

616.972(043.3.)
М24

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК: 616.972—085.384—059

МАНУИЛОВА
Людмила Андреевна

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ
НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
БОЛЬНЫХ РАННИМИ СТАДИЯМИ СИФИЛИСА
С УЧЕТОМ ИХ ИМУННОГО СТАТУСА**

(14.00.11 — КОЖНЫЕ И ВЕНЕРИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ)

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 1987

Работа выполнена на кафедре кожных и венерических болезней на базе Запорожского областного кожно-венерологического диспансера Министерства здравоохранения УССР.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор В. П. Логунов.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук Н. М. Мазина, кандидат медицинских наук, доцент Б. И. Зудин.

Ведущая организация: Краснознаменная Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова.

Защита состоится «3» февраля 1988 г. на заседании специализированного совета (Д.074.10.01) Центрального кожно-венерологического института Министерства здравоохранения СССР (107076, Москва, ул. Короленко, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦКВИ МЗ СССР.

Автореферат разослан «24» декабря 1988 г.

Ученый секретарь
специализированного совета,
кандидат медицинских наук

Н. К. ИВАНОВА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Разработка новых и совершенствованные имеющихся методов лечения с использованием как этиотропных, так и патогенетических препаратов представляет собой одну из актуальных проблем современной сифилидологии (Скрипки Ю. К. с соавт., 1982; Васильев Т. В. с соавт., 1982, 1983; Романенко Г. Ф. с соавт., 1983 и др.).

Несмотря на высокую эффективность существующих методов лечения больных сифилисом, у части пациентов возникают серологическая резистентность, серорецидивы (Бухарович Н. М., 1971; Миллих М. В., 1981; Ильин И. И. с соавт., 1984; Franceshini P., 1982; Finnsaaga N. J., 1982 и др.). По мнению Овчинникова Н. М. с соавт., 1975, 1981; Борисенко К. К. с соавт., 1985; Карагезяна М. А., Цераиди Н. Ф., 1985; Mezzudra G. с соавт., 1969; Sandhofir M., 1976; From E. с соавт., 1976; Leon M., 1978, и др. исследователей, неудачи в лечении могут являться следствием иммунных нарушений у пациентов. Установлено, что сифилитическая инфекция вызывает развитие вторичной иммунной недостаточности, способствующей персистенции возбудителя в организме. По данным Петрова Р. В. с соавт., 1978; Борисенко К. К. с соавт., 1985; Басинской М. В., 1985, и других, иммунодепрессивным действием на организм обладает также пенициллин при длительном его применении в этиотропной терапии сифилиса.

До настоящего времени остается ряд невыясненных вопросов в механизме развития иммуносупрессии при сифилисе, подлежат изучению клеточное и гуморальное звенья иммунитета, состояние неспецифических факторов защиты, зависимость показателей иммунного статуса от клинических проявлений, длительности и тяжести течения сифилитической инфекции.

В работах отечественных сифилидологов имеются данные о целесообразности применения, наряду с этиотропными средствами, неспецифических иммуностимулирующих препаратов — левамизола (декарниса), метилурацила, спленина, пирогенала, препаратов кобальта (Реджебова Н. К., 1978; Альмухаметов С. Х., 1981; Васильев Т. В. с соавт., 1982; Мавров И. И. с соавт., 1982; Главни-

ская Т. А. с соавт., 1983; Чистякова А. М., Шогенова Л. Б., 1985 и др.). Отсутствие четких показаний к применению, возможность развития побочных явлений при их назначении, ограниченный выбор иммуномодулирующих средств, свидетельствуют о необходимости дальнейшего поиска новых методов дифференцированной коррекционной терапии больных сифилисом.

Цель и задачи исследования. Целью настоящего исследования является разработка дифференцированного патогенетически обоснованного метода лечения больных ранними стадиями сифилиса с учетом иммунного статуса.

Для реализации поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Изучить у больных ранними стадиями сифилиса в динамике состояние Т-, В-звеньев иммунитета, активность неспецифических факторов защиты; их взаимосвязь с результатами серологических реакций на сифилис в процессе комплексной терапии.

2. Разработать методику и показания к комплексной, дифференцированной терапии больных сифилисом с учетом иммунного статуса, клинических проявлений, длительности, тяжести течения процесса, сопутствующей патологии; провести сравнительную оценку эффективности различных методов лечения больных ранними стадиями сифилиса.

Научная новизна и практическая ценность. С помощью современных иммунологических методов исследования проведено комплексное изучение в динамике состояния неспецифических факторов защиты, Т- и В-звеньев иммунитета в зависимости от особенностей клинических проявлений, длительности и тяжести течения ранних стадий сифилиса.

