

Оцінка ефективності лікування цефтріаксоном хворих на серорезистентний сифіліс

Захаров С. В.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕФТРИАКСОНОМ БОЛЬНЫХ СЕРО- РЕЗИСТЕНТНЫМ СИФИЛИСОМ

Захаров С. В.

Проведено лечение цефтриаксоном 28 больных серорезистентным сифилисом. Препарат вводили по 2,0 г один раз в сутки в течение 15 дней (два курса). Курсовая доза 60,0г. У больных до и после лечения исследовали: КСР, РИФ, РИТ, содержание НК-клеток, – и определяли наличие антитрепонемных IgM. Клинико-серологическое наблюдение за больными с серорезистентностью после лечения свидетельствует о высокой эффективности цефтриаксона.

PERFORMANCE EVALUATION OF TREAT- ING PATIENTS WITH SEROREFRACTORY SYPHILIS BY CEFTRIAXONE

Zakharov S. V.

The treatment of 28 patients with serorefractory syphilis by ceftriaxone has been carried out. The medication has been prescribed once a day in dose 2,0 gr. daily during 15 days, course dose is 60,0 gr. CSR, RIF, RIT, the NK-cells content have been examined in the patients before and after the treatment and the availability of antitreponemal IgM has been defined. The clinical-and-serological supervision of the patients with serorefractory syphilis after the treatment has attested high clinical efficacy of ceftriaxone.

Однією з найбільш складних проблем у сифілідології є серологічна резистентність, яка є важливою не тільки медико-біологічною, а і соціальною проблемою [5, 10].

Під терміном серологічна резистентність треба розуміти такий стан, коли після повноцінного лікування хворих на ранні форми сифілісу зберігається стійкий позитивний комплекс серологічних реакцій на протязі 18 місяців після лікування.

У визначенні терміну *серологічна резистентність* є ще одне важливе питання. Більшість науковців пропонує враховувати сифіліс, як серорезистентний, на підставі стійко позитивного комплексу серологічних реакцій, без тенденції до зниження титру реактивів.

За нашими даними, у 0,5-1,5 % хворих після повноцінного лікування водорозчинним пеніциліном, навіть через 3-5 років залишається позитивною реакція мікропреципітації, а при застосуванні бацилінів і бензатин-бензилпеніциліну відсоток позитивної РМП підвищується. Якою у таких випадках повинна бути тактика лікаря? На жаль, чіткої відповіді на це питання поки що не має. Найчастіше таке становище виникає у хворих, добре лікованих з приводу пізніх рецидивів вторинного сифілісу та у хворих на ранній прихований сифіліс при тривалості інфікування понад 1 рік.

Відносно походження серологічної резистентності серед науковців немає одностайної думки. Обговорюється дві гіпотези.

1. Серологічна резистентність обумовлена персистенцією в організмі збудника сифілісу, і в цих випадках імунною системою виробляються специфічні антитіла.

2. Серологічна резистентність пов'язана з порушеннями імунітету і синтезом антиідіотипічних аутоантитіл.

Встановлення дійсної причини серологічної резистентності має, перш за все, велике практичне значення.

Ми звертаємо увагу ще на один аспект цієї важливої проблеми. Добре відомо, що найчастіше серологічна резистентність виникає у хворих, лікованих з приводу вторинного рецидивного і раннього сифілісу, який на цей час сягає майже 70 % у загальній структурі захворюваності на сифіліс. Термін інфікування у цих хворих сягає до двох років, і цілком можливо, що у деякого відсотка хворих спостерігається суперінфекція. У зв'язку з цим, виникає питання про достатність лікування. На нашу думку, це питання також потребує нагального розв'язання – якщо не у теоретичному, то хоча б у практичному аспекті. Практичному лікарю досить часто просто немож-

ливо розрізнити такі поняття, як абсолютна, відносна та псевдо резистентність, і, на нашу думку, це більш теоретичне питання, ніж практичне.

Ми приєднуємося до точки зору І. І. Маврова, який після дискусії на засіданні Республіканської проблемної комісії «Дерматологія і венерологія» (15 листопада 2002 р., м. Харків) запропонував проводити «енергійне» протисифілітичне лікування хворим на серологічну резистентність, бо, на думку провідних вчених, вона пов'язана з персистенцією збудника сифілісу у організмі хворого. Саме «розумний консерватизм» у цьому питанні є найбільш раціональним.

