 2 рази менше), таким чином, в основній групі рівень трепонемоспецифічних імуноглобулінів менший, ніж у контрольній, що дає змогу говорити про можливість зменшення серорезистентних форм на майбутнє, оскільки розвиток СР пов'язаний з рівнем IgM.

Таким чином, при виборі тактики терапії хворих на ПРС є важливим проводити обов'язкову оцінку стану екобіоценозу кишківника і проводити комплексне етіопатогенетичне лікування з додаванням корекції виявлених зрушень, що сприяє ефективності специфічного лікування сифілітичної інфекції.

Можна дійти висновку, що в патогенезі ПРС значну роль відіграє наявність у хворих на ПРС дисбіозу товстого кишечника та порушення гомеостазу макроорганізму. Останній негативно впливає на імунний стан організму, зокрема, на фагоцитарну систему і зумовлює особливості патогенезу і клінічного перебігу цієї хвороби. Тому нормалізація мікробіоценозу кишечника є не тільки засобом лікування, але й профілактики подальшої серорезистентності.

Застосування методу мембранного плазмаферезу як засобу усунення ендотоксинів, продуктів життєдіяльності збудника і продуктів взаємодії макро- і мікроорганізму (невдомих медіаторів запалення, патогенних пулів клітин), підвищення рівня фагоцитозу і активації імунної системи та ін. також є ефективним засобом в лікуванні ПРС. Безумовно, подальші дослідження доведуть, які інструментальні методи та які з біопрепаратів є більш ефективними при ПРС, але ми вважаємо, що наші дослідження визначили ефективний напрямок шляхів удосконалення патогенетичної терапії хворих на ПРС та додаткових методів комплексного обстеження з метою встановлення деяких показників гомеостазу організму (еубіоз кишечника, активність протеаз крові).

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання 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. Згідно з аналізом статистичних даних, в Одеському регіоні відслідковується тенденція до суттєвого збільшення кількості хворих на ранній прихований сифіліс відносно до загального рівня захворюваності на сифілітичну інфекцію. Зокрема питома вага прихованого раннього сифілісу в 2004 р. становила – 58,9 %) (835 випадків), в 2005 р. – 62,3 % (785 випадків), в 2006 р. – 60,8 % (673 випадки) від загального рівня захворюваності на сифілітичну інфекцію в Одеському регіоні.

Відновлені статистичні показники вказують на недостатній рівень проведення діагностичних заходів щодо виявлення сифілітичної інфекції на попередніх більш ранніх періодах її перебігу.

2. Комплексному клініко-лабораторному обстеженню було піддано 103 хворі на прихований ранній сифіліс, в тому числі 57 (55,4 %) жінок та 46 (44,6 %) чоловіків. Середній вік обстежених хворих на ПРС як серед жінок, так і серед чоловіків становив 21–30 років. Проведені дослідження вказують на суттєву розповсюдженість прихованого раннього сифілісу серед осіб молодого та репродуктивного віку, а також на переважну кількість жінок порівняно з чоловіками, у яких діагностується відповідний період перебігу цієї інфекції.

Встановлено, що провідним чинником зростання рівня захворюваності на прихований ранній сифіліс є несвоєчасна діагностика, а також недостатня або

нерациональна специфічна і патогенетична терапія, яка була проведена хворим на попередніх періодах перебігу цієї інфекції.

В результаті проведених досліджень встановлено зрушення кишкового екобіоценозу у 100 % хворих на ПРС (103 хворих). Переважав II (субкомпенсований) ступінь вираження дисбактеріозу товстого кишечника (78,6%), III ступінь – 13,6%, I ступінь – 7,8 %. За типом дисбіозу превалював змішаний дисбіоз (нормодефіцит, поява патогенів) – 79,6 %. Дисбактеріоз був зумовлен зниженням на 2–3 порядки індигенної мікрофлори: популяції біфідо- і лактобактерій, зниженням на 2–4 порядки загальної кількості кишкової палички, збільшенням вмісту умовно-патогенної і патогенної мікрофлори, розмноженням аеробної мікрофлори: стафілококів, стрептококів, гемолітичних ентерококів, надлишковим ростом дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

По закінченні лікування спостерігалася нормалізація показників екобіоценозу у 47 % хворих на ПРС.

Також при проведенні досліджень клітинного складу крові було встановлено, що реакція організму хворих на ПРС проявляється активацією імунної системи, яка полягає у збільшенні кількості лімфоцитів в 1,5 рази, нейтропенії, частка нейтрофілів від загальної кількості лейкоцитів знижується майже на 25 % і значному пригніченні фагоцитарної активності фагоцитів: майже втричі зменшується фагоцитарне число, незначним підвищенням рівня IgA і IgG, більш значним підвищенням рівня концентрації IgM (на 35 %).

Результати наших досліджень свідчать, що застосування удосконаленого комплексного, патогенетично обґрунтованого методу лікування з використанням синбіотиків збільшує абсолютну кількість нейтрофілів та фагоцитарне число в 1,5 рази в основній групі, та не дає такого росту концентрації IgM в основній групі порівняно з контрольною: 1,90 після лікування та 1,83 – до лікування (основна

група); 1,82 – до лікування, 1,93 – після лікування (контрольна група), що на 2,2% є кращим в основній групі порівняно з контрольною.

3. На основі даних біохімічного дослідження встановлено, що у хворих на ПРС відбувається активація протеазно-інгібіторної системи крові, яка відіграє головну роль в обміні білків, розвитку запалення, процесах 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 2 рази рівень інгібітору трипсину. Лікування без додавання до базисної терапії препаратів синбіотиків в комплексі з гепатопротектором, сорбентом та імуномодулятором через 24 доби знижує на 28%–30 % активність протеаз, однак рівень інгібітора трипсину збільшується майже на 40 %. Додавання до комплексного лікування пробіотиків біфідумбактерину, біфіформу та пребіотика інуліну в комплексі з гепатопротектором, сорбентом та імуномодулятором знижує активність протеаз на 56 %–62 %, а рівень інгібітора трипсину збільшує майже 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 капс. двічі на добу протягом 2 тижнів, Біфідумбактеріну по 5 доз тричі на добу, і пребіотика – Інуліну по 500 мг тричі на добу per os, Гепабене по 1 капсулі тричі на добу і Імуналу по 20 крапель 3 рази на добу протягом 21 доби, та ентеросорбента – Ентеросгелю по 1 ст. ложці тричі на добу протягом перших 7 днів.

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). При дослідженні методом ІФА, з

застосуванням діагностичних тест-систем «ІФА-анти-люіс-GM» рівень сумарного IgG IgM в основній групі після лікування зменшувався в 2,8 рази, тоді як в контрольній в 2 рази.

Застосування мембранного плазмаферезу у хворих на ПРС з повільними темпами негати́вації КСР має позитивний вплив на динаміку негати́вації КСР, більшою мірою в основній групі, та покращує результати КСР на 20 %.