Впервые больные ранними стадиями сифилиса объединены в клинико-иммунологические группы в зависимости от клинических особенностей заболевания и состояния иммунной системы организма для назначения им дифференцированной патогенетической неспецифической терапии.

Практическое значение. Разработан дифференцированный подход к назначению и внедрен в практику метод комплексного лечения больных ранними стадиями сифилиса с применением неспецифической терапии гемодезом, нуклеинатом натрия, вакциной БЦЖ. Применение этого метода способствовало нормализации показателей состояния иммунной системы, сокращало сроки регресса клинических проявлений сифилиса, негативации серологических реакций и длительность терапии, что позволило получить экономический эффект 14986 рублей при лечении 50 больных ранними стадиями сифилиса в год.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на двух заседаниях Запорожского областного

научно-практического общества дермато-венерологов (1984 и 1985 гг.), конференции молодых ученых Запорожского медицинского института и института усовершенствования врачей (1985), Пленуме научного совета по дерматологии и венерологии Академии медицинских наук СССР совместно с республиканской конференцией дермато-венерологов Литовской ССР (г. Каунас, 22—23 мая 1986 г.), VIII Всесоюзном съезде дермато-венерологов (г. Ставрополь, 11—13 сентября 1985 г.), IV конгрессе болгарских дерматологов с международным участием (г. Варна, 2—5 октября 1986 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, методические рекомендации «Использование иммунокоррекции в комплексной терапии больных дерматозами, рубромикозом и сифилисом» (Запорожье, 1985 г.), информационное письмо «Методика комплексной патогенетически обоснованной корригирующей терапии больных заразными формами сифилиса» (Киев, 1985, выпуск 4). Материалы диссертации изложены в двух заключительных отчетах научно-исследовательской работы кафедры кожных и венерических болезней Запорожского медицинского института с ХНИИДиВ (1981—1985 гг.) и ЦКВИ (1984—1986 гг.).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, описания методик работы, 5 глав собственных исследований, включающих обзор литературы, заключения, выводов, указателя литературы. Она изложена на 138 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 таблицами, 5 выписками из историй болезни. Библиография составлена из 190 отечественных и 84 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований. Клинико-лабораторному обследованию подвергнуто 167 больных (33 — первичным серопозитивным, 34 — вторичным свежим, 80 — вторичным рецидивным и 20 — скрытым ранним) сифилисом в возрасте 20—60 лет; женщин 127 (76%), мужчин 40 (24%). Наибольшая заболеваемость зарегистрирована в возрасте 20—40 лет (78,4%).

В соответствии с поставленными задачами у больных сифилисом в динамике проводили комплексное клинико-лабораторное исследование: анализы крови и мочи, кал на гельминты, белковые фракции крови, печеночные пробы, нативные препараты на бледную трепонему, КСР, РИБТ, РИФ, анализ спинномозговой жидкости (цитоз, белок, глобулиновые реакции, КСР, РИБТ, РИФ). Одновременно изучены фагоцитарная активность лейкоцитов (ФАЛ) по отношению к стафилококковому штамму, титр компонента по 100% гемолизу (Л. С. Резникова, 1967), определяли

число E- и EAC розеткообразующих клеток (E-РОК и EAC-РОК) по M. Jondall и N. Mendes, количество плазматических клеток в лейкоцентрате по Н. Ф. Фокиной, уровень иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови по G. Mancini. Исследованы реакции бластной трансформации лимфоцитов по Н. Р. Лингу (РБТЛ) и торможения миграции лейкоцитов по M. George и J. Vaughan (РТМЛ) с трепонемным и кардиолипновым антигенами, кожная аппликационная проба с 2—4-динитрохлорбензолом (ДНХБ) и внутрикожная с туберкулином (реакция Манту).

Клинико-иммунологическое исследование с использованием всех вышеуказанных тестов проведено до и после терапии у 120 пациентов (27 — первичным, 24 — вторичным свежим, 61 — вторичным рецидивным и 8 — скрытым ранним сифилисом).

Терапия больных проводилась по схемам лечения сифилиса, утвержденным МЗ СССР в 1981 г. повышенными разовыми и курсовыми дозами пенициллина — 51 000 000 ЕД при первичном и вторичном свежем и 102 000 000 ЕД при рецидивном и скрытом раннем сифилисе (модификация ХНИИДиВ), а также непрерывным пенициллин-бициллин-висмутовым курсом по схемам 1976 г. Одновременно с этиотропными средствами 45 больным сифилисом основной группы, с учетом выявленных нарушений в различных звеньях иммунитета, назначали перед инъекциями пенициллина ежедневно гемодез по 400,0 внутривенно, № 2—3, нуклеонат натрия внутрь по 0,1 3 раза в сутки на протяжении всего курса лечения (16—32 дня), вакцину БЦЖ 0,1 см³ на 5—6 день приема пенициллина, а также инъекции алоэ по 2,0 внутримышечно и внутрь комплекса витаминов в общепринятых дозах. 40 пациентам первой группы сравнения в качестве иммунокоррекции рекомендовали метилурацил внутрь по 0,5 4 раза в сутки в течение трех недель, а 35 больным второй группы сравнения — пирогенал, алоэ, витамины в общепринятых дозах и 4—5 внутривенных вливаний гидролизина по 500,0 мл.