За даними літератури, серологічна резистентність реєструється у 2-5 % випадків. Однак проведене додаткове лікування не гарантує повної ліквідації стану серологічної резистентності; позитивних результатів можливо досягти тільки у 23-33 % хворих. Як у першому випадку (основний курс лікування), так і в другому (додаткове лікування) терапія, згідно з існуючим положенням, проводиться препаратами пеніциліну; але для науковця це не повинно бути думою [2, 9, 12, 13].

На цей час є значні позитивні результати застосування цефтріаксону при лікуванні сифілісу, у тому числі – і серорезистентного [1, 3-8, 11, 14].

Мета роботи – вивчення ефективності цефтріаксону при лікуванні серологічної резистентності.

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням знаходилось 28 хворих на серорезистентний сифіліс, з них жінок – 20 (71 %), чоловіків – 8 (29 %). Переважна більшість хворих (92,3 %) була у віці від 20 до 40 років. У 59 % хворих установлені хронічні соматичні захворювання. За принципом випадковості було відібрано по 14 хворих з первинним діагнозом сифіліс вторинний рецидивний і ранній прихований. Усі хворі обстежені за допомогою загальноприйнятих лабораторних тестів; окрім цього досліджувались КСР, РІФ, РІТ. Також вивчались до і після лікування:

- вміст у крові натуральних кілерів (CD16+, CD56+), який визначали за допомогою моноклональних антитіл (виробник – фірма “Orto Diagnostic Systems Inc”, США);

- протитрепонемні антитіла, які визначали за допомогою діагностичної системи “Pathozyme syphilis M” фірми “Omega Diagnostics Limited” (Великобританія).

Методика лікування: цефтріаксон призначали по 2,0 г один раз на добу на протязі 15 днів, два курси.

Строки спостереження за хворими після лікування були від 6 до 24 місяців. Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного пакета “Microsoft Excel” з наступним визначенням критерію Стьюденту. Результати обчислювань вважали достовірними при $p < 0,05$.

Попереднє лікування хворих проводилось відповідно до «Інструкції по лікуванню сифілісу МОЗ України» (1995 та 2004 рр.), згідно з установленим діагнозом. Найбільш часто застосовувався бензатинбензилпеніцилін (Ретарпен) – 44,3 %, а також Екстенцилін – 33,4 %, Біцилін-5 – 14,5 %; значно рідше – бензилпеніциліна натрієва сіль – 7,8 %.

При вивченні динаміки серологічних реакцій після попереднього лікування були отримані такі результати:

- при вторинному рецидивному сифілісі – РЗК з трепонемним антигеном залишалась позитивною 4+; з кардіоліпіновим антигеном – у 56 % хворих не відмічалось позитивної динаміки, а у 44 % хворих було тільки зниження титру реактивів, але повної негативації не відбулося; позитивні зрушення РІФ-абс спостерігалися у двох хворих (з 4+ до 2+);

- при ранньому прихованому сифілісі – позитивних зрушень РЗК з трепонемним антигеном не спостерігалось, у всіх хворих вона була різко позитивною (4+); спостерігалось тільки зниження титру реактивів, зменшення позитивності РЗК з кардіоліпіновим антигеном мало місце у трьох хворих; позитивних зрушень у динаміці РІФ-абс не спостерігалось у жодного хворого.

Після лікування цефтріаксоном проводився клініко-серологічний контроль через 6, 9, 12, 18 та 24 місяці. Як видно з табл. 1, повна негативація РЗК відбулася у 15 (50,3 %) хворих. Позитивні зрушення у динаміці результатів РЗК з кардіоліпіновим антигеном (повна негативація та зниження позитивності) спостерігались у 88,8 % хворих, а з трепонемним антигеном – у 80,4 % хворих.

У хворих з серологічною резистентністю вміст натуральних кілерів (CD16+, CD56+) у крові до лікування цефтріаксоном був статично достовірно ($p < 0,05$) зниженим:

- CD56+ – $0,14 \pm 0,01$;

- CD16+ – $0,12 \pm 0,01$,

у порівнянні зі здоровими особами

Таблиця 1 - Ефективність лікування цефтріаксоном хворих з серологічною резистентністю

Реакція зв'язування комплементу	Без позитивної динаміки	Зниження позитивності	Повна негативація
	Кількість (%) хворих		
З трепонемним антигеном	4 (19,6 %)	9 (30,1 %)	15 (50,3 %)
З кардіоліпіновим антигеном	2 (11,2 %)	11 (38,5 %)	15 (50,3 %)

- CD56+ – 0,33 ± 0,01;
- CD16+ – 0,29 ± 0,01;

це свідчить про значні порушення у системі неспецифічних факторів захисту організму. При цьому зниження вмісту натуральних кілерів було найбільш суттєвим у хворих з серологічною резистентністю, яка виникла після лікування раннього прихованого сифілісу.