Удосконалена, патогенетично обґрунтована методика лікування хворих на ПРС може бути рекомендована до широкого впровадження та застосування в медичних лікувальних закладах.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеева М. П. Патогенетические механизмы инициации синдрома системного воспалительного ответа / М. П. Авдеева, М. Г. Шубич // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 5. – С. 3–10.
2. Адаскевич В. П. Инфекции, передаваемые половым путем : руководство для врачей. – М. : Медицина, 2001. – 41с.
3. Аковбян В. А. Характеристика эпидемиологических закономерностей, определяющих распространение заболеваний, передающихся половым путем, в России / В. А. Аковбян, А. В. Резайкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 1. – С. 4–7.
4. Аковбян В. А. Экстенциллин в лечении больных сифилисом: опыт 5-летних наблюдений / В. А. Аковбян, А. А. Кубанова, Л. М. Гоноровский // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 4. – С. 61–65.
5. Александров М. В. Циклический характер заболеваемости сифилисом и неспецифическая резистентность организма / М. В. Александров, В. А. Пирятинская, В. В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. – 1997. – № 3. – С. 48–51.
6. Анохина Г. А. Современные аспекты микрoэкологического дисбаланса, профилактика и лечение / Г. А. Анохина, С. В. Скопиченко // Журнал практического врача. – 2001. – № 4. – С. 20–24.
7. Аравийская Е. Р. Клинические и поведенческие особенности больных сифилисом с различным количеством половых партнеров / Е. Р. Аравийская, Е. В. Соколовский // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2001. – № 2. – С. 26–30.
8. Аствацатуров К. Р. Сифилис, его диагностика и лечение / К. Р. Аствацатуров. – М. : Медицина, 1971. – 432 с.
9. Бажора Ю. І. Клінічна імунологія: проблеми і значення для практичної

- медицини (лекція) / Ю. І. Бажора, В. Й. Кресюн // Одеський медичний журнал. – 1999. – № 3. – С. 74–85.
10. Базинов И. А. Использование полиакролинового латекса в получении тест-системы для экспресс-диагностики сифилиса / И. А. Базинов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – № 4. – С. 51–53.
 11. Бактериологическая диагностика дисбактериозов кишечника : метод. указания. – Свердловск, 1971. – 10 с.
 12. Барановский Ю. А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника / Ю. А. Барановский, Э. А. Кондрашина. – СПб., 2000. – 209 с.
 13. Беньяш М. Г. Серодіагностика сифілісу / М. Г. Беньяш, Г. М. Френзель. – Х. ; К. : Медвидав, 1932. – 264 с.
 14. Бережний В. В. Використання ентеросорбентів для лікування дисбактеріоза травного каналу / В. В. Бережний, О. В. Єлєзова, І. Б. Орлюк // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2000. – № 5. – С. 42–44.
 15. Биологические свойства микроорганизмов как основа прогнозирования тяжести гнойно-воспалительных заболеваний легких и плевры / О. М. Абрамзон, О. Л. Карташова, А. В. Вальшев А. В. [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2004. – № 3. – С. 7–10.
 16. Биць Ю. В. Роль еластази та її інгібіторів у патогенезі артеріосклерозу / Ю. В. Биць, В. Е. Досенко // Проблеми медицини. – 1999. – № 5 (9–10). – С. 10–17.
 17. Білько І. Характеристика препаратів – пробіотиків, які використовуються для профілактики та терапії порушень кишкового мікробіоценозу і мікроекології жіночих статевих органів / І. Білько // Ліки України. – 2002. – № 4. – С. 8–11.
 18. Бойко В. В. Клиническая ценность определения активности эластазы в крови как маркера послеоперационного панкреатита / В. В. Бойко, И. А. Криворучко, В. А. Вовк // Клінічна хірургія. – 2001. – № 3. – С. 10–12.
 19. Бондаревский Е. И. Роль терапии ex juvantibus в диагностике сифилиса / Е. И. Бондаревский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – № 1. – С.

46–48.

20. Бондаренко В. М. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией / В. М. Бондаренко, А. А. Воробьев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2004. – № 1. – С. 84–92.
21. Бондаренко В. М. Пробиотики и механизмы их лечебного действия / В. М. Бондаренко / Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 3. – С. 83–87.
22. Борисенко К. К. Особенности течения скрытых форм сифилиса / К. К. Борисенко, В. Н. Винокуров, Л. М. Топоровский // Вестник дерматологии и венерологии. – 1989. – № 11. – С. 25–29.
23. Борисенко К. К. Эффективность лечения больных вторичным рецидивным и скрытым ранним сифилисом по новому укороченному методу / К. К. Борисенко, О. К. Лосева, А. Ю. Назарова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1989. – № 12. – С. 23–27.
24. Борисенко Н. К. Некоторые отдаленные результаты лечения больных ранними формами сифилиса сумамедом / Н. К. Борисенко, О. К. Лосева, Г. Р. Бондаренко // Вестник дерматологии и венерологии. – 1997. – № 2. – С. 42 – 45.
25. Борисов А. Н. Бифидумбактерин – пить или не пить? / А. Н. Борисов. – М.: Медицина, 1997. – 108 с.
26. Венерические болезни : руководство для врачей / под ред. О. К. Шапошникова. – М.: Медицина, 1991. – 554 с.
27. Венерические болезни : справочник / Н. З. Яговдик, А. Т. Сосновский, М. В. Качук, И. Н. Белугина. – Минск.: Беларуская навука, 1997. – 336 с.
28. Веремеенко К. Н. О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии / К. Н. Веремеенко, В. Е. Досенко, А. И. Кизим А. И. // Лікарська справа. – 2000. – № 2. – С. 3–11.
29. Веремеенко К. Н. Протеолиз в норме и при патологии / К. Н. Веремеенко, О. П. Голобородько, А. И. Кизим. – К. : Здоров'я, 1988. – 200 с.

30. Взаимодействие дуоденазы- протеиназы двойной специфичности с соевыми ингибиторами типа Баумана-Бирк и Кунитца / И. П. Гладышева, Т. С. Замолодчикова, Е. А. Соколова, Н. И. Ларионова // Биохимия. – 1999. – Т. 64, №. 11. – С. 1473–1479.
31. Взаимодействие дуоденазы- протеиназы двойной специфичности с соевыми ингибиторами типа Баумана-Бирк и Кунитца / И. П. Гладышева, Т. С. Замолодчикова, Е. А. Соколова, Н. И. Ларионова // Биохимия. – 1999. — Т. 64, №. 11. – С. 1473—1479.
32. Видаль. (Справочник). – М.: Астра Фарм Сервис, 1998. – 738 с.
33. Влияние ингибиторов плазмы крови на активность сериновых и цистеиновых протеиназ / К. Н. Веремеенко, А. И. Кизим, А. И. Терзов [и др.] // Український біохімічний. журнал. – 1998. – Т. 70, № 6. – С. 35–42.
34. Воинов Л. А. Екстракорпоральні методи лікування / Л. А. Воинов. – М., 2006. – 112 с.
35. Волошин С. А. Межклеточное взаимодействие в бактериальных популяциях / С. А. Волошин, А. С. Капрельянц // Биохимия. – 2004. – Т. 69, Вып. 11. – С. 1555–1564.
36. Воробьев А. А. Анализ штаммовой общности пристеночных биотопов ЖКТ / А. А. Воробьев, Ю. В. Несвижский, Е. М. Богданова // Вестник РАМН. – 2004. – № 6. – С. 15–18.
37. Воробьев А. А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции / А. А. Воробьев, Е. А. Лыкова // Журнал микробиологии. – 1999. – № 6. – С. 102–105.
38. Воробьев А.А. Бактерии нормальной микрофлоры : биологические свойства и защитные функции / А. А. Воробьев // Журн. Микробиол. – 1999. – № 6. – С. 102–105.
39. Говдалюк А. Л. Роль фенотипа, протеазно-антипротеазной, оксидантно-антиоксидантной систем организма в развитии и течении острой пневмонии у детей / А. Л. Говдалюк // Медицинская реабилитация, курортология и

физиотерапия. – 1998. – № 3 (15). – С. 40–42.