Результаты обследования. Из 167 обследованных больных 15,5% страдали заболеваниями ЛОР-органов и зубов, 9,6% — трихомонозом или гонореей, 6,6% — воспалительными заболеваниями женской половой сферы, 27,6% пациентов злоупотребляли алкоголем. Инкубационный период по данным анамнеза составил в среднем $26,9 \pm 2,4$ дня. В клинической картине первичного сифилиса преобладали множественные язвенные сифиломы с преимущественной локализацией на половых органах. У 26,4% пациентов вторичным свежим сифилисом наблюдались папулезные высыпания на ладонях и подошвах. У больных вторичным рецидивным сифилисом преобладали папулезные высыпания, нередко с эрозивной поверхностью при локализации на половых органах. У 15% обследованных зарегистрированы широкие кондиломы и алоpecia,

у 8,6% — лейкодерма. 4% пациентов страдали злокачественным сифилисом, заключающемся в появлении гангренозных шанкров, папуло-некротических и рупиондных элементов сыпи. У 7,2% больных отмечена недостаточная пролиферативная реакция со стороны лимфатических узлов.

В общем анализе крови у 54,8% больных наблюдалась ускоренная СОЭ, у 9% — повышение количества моноцитов, у 4% — эозинофилия, у 3% — лейкоцитоз.

Реакция Вассермана была положительной у всех исследованных, но при этом низкие титры антител зарегистрированы у больных первичным, 30% вторичным рецидивным и 30% скрытым ранним сифилисом. Осадочные реакции Кана и Закса-Витебского были отрицательными у 17,2% пациентов. РИФ-абс и РИФ-200 оказались положительными у всех, а РИБТ — у 92,8% обследованных.

Патология в спинномозговой жидкости зарегистрирована у 43,3% больных. Частота ее закономерно увеличивалась по мере прогрессирования сифилиса и достигала наибольшей интенсивности при рецидивном (47,5%) и скрытом раннем (45%). Следует отметить, что выраженность патологических изменений ликвора зависела от особенностей клинических проявлений сифилиса и общего состояния организма пациентов. Так, у 80% больных, ослабленных хронической алкогольной интоксикацией и наркоманией отмечена комбинированная патология ликвора (белково-клеточная диссоциация, положительные реакции Вассермана, РИБТ и РИФ) с высыпанием широких кондилом, лейкодермы, алопеции, пустулезных элементов.

У обследованных нами больных ранними формами сифилиса отмечалась диспротеинемия, выражающаяся в снижении общего белка и альбуминов и повышении количества всех фракций глобулинов, снижение уровня церулоплазмينا, изменение тимоловой, сулемовой проб, ленты Вельтмана.

ФАЛ, изученная у 167 пациентов, была статистически значительно сниженной ($62,2 \pm 2,2$) по сравнению со здоровыми людьми контрольной группы ($86,07 \pm 1,8$). Титр комплемента оказался сниженным у 77% обследованных больных. Степень выраженности изменений ФАЛ и титра комплемента зависела от клинических особенностей, длительности и тяжести течения сифилиса, а также от наличия сопутствующих заболеваний и вредных привычек. Так, у больных гигантскими и осложненными множественными шанкрами фагоцитарное число (ФЧ) снижалось до 3,0, фагоцитарный индекс (ФИ) до 186—178, ФАЛ до 52—54%. У больных с пустулезными элементами, широкими кондиломами, алопецией, лейкодермой при длительности инфекции более 6 месяцев ФЧ было в пределах 2,9—3,5, ФИ — 167—175, ФАЛ — 44—49%,

титр комплемента был снижен у 91% этих пациентов. Низкая поглотительная способность лейкоцитов и комплементарная активность отмечена у 89% больных, страдающих алкоголизмом и наркоманией, а также имеющих сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек и придатков матки. ФАЛ у них снижалась до 49—56%, ФЧ — 3—3,5, ФИ — 138—175, титр комплемента был $<0,07$. Отмечена прямая корреляция показателей ФАЛ и титра комплемента у 73% больных, что подтверждает однонаправленность выявляемых с их помощью данных о состоянии резервных возможностей организма в условиях сифилитической инфекции и свидетельствует о снижении активности неспецифических факторов защиты. Снижение ФАЛ и титра комплемента, на наш взгляд, подчеркивают важную роль угнетения неспецифической защиты организма как в возникновении болезни, так и в ее течении.