Вміст NK-клітин у крові хворих з серологічною резистентністю після лікування цефтріаксоном статично достовірно нормалізувався тільки у 27,3 % хворих, а у 72,7 % кількість NK-клітин підвищувалась, але це підвищення не

досягло показників у здорових осіб ($p < 0,05$). Це, на нашу думку, можна пояснити значною тривалістю інфекційного процесу і (або) наявністю супутніх захворювань.

Дослідження антитрепонемних IgM були приведені у 28 хворих з серологічною резистентністю до початку лікування цефтріаксоном. У 10 хворих встановлено позитивні результати ІФА, а у двох хворих – сумнівні. Через 6 місяців після лікування результати визначення протитрепонемних IgM у всіх 12 хворих були негативними, що свідчить про високу ефективність цефтріаксону.

Висновки

1. У хворих на серорезистентний сифіліс встановлено зменшення кількості NK-клітин, що свідчить про суттєві порушення у системі неспецифічних факторів захисту організму. Після лікування цефтріаксоном відмічаються позитивні зрушення кількості натуральних кілерів.

2. Наявність у хворих на серорезистентний сифіліс протитрепонемних IgM свідчить про персистенцію збудника сифілісу в організмі і є підставою для призначення лікування. Нега-

тивні результати визначення протитрепонемних IgM після лікування цефтріаксоном свідчать про його ефективність.

3. Підсумки клініко-серологічного спостереження 28 хворих на серорезистентний сифіліс свідчать про те, що цефтріаксон при його призначенні по 2,0 г один раз на добу є досить ефективним препаратом у лікуванні серологічної резистентності.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем* / Под ред. К. Рэдклиф, П. Редклиф. – М. : Мед. лит., 2006. – 272 с.
2. *Завьялов А. И.* Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения больных ранними формами сифилиса пенициллином и его дюрантными формами / А. И. Завьялов, А. Л. Бакулев // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2000. – № 6. – С. 52-54.
3. *Лосева О.* Современные подходы к лечению сифилиса / О. Лосева // Врач. – 2006. – № 2. – С. 19-22.
4. *Лосева О. К.* Выбор методик лечения для больных различными формами сифилиса / О. К. Лосева, Н. В. Китаева // ИППП. – 2003. – № 3. – С. 39-42.
5. *Мавров Г. И.* Проблемы современной сифидологии / Г. И. Мавров // Дерматология та венерология. – 2006. – № 2. – С. 9-22.
6. *Обзор и сравнительная характеристика современных методов эффективного лечения сифилиса в Европе* / Р. Паркер, А. Рентон, А. Меюс [и др.] // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2004. – № 2. – С. 5-20.
7. *Особенности иммунных реакций у больных сифилисом с серорезистентностью при терапии цефтриаксоном и гепоном* / Ю. Н. Перламутрова, П. Г. Богуш, М. В. Мезенцев [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – № 1. – С. 71-74.
8. *Результаты сравнительного анализа эффективности лечения сифилиса при различных терапевтических режимах* / М. Д. Мастбаум, Т. А. Комарова, О. Р. Галай и др. // ИППП. – 2003. – № 1. – С. 32-33.
9. *Руководство по лечению заболеваний, передаваемых половым путем* / Под ред. С. Б. Такера. – М. : Изд-во «Венера-пресс», 1998 – 135 с.
10. *Степаненко В. И.* Эпизоды исторической хроники научного изучения сифилиса. Современное состояние проблемы сифилиса и перспективные пути ее решения / В. И. Степаненко, Р. Л. Степаненко // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2005. – № 3. – С. 168-177.
11. *Ющенко О. М.* Ближайшие и отдаленные результаты лечения цефтриаксоном больных вторичным и ранним скрытым сифилисом / О. М. Ющенко, И. А. Кабанова // Тезисы научных работ I Российского конгресса дерматовенерологов. – Т. 2. – М., 2003. – С. 77.
12. *Goh B.* European guideline for the management of syphilis / B. Goh, P. C. Van Voorst Vader // International Journal of STD & AIDS. – 2001. – Vol. 12, No. 3. – P. 14-26.
13. *Macrolide Resistance in Treponema pallidum in the United States and Ireland* / S. Lukehart, C. Godornes, B. J. Molini et al. // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 154-158.
14. *Shann S.* Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone / S. Shann, J. Wilson // Sex. Transm. Infect. – 2003. – Vol. 79, No 5. – P. 415-416.