40. Головинов Э. Д. Эпидемиологические аспекты раннего скрытого сифилиса / Э. Д. Головинов, Е. А. Готовкин // Вестник дерматологии и венерологии. – 1988. – № 12. – С. 59–61.
41. Горбовицкий С. Е. Химиотерапия и критерии излеченности сифилиса / С. Е. Горбовицкий. – Л., 1994. – 37 с.
42. Грачева Н. М. Дисбактериоз кишечника. Причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов / Н. М. Грачева, Н. Д. Ющук, Р. П. Чупринина : пособие для врачей и студентов. – М.: Медицина, 1999. – 256 с.
43. Гребнев А. Л. Болезни кишечника / А. Л. Гребнев, Л. П. Мягкова. – М.: Медицина. – 1994. – 400 с.
44. Гребнев А. Л., Мягкова Л. П. Кишечный дисбактериоз / А. Л. Гребнев, Л. П. Мягкова // Руководство по гастроэнтерологии : в 3 томах – М.: Медицина, 1996. – Т. 3. – 556 с.
45. Гречана Т. О. Клініко–імунологічні особливості та корекція антибіотико асоційованих порушень мікробіоценозу кишечника : автореф. дис. на здобуття наукового ступеню канд. мед. наук. / Т. О. Гречана. – Днепропетровск, 2004. – 18 с.
46. Григорьев П. С. Руководство по венерическим болезням / П. С. Григорьев. – Саратов : Саргублит, 1923. – 293 с.
47. Гурин В. Н. О значении ингибиторов протеиназ в процессах, обеспечивающих сопряжение деятельности функциональных систем организма / В. Н. Гурин, Д. Б. Сандаков, А. В. Гурин // Вестник РАМН. – 1999. – № 6. – С. 25–29.
48. Гутнев А. Л. Болезни, передающиеся половым путем : заболеваемость в Украине / А. Л. Гутнев // Дерматологія та венерологія. – 2002. – № 1 – С. 55–58.
49. Данилов С. И. Новая концепция формирования серорезистентности после

- лечения сифилиса / С. И. Данилов, П. Г. Назаров // Инфекции, передающиеся половым путем. – 2000. – № 2. – С. 16–22.
50. Дегтярева И. И. Заболевания органов пищеварения / И. И. Дегтярева. – К.: Демос, 2001. – 321 с.
51. Дерябин Д. Г. Факторы персистенции в биологической характеристике *Neisseria gonorrhoeae* / Д. Г. Дерябин, Н. Р. Акунова, О. В. Бухарин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1998. – № 6. – С. 33–37.
52. Диагностика, профилактика и лечение дисбактериоза кишечника : метод. рекомендации. – М., 1991. – 28 с.
53. Дилекторский В. Г. Этиология сифилиса. Кожные и венерические болезни: Рук - во для врачей / В. Г. Дилекторский ; под ред. Ю. К. Скрипкина, В. Н. Мордовцева. – М., 1999. – Т. 2, Ч. 1. – С. 70–72.
54. Дисбактериозы кишечника, причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов : пособие для врачей / Н. М. Грачева, Н. Д. Ющук, Р. П. Чуприна [и др.]. – М., 1999. – 231 с.
55. Дисбаланс протеиназно–ингибиторной системы при акушерском сепсисе и септическом шоке / Л. А. Белова, О. Г. Оглоблина, А. А. Саталкин [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 13–16.
56. Дмитриев Г. А. О возможной причине возникновения серорезистентности при сифилитической инфекции / Г. А. Дмитриев, А. В. Афонин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 2 – С. 47–49.
57. Долгих М. С. Протеиназы дрожжеподобных грибов рода *Candida* / М. С. Долгих // Успехи современной биологии. – 1990. – Т. 110, Вып. 1(4). – С. 48–60.
58. Драник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Драник. – Одесса, 1986. – 604 с.
59. Железникова Г. Ф. Резистентность к возбудителю инфекции и иммунный ответ / Г. Ф. Железникова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2005. – № 2. – С. 104–112.

60. Жуманова Е. Н. Некоторые аспекты диагностики оппортунистических бактериальных инфекций влагалища во время беременности / Е. Н. Жуманова, О. Р. Асцатурова, А. П. Никонов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 8. – С. 54–56.
61. Завьялов А. И. Антибиотики резерва в терапии ранних форм сифилиса / А. И. Завьялов, В. Ф. Оркин, А. А. Бакулев // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – № 1. – С. 58–61.
62. Звягинцева Т. Д. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и перспективы лечения / Т. Д. Звягинцева, Е. И. Сергиенко // Терапевтическая гастроэнтерология. – 2003. – № 3. – С. 70–74.
63. Зорин Н. А. Универсальный регулятор α_2 – макроглобулин (обзор литературы) / Н. А. Зорин, В. Н. Зорина, Р. М. Зорина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 11. – С. 18–22.
64. Иванов О. Л. Оценка иммунного статуса больных и его прогностическое значение для негативации серологических реакций / О. Л. Иванов, К. М. Ломоносов, Н. А. Стенина // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1998. – № 6. – С. 47–51.
65. Игнатъева Г. А. Современные представления об иммунитете (контуры общей теории) / Г. А. Игнатъева // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2003. – № 2. – С. 2–7.
66. Изучение динамики гуморального иммунного ответа на белки R17, R41 и R47 tr. Pallida на ранних стадиях сифилиса / А. Г. Полтавченко, А. М. Яковченко, П. В. Филатов, А. И. Рыбаков // Иммунология. – 2005. – Т. 26, № 2. – С. 101–107.
67. Ильин И. И. К вопросу о первичной латентности сифилиса / И. И. Ильин // Вестник дерматологии и венерологии. – 1981. – № 6. – С. 5–68.
68. Иммунная реактивность как фактор регуляции гомеостаза организма / А. М. Земсков, В. М. Земсков, В. И. Золоедов, Е. Бжозовский // Успехи современной биологии. – 1999. – Т. 119, № 2. – С. 99–114.