Замедленная кожная аппликационная проба на ДНХБ оказалась положительной у 90% здоровых лиц контрольной группы и лишь у 11% обследованных больных сифилисом. Частота и выраженность реакции на ДНХБ зависела от длительности и клинических особенностей инфекции. Так, отрицательные ответы кожи на ДНХБ зарегистрированы у 64 из 80 обследованных рецидивных и только у 7 из 28 пациентов первичным сифилисом. Это свидетельствует, очевидно, о том, что длительное воздействие продуктов жизнедеятельности бледной трепонемы угнетает клеточные иммунологические реакции и снижает возможность их первичного адекватного ответа. Заслуживает внимания отсутствие реакции кожи на аппликации универсального аллергена у больных с пустулезными элементами, широкими кондиломами, алопецией, лейкодермой, а также с патологией в ликворе. Нами отмечен параллелизм интенсивности кожной пробы с ДНХБ и реакции Манту с туберкулином, которая оказалась отрицательной у 89,5% больных сифилисом, особенно при вторичном рецидивном и скрытом раннем сифилисе. Это свидетельствует об однонаправленности выявленных сдвигов неспецифического клеточного иммунного ответа и о возможности использования любого из этих тестов врачами практического здравоохранения.

Количество Е-РОК было статистически достоверно сниженным у больных сифилисом ($1,225 \pm 0,109$) по сравнению со здоровыми людьми ($1,808 \pm 0,054$). Выраженное уменьшение числа Е-РОК наблюдалось на начальных этапах развития инфекции — при первичном ($1,177 \pm 0,112$) и вторичном свежем ($1,209 \pm 0,113$) сифилисе. Число их увеличивалось по мере удлинения сроков от момента инфицирования. Так, у больных вторичным рецидивным и скрытым ранним сифилисом с длительностью инфекционного процесса более 6 месяцев содержание Е-РОК было максимальным и коле-

балось в пределах 56—61%, (1,301—1,564 — в абсолютных числах).

Особенно показательно снижалось количество Е-РОК у 84 больных с диссеминированными сифлидами на коже и слизистых ($47,9 \pm 4,3\%$ и $1,161 \pm 0,103$). В то же время у 56 пациентов с моносимптомными проявлениями содержания Е-РОК было в пределах $59,7 \pm 1,9\%$ и $1,588 \pm 0,101$, а у 7 больных даже выше, чем у лиц контрольной группы. У больных с очагами хронической инфекции в печени, почках, придатках матки и у лиц, ослабленных алкогольной интоксикацией, определено наименьшее (18—26%) содержание Т-лимфоцитов. У 76 пациентов отмечено сочетание низких показателей Е-РОК с невысоким (1:5—1:40) титром антител в реакции Вассермана, что, на наш взгляд, свидетельствует о вторичном снижении активности В-лимфоцитов.

Низкое бластообразование (менее 1,4% бласт-клеток) на ФГА зарегистрировано у больных первичным сифилисом. При вторичном свежем и рецидивном сифилисе РБТЛ на ФГА была более выраженной. Наибольшая трансформирующая активность лейкоцитов (55—80%) оказалась у больных с обильной розеолезно-папулезной сыпью, а самая низкая (3—18%) — при моносимптомных проявлениях, а также у лиц, ослабленных сопутствующей хронической инфекцией или алкоголизмом. При стимуляции специфическими антигенами лишь у 30 исследованных получены положительные ответы РБТЛ. Средние показатели бластообразования у обследованных больных были низкими. Мы предполагаем, что такая недостаточная ответная реакция лимфоцитов, является следствием значительной напряженности специфического иммунитета, что ведет либо к истощению резервных возможностей клеток, либо к блокированию их рецепторов, в результате чего лимфоцит теряет способность трансформироваться в бласты. Нами выявлена прямая корреляционная связь интенсивности РБТЛ с замедленными кожными реакциями на ДНХБ и туберкулин, а также с количеством Е-РОК в крови, что свидетельствует о возможности участия в этих иммунологических реакциях одних и тех же клонов лимфоцитов.

РТМЛ, позволяющая судить о активности медиатора клеточного иммунитета, угнетающего миграцию лимфоцитов, оказалась сниженной с кардиолипиновым антигеном у 92,6%, с трепонемным — у 85,8% обследованных. Наиболее выраженное торможение миграции лейкоцитов зарегистрировано у больных с множественными и осложненными шанкрами, широкими кондиломами, алопецией и лейкодермой, у 50% больных с патологией в ликворе и 96% лиц, злоупотребляющих алкоголем. Индекс миграции у них колебался от $0,08 \pm 0,1$ до $0,21 \pm 0,2$ и сочетался с низким, устойчивым в процессе терапии титром антител в КСР. Стимуляция

миграции (ИМ — 1,1—1,4) отмечена у 9 пациентов молодого возраста с продолжительностью болезни до 5 месяцев и несложненным течением инфекции. Анализируя результаты изученных клеточных реакций у каждого конкретного больного, мы установили, что у 92 из 120 пациентов интенсивность всех клеточных тестов была однонаправленной. Низкое число Е-РОК у больных с высокой активностью процесса и неблагоприятным течением сифилиса сочеталось с отрицательными РБТЛ, РТМЛ, ответами кожи на ДНХБ и туберкулин, что может свидетельствовать о недостаточной сенсбилизации Т-лимфоцитов антигенами бледной трепонемы.

Среднее содержание ЕАС-РОК у больных сифилисом было сниженным ($0,261 \pm 0,021$) по сравнению со здоровыми людьми ($0,387 \pm 0,036$). ЕАС — розеткообразование снижалось по мере прогрессирования заболевания. Так, у больных рецидивным сифилисом со сроками заболевания 4—6 месяцев количество ЕАС-РОК составило $12,7 \pm 1,0\%$ ($0,290 \pm 0,031$ в абсолютных числах), а у пациентов с длительностью инфекции 6 и более месяцев — $2,4 \pm 1,3\%$ и $0,081 \pm 0,022$. Наименьшее содержание ЕАС-РОК отмечено нами у больных гигантскими и осложненными шанкрами, широкими кондиломами, алопецией, и у лиц, злоупотребляющих алкоголем ($1,8 \pm 0,2\%$ и $0,037 \pm 0,02$). Наоборот, высокий уровень ЕАС-РОК (16—41%) зарегистрирован у больных с единичными эрозивными шанкрами и обильными диссеминированными пятнистыми сифилидами. Представляет интерес, что у 80,5% обследованных при низком содержании ЕАС-РОК отмечался низкий (1:5—1:40) титр антител в КРС.

У 44% больных установлено увеличение плазматических клеток в периферической крови, особенно при вторичном сифилисе с обильной розеолезно-папулезной сыпью. У пациентов, ослабленных сопутствующими заболеваниями, алкоголиков и больных с асимптомным менингитом, наблюдалось низкое (0—5) число плазмочитов, что, возможно, связано со значительной напряженностью иммунитета и сильным антигенным раздражением малых лимфоцитов, в результате чего происходит снижение активности Т-клеток, нарушение взаимодействия с В-лимфоцитами и потеря способности последних трансформироваться в плазмочит.

При изучении уровня различных классов иммуноглобулинов у обследованных больных установлено увеличение количества JgM и JgG при незначительной гиперпродукции JgA. По мере прогрессирования болезни отмечалось снижение уровня JgM и JgA, а содержание JgG, наоборот, нарастало. Наиболее выраженное повышение количества JgG (14,0—45,0 г/л) установлено у больных вторичным свежим и рецидивным сифилисом с обильной розеолезно-папулезной сыпью, а снижение ($7,5 \pm 4,32$ г/л) — с моно-

симптомными проявлениями инфекции и у ослабленных хроническими инфекциями и алкогольной интоксикацией. Зарегистрирована прямая корреляционная связь между уровнем иммуноглобулинов и титром антител в КСР, что отмечали также Л. С. Резникова и соавт. (1974), Н. Н. Чумаков с соавт. (1976), Е. П. Никольская с соавт. (1977) и другие.

Однонаправленность анализируемых показателей, характеризующих В-звено иммунитета, оказалось только у больных первичным сифилисом. По мере прогрессирования заболевания эта тенденция изменялась в сторону полной или частичной диссоциации. У пациентов, неотягощенных сопутствующими заболеваниями и алкогольной интоксикацией, количество В-лимфоцитов и плазмочитов увеличивалось, отмечалась гиперпродукция JgG и высокие титры антител в КСР, что сопровождалось активной реакцией лимфоузлов, обильными неосложненными эфлоресценциями. В то же время у других больных, особенно ослабленных сопутствующими соматическими болезнями, алкогольной интоксикацией, при наличии патологии в ликворе, резко снижались содержание ЕАС-РОК, плазмочитов, уровень JgM и JgG, титры антител в КСР и формировался вторичный рецидивный сифилис с широкими кондиломами, лейкодермой, алопецией, изолированными ладонно-подошвенными папулами. Выявленные изменения активности В-звена иммунитета свидетельствует о существенной роли гуморального ответа организма в патогенезе сифилиса.