69. Иммунология и иммунопатология пищеварительной системы / Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, К. Л. Сервецкий, И. Н. Годзиева. – Одесса : ОКФА, 2001. – 189с.
70. Иммунология инфекционного процесса / под ред. проф. В. И. Покровских, С. П. Гордиенко, В. И. Литвинова. – М., 1993. – 305 с
71. Иммуностимулирующая активность эубиотика «Биофлор» при дисбактериозе кишечника различного происхождения / З. И. Савченко, Н. Д. Ющук, А. Ф. Цыб [и др.] // Клиническая медицина. – 2000. – № 3. – С. 50–53.
72. К проблеме терапии больных ранними формами сифилиса / В. А. Молочкова, Г. Ф. Романенко, Н. В. Будилова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1999. – № 6. – С. 43–48.
73. Кажина М. В. Изменение микробиоценоза влагалища у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза после антибиотикотерапии / М. В. Кажина, А. И. Жмакин, Л. П. Титов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2005. – № 3. – С. 75–78.
74. Калюжная Л. Д. Случаи серологической резистентности после лечения сифилиса / Л. Д. Калюжная, И. М. Камнева //Дерматологія та венерологія. – 2003. – № 4(22). – С. 25–28.
75. Каширская Н. Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры / Н. Ю. Каширская // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 13/14. – С. 572–575.
76. Ким В. В. Зарубежный опыт использования пребиотиков / В. В. Ким, Д. В. Харитонов, Э. Г. Щербакова // Молочная промышленность. – 2001. – № 2. – С. 31–32.
77. Кириллов В. И. Клиническая практика и перспективы иммунокорректирующей терапии : (обзор) / В. И. Кириллов // Практикующий врач. – 1998. – № 12. – С. 9–12.
78. Кишечный дисбактериоз у детей / В. В. Бережной, Н. К. Унич, И. Б. Орлюк [и др.] // Перинатологія та педіатрія. – 1999. – № 1. – С. 25–30.

79. Клиническая иммунология : руководство для врачей / под ред. акад. РАМН Е. И. Соколова. – М., 1998. – 272 с.
80. Ковалева Л. Н. Сифилис / Л. Н. Ковалева, С. В. Гончаров, В. В. Кресюн. – Одесса, 2003. – 201 с.
81. Ковальчук Л. В. Актуальные проблемы оценки иммунного статуса человека на современном этапе / Л. В. Ковальчук, А. Н. Чередеев // Иммунология. – 1990. – № 5. – С. 4–7.
82. Кожные и венерические болезни : руководство для врачей. В 4-х томах / под ред. Ю. К. Скрипкина. – М.: Медицина, 1996. – 352 с.
83. Кожные и венерические болезни: справочник / под ред. О. Л. Иванова. – М.: Медицина, 1997. – 352 с.
84. Коляденко В. Г. Проблема серорезистентності при сифілісі та перспективи її розв'язання / В. Г. Коляденко, Р. Л. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2004. – № 1. – С. 88–89.
85. Коробейникова Э. А. Об эффективности лечения больных препаратами пенициллина / Э. А. Коробейникова, А. И. Рахматуллин, В. В. Шерстяникова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 6 – С. 59–63.
86. Коррекция дисбактериозов кишечника у пожилых больных с использованием бифидумбактерина при разных способах введения / Т. А. Чулок, К. Г. Каверина, С. Н. Шумова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2004. – № 2. – С. 76–78.
87. Кошкин С. В. Случай злокачественного течения сифилитической инфекции / С. В. Кошкин, Т. А. Зайцева, Т. В. Черемных // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 1. – С. 68–71.
88. Красноголовец В. Н. Дисбактериоз кишечника / В. Н. Красноголовец. – М.: Медицина, 1989. – 199 с.
89. Кубанова А. А. Основы первичной профилактики ИППП, в группах повышенного поведенческого риска / А. А. Кубанова, О. К. Лосева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 5. – С. 4–7.

90. Кубанова А. А. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций передаваемых половым путем / А. А. Кубанова, В. И. Кисина. – М. : Литература, 2005. – 881 с.
91. Кубанова А. А. Современные представления об эпидемиологическом процессе инфекций, передаваемых половым путем, и ВИЧ-инфекции / А. А. Кубанова, В. А. Аковбян // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 6. – С. 14–20.
92. Кубанова А. В. Кабинет бесплатной и анонимной медицинской помощи – новая форма профилактики ИППП/ВИЧ среди женщин, занятых в секс-бизнесе в Москве / А. В. Кубанова, И. А. Госкин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – № 5. – С. 37–42.
93. Куваева И. Б. Обмен веществ организма и кишечная микрофлора / И. Б. Куваева. – М.: Медицина, 1976. – 248 с.
94. Кудрин А.В. Металлы и протеолитические ферменты / А. В. Кудрин // Вопросы биологической медицины и фармацевтической химии. – 1999. – № 3. – С. 19–24.
95. Кузнецов А. В. Применение ПЦР для обнаружения ДНК *treponema pallidum* в периферической крови, сифилидах и семенной жидкости у больных сифилисом / А. В. Кузнецов, О. Л. Иванов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2001. – № 5. – С. 48–55.
96. Кузьменко Л. Г. Когда дисбактериоз кишечника лечить не нужно / Л. Г. Кузьменко, Ю. А. Копанев, А. Л. Соколов // Лечащий врач. – 1999. – № 6. – С. 20–21.
97. Кулагин В. И. Приоритетные задачи контроля за инфекциями, передаваемыми половым путем / В. И. Кулагин, П. А. Пономарев // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – № 2. – С. 24–27.
98. Кулагин В. И. Скрининговое социально-демографическое исследование больных сифилисом, находящихся на лечении в специализированном стационаре / В. И. Кулагин, Л. С. Уговецкий, Н. Д. Даровская // Российский

журнал кожных и венерических болезней. – 2001. – № 2. – С. 54–58.

99. Лебедев К. А. Иммунный статус человека. Сообщение 1: Необходимость системного подхода / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина // Физиология человека. – 1989. – Т. 15, № 1. – С. 115–126.
100. Лебедев К. А. Иммунный статус человека. Сообщение 2: Первые успехи системного подхода / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина // Физиол. человека. – 1989. – Т. 15, № 1. – С. 127–136.
101. Лебедев К. А., Понятие нормы в оценке иммунного статуса человека / И. Д. Понякина, И. В. Козаченко // Физиол. человека. – 1989. – Т. 15, № 6. – С. 34–45.
102. Левицкий А. П. Инулин – пища для бактерий, лекарство для людей / А. П. Левицкий. – О: КГОГТ, 2003. – 28 с.
103. Левицкий А. П. Кризис антимикробной терапии и профилактики в стоматологии / А. П. Левицкий // Весник стоматологии. – 2005. - № 3. – С. 66-69.
104. Лихачева А. Ю. Современное состояние вопроса таксономии бактерий рода *Lactobacillus* / А. Ю. Лихачева, В. М. Бондаренко, К. Я. Соколова // ЖМЭИ. – 1992. – № 9—10. – С. 74—78.
105. Ломоносов Н. М. Прокаин-пенициллин в лечении ранних форм сифилиса / Н. М. Ломоносов, О. Л. Иванов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. — № 5. – С. 39–41.
106. Ломоносов К. М. Актуальное интервью. Новое в диагностике и терапии сифилиса / К. М. Ломоносов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. — № 5. – С. 56–60.
107. Лосева О. Н. Выбор методик для лечения ранних форм сифилиса / О. Н. Лосева, Н. В. Китаева // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2003. — № 3. – С. 39–43.
108. Лосева О. К. Сроки негативации серологических реакций у больных ранними формами сифилиса с разной длительностью заболевания,