В результате сопоставительного анализа у каждого конкретного больного особенностей клинических проявлений и течения сифилиса, сопутствующих заболеваний, вредных привычек, а также состояния Т- и В-звеньев иммунитета, активности неспецифических факторов защиты, показателей КСР и изменений ликвора, нами получены данные для разделения 120 наблюдаемых больных на три специальные патогенетически обоснованные клинко-иммунологические группы.

Так, в первой наиболее многочисленной клинко-иммунологической группе, оказалось 85 больных в возрасте от 30 до 60 лет, у которых были угнетены клеточные и гуморальные иммунологические реакции, снижена активность неспецифических факторов защиты при низких титрах КСР. 58,8% пациентов этой группы страдали вторичным рецидивным и скрытым ранним сифилисом, при этом срок заболевания у 2/3 из них превышал 6 месяцев. Клинические особенности у них характеризовались удлинением инкубационного периода до 37—52 дней, пресобладанием множественных язвенных и осложненных шанкров, пустулезных элементов, широких кондилом, алопеции, лейкодермы. 33 из 85 больных страдали алкоголизмом или наркоманией, у 39 выявлены патология в ликворе и у 29 — очаги хронической инфекции.

Вторая клинко-иммунологическая группа характеризовалась угнетением клеточных и гуморальных реакций при достаточной активности неспецифических факторов защиты и высокими титрами КСР. Она состояла из 18 пациентов первичным, вторичным свежим и рецидивным сифилисом с длительностью болезни не более 6 месяцев, в возрасте 30 и более лет. В отличие от больных первой группы у них не зарегистрировано удлинение инкубационного периода, клиника характеризовалась эрозивными шанкрами, обильной розеолезно-папулезной сыпью. Лишь у 6 больных отмечалась патология в ликворе, у 4 — выявлены очаги хронической инфекции, 6 — злоупотребляли алкоголем и наркотиками.

Только у 17 больных, преимущественно первичным и вторичным свежим сифилисом, а также вторичным рецидивным со сроком инфекции не более 4 месяцев, в возрасте 17—30 лет с достаточной интенсивностью всех иммунологических, серологических реакций и неспецифических факторов защиты, мы отнесли к третьей клинко-иммунологической группе. У больных этой группы не выявлено сопутствующих заболеваний и вредных привычек. Высыпания характеризовались доброкачественностью и быстрым регрессом в процессе специфической терапии. Нормальная функциональная активность Т- и В-лимфоцитов, высокие показатели ФАЛ и комплемента у больных этой группы мы расценивали как удовлетворительное состояние иммунологической реактивности, не требующее специальной терапевтической коррекции.

Наиболее информативными реакциями для определения принадлежности больных к той или иной клинко-иммунологической группе являются тесты Е-РОК, ЕАС-РОК и ФАЛ.

Выявленные нарушения иммунного статуса с разделением больных по клинко-иммунологическим группам послужили основанием для разработки методики и показаний дифференцированной иммуномодулирующей терапии. Так, больным первых двух клинко-иммунологических групп, в соответствии с характером иммунных сдвигов, независимо от периода сифилиса должны быть назначены корректирующие препараты, конкретно воздействующие на те или иные факторы иммунитета. Однако, у практических врачей могут возникнуть трудности в диагностике и необходимость использования достаточно трудоемких методов исследования. Поэтому мы попытались разработать показания, основанные на характеристике клинических проявлений и течения сифилиса, наличии осложнений, вредных привычек и сопутствующих заболеваний, а также общедоступных лабораторных методов, которые оказались бы приемлимыми для практического здравоохранения. Исходя из этого, комплексная патогенетически обоснованная иммуномодулирующая терапия, по нашему мнению, рекомендуется всем больным вторичным рецидивным и скрытым ранним

сифилисом с длительностью заболевания более 6 месяцев, а также тем больным первичным и вторичным свежим сифилисом, у которых имеются признаки осложненного течения болезни (множественные и осложненные шанкры, отсутствие регионарного склераденита, пустулезные сифилиды, патология в ликворе, низкие титры серологических реакций). Эта терапия показана больным, перенесшим в прошлом болезнь Боткина, ревматизм, опухолевые процессы, страдающим алкоголизмом, наркоманией, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени, почек, при наличии очагов хронической инфекции. Врачам практического здравоохранения ориентиром для назначения иммуномодулирующей терапии больным ранними стадиями сифилиса, помимо клинических особенностей и данных анамнеза, могут служить снижение числа лимфоцитов и моноцитов крови, отрицательные кожные пробы с ДНХБ и туберкулином, снижение ФАЛ и уровня JgM и JgG.

Ближайшие результаты лечения оценены нами у всех 120 больных. У больных основной группы, получавших с целью иммунокоррекции гемодез, нукленат натрия, вакцину БЦЖ, по сравнению с больными, получавшими метилурацил и пирогенал с гидролизном, сифилиды разрешались статистически достоверно быстрее. Так, сроки регресса язвенных шанкров сокращались по сравнению с двумя группами в среднем на 3,7—4,0 дня, папул на коже — на 3,2—3,3 дня, ладонно-подошвенных сифилидов — на 6,8—3,4 дней, широких кондилом — на 6,8—5,2 дней.

Сроки негативации КСР у больных основной группы, по сравнению с группами сравнения, были существенно ускорены. Так, у пациентов основной группы негативация КСР наступила в среднем через 16,1 недели после окончания курса лечения, а у больных первой и второй групп сравнения — через 26,3 недели, отсутствие тенденции к негативации КСР в течение года после окончания терапии зарегистрирована у 4 (10,5%) больных первой и 2 (5%) второй групп сравнения, что потребовало проведения 3 курсов дополнительного лечения. Серорецидив отмечен у 1 больного первой группы сравнения леченного метилурацилом, на третьем году контроля после физической травмы. У пациентов основной группы серорезистентность и серорецидивы не зарегистрированы. Через год после лечения РИБТ негативировалась у 65% больных основной группы, и у 50% и 55% пациентов групп сравнения, РИФ за этот период негативировалась, соответственно, — у 55%, 40% и 46% больных.

При анализе динамики иммунологических сдвигов установлено, что предложенная нами комплексная методика иммунокоррекции, в отличие от сравниваемых методов неспецифического лечения, способствовала более выраженной активации неспецифи-

ческих факторов защиты. Так, нормализация ФАЛ после окончания курса лечения зарегистрирована у 73,3% обследованных основной группы и лишь у 15% больных первой и 28,5% второй групп сравнения. Титр комплемента нормализовался, соответственно, у 80%, 37% и 14,3% обследованных. Средние показатели Е-РОК после иммунокоррекции гемодезом, нуклеином натрия, вакциной БЦЖ значительно повысились и составили $1,236 \pm 0,061$ (79,1% от уровня у здоровых людей) и оказались выше аналогичных показателей у больных, получавших метилурацил — $0,798 \pm 0,071$ (44,1% от нормы показателей контрольной группы) пирогенал с гидролизинном — $0,800 \pm 0,79$ (44,2% нормы контрольной группы). Количество ЕАС-РОК у больных основной группы увеличилось с $0,201 \pm 0,024$ до $0,322 \pm 0,033$ и составило 83,3% от уровня у здоровых людей. У больных первой и второй группы сравнения количество ЕАС-РОК после лечения было, соответственно, — 65,5% и 49,1% от уровня их в контрольной группе.

Не удалось отметить статистически достоверных изменений показателей РТМЛ и РБТЛ как со специфическими антигенами, так и с универсальным митогеном независимо от методики иммунокоррекции.

При сравнительном анализе результатов исследования иммуноглобулинов у каждого конкретного больного установлено, что после терапии в основной группе, в отличие от групп сравнения произошла более наглядная положительная динамика этих показателей. Так, тенденция к нормализации уровня JgG зарегистрирована у 86,3% пациентов основной группы, 46,7% — первой и 66,9% — второй группы сравнения, уровня JgM — у 81,2% основной, 10% — первой и 14,8% — второй групп сравнения, уровня JgA, соответственно, — у 75%, 50% и 18,9%. Количество плазматических клеток после проведенного лечения достигало уровня здоровых людей у 78,3% больных основной, 71% — первой и 24,1% — второй группы сравнения.

Таким образом, анализ ближайших результатов терапии больных заразными формами сифилиса показал, что использование иммуномодуляторов разнообразно направленного действия — гемодеза, нуклеината натрия и вакцины БЦЖ, наряду с повышенными разовыми и курсовыми дозами пенициллина, оказывает более выраженное иммунокоррегирующее действие на различные звенья иммунитета в сравнении с метилурацилом и пирогеналом. Предложенный нами метод позволил ускорить регресс клинических проявлений заболевания, исключить серорезистентность и серорецидивы, сократить сроки пребывания больных в стационаре и общую продолжительность лечения. У этих больных отмечены

благоприятные отдаленные результаты и получен экономический эффект 14986 рублей за счет сокращения сроков пребывания в стационаре 50 работающих больных в год.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены изменения иммунной системы больных ранними стадиями сифилиса, характеризующиеся снижением уровня Е- и ЕАС-РОК, угнетением реакций бластной трансформации лимфоцитов и торможения миграции лейкоцитов, слабыми кожными реакциями на ДНХБ и туберкулин, дисиммуноглобулинемией, повышением содержания плазмоцитов, снижением ФАЛ и титров комплемента, которые зависели от клинических особенностей, длительности и тяжести течения сифилитической инфекции, а также от общего состояния организма, сопутствующих и перенесенных болезней.