- получивших лечение различными препаратами пенициллина / О. К. Лосева, Н. В. Китаева // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2001. — № 4. – С. 9–14.
109. Лосева О. К. Результаты клинико-серологических наблюдений после лечения больных ранними формами сифилиса с разной длительностью заболевания / О. К. Лосева, Н. В. Китаева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. — № 4. – С. 46–51.
110. Лосева О. К. Изучение сексуального поведения мужчин и женщин, заболевших сифилисом / О. К. Лосева, И. Н. Бобкова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. — № 1. – С. 43–46.
111. Логунов В. П. Бензатин-бензилпенициллин в лечении больных с ранними формами сифилиса / В. П. Логунов, А. М. Лесницкий // Дерматологія та венерологія. – 2001. — № 2. – С. 70–79.
112. Логунов В. П. Епідеміологічні та клінічні особливості сифілісу у вагітних / В. П. Логунов, О. А. Лісницька // Дерматологія та венерологія. – 2003. — № 1. – С. 50–52.
113. Лопухин Ю. М. Новая классификация первичной иммунологической недостаточности / Ю. М. Лопухин, Р. В. Петров // Вестн. АМН СССР. – 1974. — №3. – С. 35—42.
114. Лузиков В. Н. Контроль качества: белки и органеллы / В. Н. Лузиков // Биохимия. — 2002. – Т. 67, №. 2. — С. 205—219.
115. Лукьянова Л. Д. Молекулярные механизмы тканевой гипоксии и адаптация организма / Л. Д. Лукьянова // Физиологический журнал. – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 17–35.
116. Льюис К. Персистирующие клетки и загадка выживания биопленок / К. Льюис // Биохимия. – 2005. – Т. 70, Вып. 2. – С.327—336.
117. Лященко В. А. Механизмы активации иммунокомпетентных клеток / В. А. Лященко, В. А. Дрожеников, И. М. Молотковская. — М.: Медицина, 1998. – 240 с.

118. Мавров И. И. Состояние проблемы заболеваний, передающихся половым путем / И. И. Мавров // Дерматологія та венерологія – 2002. — № 3. – С. 3–11.
119. Мавров И. И. Актуальность изучения распространенности сифилиса на отдельной территории / И. И. Мавров, А. В. Гунда // Дерматологія та венерологія. – 2001. — № 3. — С. 7–16.
120. Мавров Г. И. Скрытый сифилис на современном этапе / Г. И. Мавров, Ю. В. Щербакова // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2003. — № 4. — С. 58–63.
121. Мавров Г. И. Патогенез раннего сифилиса при сопутствующем хламидиозе / Г. И. Мавров, Г. М. Бондаренко, Г. Е. Загоруйко // Микробиологический журнал. – 1999. – Т. 61, № 2. – С. 66–73.
122. Мальцева Н. Н. Имунотулирующие свойства некоторых микробов – представителей нормальной микрофлоры кишечника / Н. Н. Мальцева, М. М. Шкарупета, Б. В. Пинегин // Антибиотики и химиотерапия. – 1992. – Т. 37, № 12. – С. 26–29.
123. Мартынов А. И. Характеристика экспериментального дисбактериоза, вызванного антибиотиками / А. И. Мартынов, В. М. Коршунов, Б. В. Пинегин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1982. — № 1. – С. 48–54.
124. Машкиллейсон А. Л. Результаты четырехлетнего опыта применения сумамеда при раннем сифилисе / А. Л. Машкиллейсон, С. А. Кутин, М. А. Гомберг // Инфекции, передаваемые половым путем. – 1996. — № 3. – С. 39–43.
125. Маянский А. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А. Н. Маянский, Д. Н. Маянский. - Новосибирск: Наука, 1983. — 256 с.
126. Маянский А. Н. Клинические аспекты фагоцитоза / А. Н. Маянский, А. И. Пикуза. – Казань, 1993. – 191 с.

127. Методические рекомендации МЗУ: Микробиологическая диагностика дисбактериозов. – К., 1986. – 28 с.
128. Методики лікування і профілактики інфекцій, які передаються статевим шляхом. – Х.: Факт, 2001. – 56 с.
129. Мешалкин Е. Н. Трипсинемия в реакции организма на повреждение / Е. Н. Мешалкин, В. С. Сершевский, А. В. Суворнов. – Новосибирск: Наука, 1982. – 81 с.
130. Металлопротеиназы матрикса нормальных тканей человека / П.З. Хасигов, О. В. Подобед, С. А. Кцоева [и др.] // Биохимия. — 2001. – Т. 66, № 2. – С. 167—179.
131. Микробная экология пищеварительного тракта у больных острыми кишечными инфекциями / Трапезов Е. В., Леонтьева Н. И., Бондаренко В. М. [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1992. — № 3. – С. 25—29.
132. Милич М. В. Эволюция сифилиса / М. В. Милич. — М., 1987. – 157 с.
133. Милич М. В. Серологическая резистентность при сифилисе / М. В. Милич. – М., 1984. – 127 с.
134. Микроэкология и показатели гуморального иммунитета влагалища женщины с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий / Воропаева Е. А., Афанасьев С. С., Кудрявцева М. В. [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2005. — № 3. – С. 65—69.
135. Мирахмедов У. М. Некоторые иммунологические и биохимические сдвиги у больных сифилисом / У. М. Мирахмедов. – Ташкент, 1973. – 61 с.
136. Мыскин В. С. Серорезистентность при сифилисе в практике дерматовенеролога / В. С. Мыскин, О. К. Лосева, Г. Л. Катунин // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2003. — № 2 – С.24–27.
137. Навашин С. М. Рациональная антибиотикотерапия / С. М. Навашин, И. П. Фомина. – М., 1982. – С. 13–17.

138. Некоторые показатели системы протеиназы – ингибиторы при развитии адаптивных реакций организма после интенсивной физической нагрузки / Варакина Н. И., Михайлик Л. В., Чабаненко С. С., Зубкова С. М. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1999. — Т. 127, № 5. — С. 529—532.
139. Несвижский Ю. В. Изучение перспективности кишечного микробиоценоза человека в норме и при патологии / Ю. В. Несвижский // Вестник РАМН. — 2003. — № 1. — С.49—53.
140. Николаева Т. Н. Иммуностимулирующая и антиканцерогенная активность нормальной лактофлоры кишечника / Т. Н. Николаева, В. В. Зорина, В. М. Бондаренко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2004. — № 4. — С. 39–43.
141. Никулина Г. Г. Показатели протеолиза и его плазменных ингибиторов крови у больных с иммунозависимыми заболеваниями почек / Г. Г. Никулина, О. Е. Черныш // Лаборная диагностика. — 2000. — № 1. — С. 3—6.
142. Особенности эпидемиологии, диагностики и лечения латентного сифилиса в последние годы (1975 – 1980) / В. Ф.Фомин, Л. П. Николаева, Т. Д. Панина, Р. П. Михина // Вестник дерматологии и венерологии. — 1982. — № 10. — С. 62–65.
143. Отдаленные результаты лечения больных сифилисом различными методами / Каганович Е. Л., Чаловский В. А., Кащеева Г. Г. [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. — 1981. — № 5. — С. 70–72.
144. Овчинников Н. М. Лабораторная диагностика заболеваний, передающихся половым путем / Н. М. Овчинников, В. Н. Беднова, В. В. Делекторский. — М.: Медицина. — 1987. — 304 с.
145. Овчинников Н. М. Новые серологические реакции на сифилис / Н. М. Овчинников. — М.: Медгиз. — 1961. — 162 с.
146. Отт В. Д. Микробиоценоз и функциональное состояние слизистого барьера кишечника у детей, вскармливаемых смесью с пребиотиками / В. Д.