2. Комплексное клинико-лабораторное обследование 120 больных ранними стадиями сифилиса позволило выделить три клинико-иммунологические группы: первая характеризовалась угнетением Т- и В-звеньев иммунитета, неспецифических факторов защиты и низкими титрами КСР; вторая — угнетением клеточных и гуморальных иммуннологических реакций при сохранный активности неспецифических факторов защиты и высокими титрами антител в КСР; третья — нормальными показателями иммунного статуса, неспецифических факторов защиты, высоким титром реактивов в КСР.

3. Результаты проведенных исследований явились основой для разработки методики и показаний к назначению дифференцированной неспецифической терапии больным ранними стадиями сифилиса с включением гемодеза, нуклеината натрия, вакцины БЦЖ. Комплексная терапия способствовала сокращению сроков регресса клинических проявлений заболевания, быстрой негативации серологических реакций, нормализации показателей Т- и В-звеньев иммунитета и неспецифических факторов защиты, обладает существенным экономическим эффектом.

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ

Метод комплексной, дифференцированной корригирующей терапии больных ранними стадиями сифилиса внедрен в практику Запорожского, Днепропетровского, Черновицкого, Черкасского областных диспансеров, Дагестанского РКВД, кожных отделений Мелитопольской и Бердянкой городских больниц. Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедр кожных и венерических болезней Запорожского и Днепропетровского медицинских институтов.

Опубликовано информационное письмо «Методика комплексной патогенетически обоснованной корригирующей терапии больных заразными формами сифилиса» (Киев, 1985, вып. 4, РПК «Дерматология и венерология», протокол № 2 от 18.12.1985 г.) и методические рекомендации «Использование иммунокоррекции в комплексной терапии больных дерматозами, рубромикозом и сифилисом» (Запорожье, 1986).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Кожная проба с 2,4-динитрохлорбензолом, как показатель первичного клеточного иммунологического ответа у больных с некоторыми кожными болезнями и сифилисом. // Вестник дерматологии и венерологии. — 1981, — № 10. — С. 7—10 (в соавт.).
2. Количественные соотношения Т- и В-лимфоцитов у больных Т-губящей инфекцией, пiodермитами, сифилисом и псориазом. // Вестник дерматологии и венерологии. — 1982, — № 3. — С. 13—16 (в соавт.).
3. Т-звено иммунитета у больных сифилисом. // Вестник дерматологии и венерологии. — 1983, — № 3. — С. 23—27 (в соавт.).
4. В-звено иммунитета у больных заразными формами сифилиса. // Вестник дерматологии и венерологии. — 1984, — № 4. — С. 22—26 (в соавт.).
5. Динамика измененной Т- и В-звена иммунитета у больных сифилисом. // В кн.: Дерматология и венерология. Республиканский межведомственный сборник. Вып. 19. — К.: Здоров'я. — 1984. — С. 82—86 (в соавт.).
6. Клинические, серологические и иммунологические параллели при заразных формах сифилиса. // В кн.: Тезисы докладов Восьмого Всесоюзного съезда дермато-венерологов. — Ставрополь. — 11—13 сентября. 1985. — М., 1985. — Ч. II. — С. 424 (в соавт.).
7. Клинико-иммунологические параллели при заражном сифилисе. // В кн.: I межинститутская областная конференция молодых ученых и специалистов-медиков, посвященная достойной встрече XXVII съезда КПСС (26—27 декабря 1985 г.): Тезисы докладов: Запорожье. — 1985. — С. 62—63.
8. Клинико-иммунологические параллели при заражном сифилисе. // Вестник дерматологии и венерологии. — 1986. — № 1. — С. 34—39 (в соавт.).
9. Результаты лечения сифилиса повышенными дозами пенициллина с неспецифическими средствами по модифицированной ХНИИДиВ методике кафедры кожных и венерических болезней Куйбышевского медицинского института. // В кн.: Тезисы докладов пленума научного совета по дерматологии и венерологии Академии медицинских наук СССР совместно с республиканской конференцией дермато-венерологов Литовской ССР (Каунас, 22—23 мая 1986 г. — М., 1986. — С. 152 (в соавт.).
10. Дискоординация на иммунная система и обменные процессы при болезни от заразных формы на сифилис и методы за тяхната корекция. // В кн.: Четверти конгрес на Българските дерматолози с международно участие. Резюме. — България. — Варна. — 1986. — С. 172.

BE 08921. Подписано к печати 10.11.87. Формат 60x84 1/16. Объем 1 п. л.

Заказ № 9148. Тираж 100 экз.

Типография издательства «Коммунар», Запорожье, пр. Ленина, 152.