- Отт, Е. Н. Муквич, В. К. Тищенко // Здоровье женщины. – 2003. — № 3. – С. 115—118.
147. Павлик Л. В. К характеристике скрытого сифилиса / Л. В. Павлик, В. А. Линчанский, В. И. Гущина // Вестник дерматологии и венерологии. — 1984. — № 5. – С. 68–71.
148. Павлик Л. В. К характеристике скрытого сифилиса / Л. В. Павлик, В. И. Гущина // Вестник дерматологии. – № 5. – 1984. – С. 67–71.
149. Павлов С. Т. Многотомное руководство по дермато-венерологии / С. Т. Павлов. – М., 1959. – Т. 1. – С. 94–99.
150. Парфенов А. И. Клиническая эффективность «Активиа творожная» у больных синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запоров / А. И. Парфенов, И. Н. Ручкина, С. Ю. Сильвестрова // Терапевтическая гастроэнтерология. – 2005. — № 3. – С. 37—42.
151. Першин Б. Б. Стресс, вторичные иммунодефициты и заболеваемость / Б. Б. Першин. – М., 1994. – 120 с.
152. Перетц Л. Г. Значение нормальной микрофлоры для организма человека / Л. Г. Перетц. – М.: Медгиз, 1955. – 436 с.
153. Петухова И. И. Современные подходы к молекулярной диагностике сифилиса / И. И. Петухова, Т. А. Дмитриев // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2002. — № 1. – С. 3–7.
154. Пивненко Т. Н. Антипротеазное и иммуностимулирующее действие пептидных компонентов, выделенных из кутикулы куриного желудка / Т. Н. Пивненко, Л. М. Эпштейн, С. В. Окладникова // Прикладная биохимия и микробиология. – 1998. — Т 34, №. 4 – С. 455—459.
155. Пинегин Б. В. Дисбактериозы кишечника / Б. В. Пинегин, В. Н. Мальцев, В. М. Коршунов. – М.: Медицина, 1984. – 142 с.
156. Поликарпов Н. А. О некоторых биологических свойствах бифидобактерий / Н. А. Поликарпов, Н. И. Бевз, А. Н. Викторов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1992. — №4. – С.6—8.

157. Потекаев Н. С. Заметки к этиологии и патогенезу сифилиса / Н. С. Потекаев, С. Н. Потекаев // Вестник дерматологии и венерологии. – 1996. – № 5. – С. 63–68.
158. Потекаев Н. С. Заметки к этиологии и патогенезу сифилиса / Н. С. Потекаев, С. Н. Потекаев // Вестник дерматологии и венерологии. — 2003. — № 1. – С. 63–68.
159. Применение бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными инфекциями. Диагностика и лечение дисбактериоза кишечника: метод. рекомендации. – М., 1986. – 30 с.
160. Пробиотики и механизмы их лечебного действия / Бондаренко В. М., Чуприна Р. П., Аладышева Ж. И., Мацулевич Т. В. // Терапевтическая гастроэнтерология. – 2004. — № 3. – С. 83—87.
161. Прохоренков В. И. К вопросу о реконвалесцентном носительстве у больных ранним скрытым сифилисом после пенициллинотерапии / В. И. Прохоренков // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2001. — № 5. – С. 28–30.
162. Прохоренков В. И. О современных проблемах эпидемиологии ИППП / В. И. Прохоренков, Ю. В. Карачева // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. - № 5. – С. 27 – 29.
163. Прохоренков В. И. Скрытый сифилис: современное состояние проблемы / В. И. Прохоренков, С. Н. Шергин, Ю. В. Карачева // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2000. — № 1. – С. 9—13.
164. Проценко В. А. Протекторные свойства ингибиторов протеиназ в функциональных системах организма при патологии / В. А. Проценко. – Симферополь, 1992. – 15 с.
165. Раевский К. К. Совершенствование микробиологической диагностики дисбактериозов / К. К. Раевский, Е. М. Добрынин, В. И. Кочеровец // Дисбактериозы и эубиотики: науч. конф.: тез. докл. – М., 1996. – С. 127-128.

166. Рассказов И. И. Некоторые аспекты эпидемиологии раннего скрытого сифилиса: клиника, патогенез, лечение и профилактика венерических болезней. / И. И. Рассказов, Д. А. Файзулина, В. П. Сердюков. — Горький, 1980. — С. 85–87.
167. Резайкина А. В. Реактивность нейтрофилов у больных сифилисом / А. В. Резайкина, В. А. Аковбян, Т. С. Куршакова // Вестник дерматологии и венерологии. — 1977. — № 2. — С. 39—45.
168. Решетилов Ю. И. Диагностика и рекомендации по лечению дисбактериоза кишечника с сопутствующей внутриклеточной инфекцией / Ю. И. Решетилов, Е. Ю. Клавдиева // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаяєва. — 2003. — Т. 4, № 4. — С. 46–48.
169. Родин О. А. Персистенция бледных трепонем и иммунитет при сифилисе / О. А. Родин, А. Ю. Родин // Вестник дерматологии и венерологии. — 2000. — № 6. — С.23–24.
170. Родионов А. Н. Сифилис: руководство для врачей. — СПб: Питер, 1997. — 165 с.
171. Ротанова Т. В. Энергозависимый селективный внутриклеточный протеолиз. Строение, активные центры и специфичность АТР-зависимых протеиназ / Т. В. Ротанова // Вопросы медицинской химии. — 2001.— Т. 47, № 1. — С. 3—19.
172. Савченко З. И. Иммуностимулирующая активность эубиотика «Биофлор» при дисбактериозе кишечника различного происхождения / З. И. Савченко, Н. Д. Ющук, А. Ф. Цыб // Клиническая медицина. — 2000. — № 3. — С. 50–53.
173. Серегин С. В. Получение рекомбинатных антигенов tr. Pallida и их применение в иммуноферментной диагностике сифилиса / С. В. Серегин, Б. П. Пелавин, И. Н. Бабкина // Вестник дерматологии и венерологии. — 2000. — № 2. — С. 5–7.

174. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения / ред. Веремеенко К. Н., Коноваленко В. Н. К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
175. Скрипкин Ю. К. Кожные и венерические болезни / Ю. К. Скрипкин, А. Л. Машкиллейсон, Г. Я. Шарапова. – М.: Медицина, 1995. – 464 с.
176. Смирнов В. В. Пробиотики на основе живых культур микроорганизмов / В. В. Смирнов, Н. К. Коваленко, Ю. В. С. Подгорский // Мікробіологічний журнал. – 2002. – № 4. – С. 62—80.
177. Соколовский Е. В. Оценка состояния иммунитета больных сифилисом на различных этапах развития инфекции / Е. В. Соколовский, И. С. Фрейдлин, Г. Н. Соколов // Журнал дерматологии и косметології. – 1996. — № 1. – С. 39–45.
178. Сологуб Л. І. Протеази клітин та їх функції / Л. І. Сологуб, І. С. Пашковська, Г. Л. Антоняк // К.: Наукова думка, 1992. — 196 с.
179. Солошенко Э. Н. Основные принципы рационального применения иммуностропных средств при комплексном лечении больных распространенными дерматозами и инфекциями, передающимися половым путем / Э. Н. Солошенко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2003. — № 2. – С. 41–46.
180. Стрельцова О. Т. Терапевтичні можливості комбінованої терапії під час лікування різноманітних форм піхвової інфекції / О. Т. Стрельцова // Ліки України. – 2004. — № 12. – С. 103—104.
181. Структура і функції високомолекулярних протеїназ у клітинах тварин і людини / Антоняк Г. Л., Бабич Н. О., Сологуб Л. І., Снітинський В. В. // Український біохімічний журнал. – 2000. — Т. 72, № 6. – С. 5—16.
182. Сувернев А. В. Роль трипсина поджелудочной железы в необратимости шоковых состояний: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук. / А. В. Сувернев. - Новосибирск: Новосиб. гос. мед. акад., 2000. – 30 с.

183. Сыновец А. С. Ингибиторы протеолитических ферментов в медицине / А. С. Сыновец, А. П. Левицкий. - К.: Здоровье, 1979. – 80 с.
184. Тацкая Л. С. Состояние серодиагностики сифилиса в Украине и перспективы ее дальнейшего развития / Л. С. Тацкая // Дерматологія та венерологія. – 2002. — № 1. – С. 58 – 62.
185. Тархин Н. Т. Социально-эпидемиологические особенности заболеваемости ранним латентным сифилисом. Клиника, патогенез, лечение и профилактика венерич. Болезней / Н. Т. Тархин, М. М. Кохан, Р. Б. Латыкова. — Горький, 1980. — С. 53 – 55.
186. Тихонова Л. И. Общий обзор ситуации с инфекциями, передающимися половым путем / Л. И. Тихонова // Вестник дерматологии и венерологи. – 1999. — № 2. – С. 4– 8.
187. Ткаченко Е. И. Питание, эндозкология человека, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязей / Е. И. Ткаченко // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 2. – С. 67—71.
188. Тутельян В. А., Княжев В. А. Микроорганизмы и пища. Риск и польза / В. А. Тутельян, В. А. Княжев // Вестник РАМН. – 2000. — № 12. – С. 3—6.
189. Федоренко А. Е. Внебрачная половая жизнь и заражение венерическими болезнями / А. Е. Федоренко // Дерматологія та венерологія. – 2001. — № 1. – С. 53–55.
190. Ферменты в диагностике и лечении заболеваний слюнных желез / Левицкий А. П., Коваленко А. Ф., Голуб Г. Б. [и др.]. – Душанбе: Ирфон, 1991. — 208 с.
191. Фещенко І. О. Лікування дисбактеріозу при хронічних запальних захворюваннях кишок за допомогою препарату хілак-форте / І. О. Фещенко, В. М. Хворостінка // Врачебная практика. — 1999. — № 6. – С. 95–97.
192. Фильченков А. А. Каспазы: регуляторы апоптоза и других клеточных функций. Обзор / А. А. Фильченков // Биохимия. – 2003. – Т. 68, Вып. 4. – С. 453–466.

193. Фришман М. П. Ошибки в диагностике раннего скрытого сифилиса / М. П. Фришман // Вестник дерматологии и венерологии. – 1982. – № 4. – С. 72 – 75.
194. Хаитов Р. М. Иммунология: учебник / Р. М. Хаитов, Г. И. Игнатьева, И. Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
195. Харченко И. В. Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника: метод. рекомендации / И. В. Харченко, В. В. Черненко. – К., 2000. – 28 с.
196. Храмцов А. Г. Бифидофлора в продуктах питания / А. Г. Храмцов, И. А. Евдокимов, С. А. Рябцева // Вестник Северо-Кавказ. ГТУ. – 2003. — № 1. – С. 45—48. – (Сер. Продовольствие).
197. Хурадо Р. Л. Серология сифилиса: практический подход / Р. Л. Хурадо // Заболевания, передаваемые половым путем. – 1997. — № 3. – С.3–10.
198. Цераиди Н. Ф. Актуальные проблемы иммунитета при сифилисе / Н. Ф. Цераиди // Вестник дерматологии и венерологии. – 1987. — № 2. – С. 13–17.
199. Цефтриаксон у лікуванні хворих на серорезистентний сифіліс / Захаров В. К., Федотов В. П., Дюдюн А. Д., Захаров С. В. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2003. — № 3 – С. 83–84.
200. Циклоферон и другие иммуностимулирующие средства в терапии больных вирусной, сифилитической и урогенитальной инфекцией: метод. указания / Н. И. Юцишин, В. И. Мамчур, В. К. Захаров [и др.]; под ред. В. П. Федотова. – Днепропетровск, 1999. – 36 с.
201. Цой И. Г. Иммуностимулирующее действие лактобактерий на цитотоксичность естественных киллеров и продукцию интерферона / И. Г. Цой // Микробиология. – 1994. — № 6. – С. 112–113.
202. Чеботарев В. В. Фармакокинетические профили пенициллина в сыворотке крови при лечении больных сифилисом различными препаратами пенициллинового ряда. / В. В.Чеботарев, О. П. Иванова, Н. В.

- Чеботарева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. — № 3. – С.58–62.
203. Чеботарев В. В. О биоэквивалентности ретарпена и экстенциллина / В. В. Чеботарев, О. В. Гаевская, Н. В. Чеботарев // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. — № 2. – С. 55–57.
204. Чередеев А. Н. Интерпретация лабораторных показателей при оценке иммунного статуса человека / А. Н. Чередеев, Л. В. Ковальчук // Лабораторное дело. — 1991. — № 2. — С. 6–14.
205. Чернобровый В. Н. Применение препарата «Энтеросгель» для лечения дисбактериоза кишечника / В. Н. Чернобровый, И. Г. Палий // Журнал практичного лікаря. – 2003. – № 4. – С. 49 – 50.
206. Чернобровый В. М. Дисбактеріоз кишечника: актуальні питання діагностики та фармакотерапії (лекція для лікарів загальної практики та сімейних лікарів) / В. М. Чернобровый. – Вінниця: Континент-Прим, 2000. – 20 с.
207. Шахтмейстер И. Я. Преимущества лечения больных ранними формами сифилиса увеличенными дозами ретарпена / И. Я. Шахтмейстер, С. Е. Симановский // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1999. — № 4. — С. 54–57.
208. Шевелева С. А. Пробиотики, пребиотики и пробиотические продукты. Современное состояние вопроса / С. А. Шевелева // Вопросы питания. – 1999 — № 2. – С. 32–39.
209. Шендеров Б. А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека / Б. А. Шендеров // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1998. — № 1. – С. 61–65.
210. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание / Б. А. Шендеров. — М., 2001. – Т. 3. – 288 с.

211. Шендеров Б. А. Значение колонизационной резистентности в патогенезе инфекционных заболеваний. Иммунология инфекционного процесса / Б. А. Шендеров; под ред. В. И. Покровского и др. – М., 1994. – 348 с.
212. Шинский Г. Э. Клинико-эпидемиологические особенности сифилиса у беременных / Г. Э. Шинский, Э. А. Коробейникова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1999. — № 4. – С. 24–26.
213. Ширинский В. С. Проблемы иммуностимулирующей терапии / В. С. Ширинский, Е. А. Жук // Иммунология. — 1991. — № 3. — С. 7–9.
214. Уровень иммунокомпетентных клеток у социально дезадаптированных больных сифилисом / Скрипкин Ю. К., Резайкина А. В., Бухова В. П., Усовецкий И. А. // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. — № 3. – С. 5–7.
215. Юлдашев К. И. Беременность и сифилис / К. И. Юлдашев, Б. А. Магруппов, З. А. Парпиев // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. — № 3. – С. 34–36.
216. Ющенко О. М. Ближайшие и отдаленные результаты лечения цефтриаксоном больных вторичным и скрытым ранним сифилисом / О. М. Ющенко, О. К. Лосева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. — № 6. – С. 55–59.
217. Яговдик Н. З. Венерические болезни: справочник / Н. З. Яговдик, А. Т. Сосновский, М. В. Качук. – Мн.: Беларуская навука, 1997. – 336 с.
218. Яковлев М. Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека / М. Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, № 4. – С. 98—109.
219. Яременко К. В. Адаптогены как средства профилактической защиты / К. В. Яременко. — Томск, 1990. - 247 с.
220. Яровая Г. А. Патогенетическая роль гранулоцитарной и панкреатической эластазы и клинико-диагностическое значение их

- определения / Г. А. Яровая, Е. А. Нешкова, Т. Б. Блохина // Проблемы медицинской энзимологии: всерос. конф.: труды. - М., 2002. - С. 241—242.
221. Яровая Г. А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор) / Г. А. Яровая // Вопросы медицинской химии. - 2001. - Т.47, № 1. — С.20—42.
222. Barkardt H. The serine proteinase inhibitor antileuko-proteinase specifically accumulates in normal fut not in arthritic cartilage / Barkhardt H., Meyer P., Buchner E. // J. Rheumatol, — 1997. - № 6. - P. 1145—1154.
223. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases // Morbidity and Mortality Weekly Report — 1998. — Vol. 47 (RR1). — P. 1—116
224. Comparison of early and late latent syphilis – Colorado, 1991 // Morbidity and Mortality Weekly Report – 1998. — Vol. 42, № 8. – P. 155—157.
225. Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochaete / C. M. Fraser, S. G. Norris, G. M. Weinstock [et al.] // Science 1998. — P. 375—81.
226. Dunlop T. M. S. Survival of treponemes after treatment, comments, clinical conclusions and recommendations / T. M. S. Dunlop // Jornal Genitourin Medicine. — 1985. — № 31 — P. 293-301.
227. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders. Diagnosis, pathophysiology, treatment / D. A. Drossman. – Boston; – N. Y.; Toronto; L., 1994. – 370 p.
228. Eqquestone S. I., Serological diagnosis of syphilis / S. I. Eqquestone, A. G. L. Turner // Common Dis Public Health - 2000. — № 28. — P. 158—62.
229. Gibson G.R. Dietry modulation of the bruman colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics / G. R. Gibson, M. B. Roberfroid // The American jornal of clinical nutrition. – 1995. — Vol. 125. – P. 1401—1412.

230. Gitstlandt. An epidemiological of the natural course of the syphilitic infection based upon a restudy of the Boeck-Bruusgaard material // *Acta Dermato-Venereologica* – 1995. — Vol. 35 (suppl) – P. 3—4.
231. Idsoe O. Penicillin in the treatment of syphilis. The experience of three decades / O. Idsoe, T. Guthe, R. R. Willcox // *Bulletin of the World Health Organization*. — 1972. — P. 60—68.
232. Increased *Trypanosoma cruzi* invasion and heart / M. C. Waghabi, C. M. Coutinho, M. N. Soeiro [et al]. // *Infection and immunity*. – 2002. – Vol. 70. – P. 5115—5123.
233. Larsen S. A. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis / S. A. Larsen, B. M. Seiner, A. N. Rudolph // *Clinical Microbiology Reviews*. – 1995. — № 6. — 241 p.
234. Nandwani R. Are sure it's syphilis? A review of false positive serology / R. Nandwani, D. T. P. Evans // *International Journal of STD and AIDS*. – 1995. — № 6. — 241 p.
235. O'Sullivan Bifidobacterium of intestinal microflora for effective probiotic bacteria / D. J. O'Sullivan, I. Peiffer, S. Hudault // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. — 2001. — Vol.49. — P. 1751–1760.
236. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic – pituitary – adrenal system for stress response in mice / N. Sudo, Y. Chida, Y. Aiba, J. Sonoda [et al.] // *Journal Physiology*. – 2004. — Vol. 558, № 1. – P. 263—275.
237. Roberfroid M. B. Prebiotics and synbiotics: concepts and nutritional properties / M. B. Roberfroid // *The British journal of nutrition*. — 1998. — № 4. – P. 5197—5205.
238. Rolfs A. Treatment of syphilis / A. Rolfs // *Chicago Journals Clinical Infectious Diseases*. — 1995. — 20 (suppl). — P. 23—38
239. Sartor R. V. Intestinal microflora in human and experimental inflammatory bowel diasis / R. V. Sartor // *Current Opinion in Gastroenteroloji*. — 2001. Vol. 17, № 4. — P. 324–330.

240. Sexually transmitted infections management guidelines // The United Nations Joint Programme on HIV/AIDS. — 1999. — № 4. — 51 p.
241. Shanahan F. Probiotics: A perspective on problems and pit-falls / F. Shanahan // *Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement.* — 2003. — Vol. 38. — P. 24—36.
242. Shell M. A. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* reflect its adaptation to the human intestinal tract / M. A. Shell, M. Karmirantzou, B. Snel // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.* — 2002. — Vol. 99. — P. 14422–14427.
243. Van Voorst Vader P. S. Syphilis management and treatment / P. S. Van Voorst Vader // *Dermatol. Clin.* — 1998. — Vol. 16. — P. 699—711.
244. Van der Valk P. Leukocyte functions / P. Van der Valk, C. J. Herman // *Laboratory Investigation.* — 1987. — Vol. 56. — P. 127–137.
245. Vanaman T.C. Proteases in cellular regulation, minireview series / T. S. Vanaman, R. A. Bradshaw // *Journal of Biological Chemistry.* — 1999. — Vol. 274, №29. — P. 247—250.
246. Werner G. H. Immunostimulating agents: what next? A review of their present and potential medical applications / G. H. Werner, S. N. Lehrman, S. L. Katz // *European journal of immunology.* — 1996. — Vol. 242. — P. 1–19.
247. World Health Organization. Sexually Transmitted Infections Management Guidelines. — Geneva // *Bulletin of the World Health Organization.* — 1999. — P. 16—18.
248. World Health Organization. Sexually Transmitted Infections Management Guidelines. — Geneva // *Bulletin of the World Health Organization.* — 2000. — P. 17—19.
249. World Health Organization. Sexually Transmitted Infections Management Guidelines. — Geneva // *Bulletin of the World Health Organization.* — 2001. — P. 19—21.

250. World Health Organization. Sexually Transmitted Infections Management Guidelines. — Geneva // Bulletin of the World Health Organization. — 2002. — P. 18—20.