

На правах рукописи

Романов Алексей Алексеевич

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И
КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РАННИМИ
ФОРМАМИ СИФИЛИСА**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2011

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Новиков Юрий Александрович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Позднякова Ольга Николаевна

доктор медицинских наук, профессор

Сырнева Татьяна Анатольевна

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Иркутский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «___» _____ 2011 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета ДМ208.062.06 при Новосибирском государственном медицинском университете Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52)

Автореферат разослан «___» _____ 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Высокое распространение ИППП в настоящее время обусловлено многими факторами, в их числе: демографические сдвиги (увеличение численности молодого населения, большое число одиноких и раздельно живущих лиц, продление периода половой жизни), социально-экономические факторы (урбанизация, международный туризм, секс-туры для отпускников с проститутками или гомосексуалистами), социальные-катаклизмы (локальные войны, стихийные бедствия, гражданские беспорядки), экономические условия (недоступность лекарственных средств, безработица, материальная недостаточность), употребление наркотиков, злоупотребление алкоголем и многие другие факторы (Родионов А.Н., 1997; Адашкевич В.П., 1999)

Одним из самых распространённых заболеваний в структуре всех ИППП является сифилис. Он по-прежнему остается одной из инфекций, вызывающей особую тревогу. Сифилитическая инфекция по уровню заболеваемости, медико-социальной значимости, угрозе здоровью нации, определенным трудностям в диагностике (непрямые тесты детекции возбудителя) и лечении занимает особое место не только среди инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), но и во всей инфекционной патологии (Писклакова Т.П., 1998).

Подчеркивая опасность ситуации, сложившейся с заболеваемостью сифилисом в России, нельзя не отметить, что с 1998 г. наметилось некоторое снижение заболеваемости и к 2008 году она составила 59,9 случаев на 100 тысяч населения. Несмотря на значительное снижение, внимание к этой проблеме не должно ослабевать, так как параллельно с угасанием вспышки заболевания в эпидемических очагах накапливаются скрытые формы сифилиса, которые, в свою очередь, могут служить резервуаром различных форм висцеросифилиса (Захаров В.К., 2001; Бугорский В.Н., 2004).

Учитывая это, в настоящее время возрастает внимание к диагностике и лечению сифилиса не только венерологов, но и специалистов многих отраслей медицины (кардиологов, неврологов, терапевтов, педиатров, офтальмологов и др.) (Карачева Ю.В., 2001; Дмитриев Г.А., 2004).

Сифилис весьма многолик, характеризуется богатой палитрой манифестных и латентных форм, полисиндромностью поражений,

распознавание которых основывается на комплексном клинико-лабораторном обследовании больного. (Григорьев П.С., 1938; Гринчар Ф.Н., 1959)

Одной из наиболее часто поражаемых систем организма является сердечно-сосудистая система. До сих пор проблематичной представляется диагностика кардиоваскулярного сифилиса, особенно на раннем этапе формирования изменений. При этом он может приводить к серьезным осложнениям вплоть до летального исхода (Лукомский П.Е., 1928; Липманович А.С., 1962).

Неблагоприятная ситуация по заболеваемости сифилисом и высокая социальная значимость патологии мотивируют данное исследование.

Цель работы. Провести комплексную оценку изменений сосудистой стенки и коагуляционного гемостаза у больных ранними формами сифилиса и их динамики на фоне специфической терапии.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность выявления сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ранними формами сифилиса при помощи клинико-электрокардиографического исследования.

2. Охарактеризовать состояние коагуляционного гемостаза при ранних формах сифилиса.

3. Оценить степень иммуновоспалительных изменений эндотелия на фоне сифилитической инфекции.

4. Изучить вазомоторную функцию эндотелия и жесткость сосудов у пациентов с приобретенным сифилисом.

5. Исследовать динамику коагуляционного гемостаза, иммуновоспалительных изменений эндотелия, вазомоторной функции эндотелия и жесткости сосудов на фоне специфической терапии.

Научная новизна. Впервые на основании современных высокоинформативных гемокоагуляционных тестов оценены изменения в системе свертывания крови у больных вторичным и ранним скрытым сифилисом. Установлено, что наиболее типичными изменениями у больных ранними формами сифилиса являются удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени, укорочение протромбинового времени.

Впервые показано, что степень эндотелиальной дисфункции у пациентов с ранними формами сифилиса соответствует степени эндотелиальной дисфункции у лиц с высокой степенью сердечно-сосудистого риска.

Впервые показана недостаточность стандартной противосифилитической терапии для коррекции возникающих изменений в сосудистой стенке у больных вторичным и ранним скрытым сифилисом.

Практическая значимость. На основании комплексного клинического и лабораторно-инструментального исследования доказано влияние бледной трепонемы на сосудистый эндотелий и изменение его функции у пациентов с ранними формами сифилиса. С помощью вновь разработанных неинвазивных способов диагностики определены признаки дисфункции эндотелия. Впервые выявленные изменения сопоставлены с показателями, полученными у лиц группы сердечно-сосудистого риска. Доказано недостаточное влияние специфической терапии на устранение эндотелиальной дисфункции, что является основанием для применения эндотелий-протективной фармакотерапии у пациентов с ранними формами сифилиса.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При госпитализации больные сифилисом чаще предъявляют жалобы на боли в области сердца колющего (20,8%) и давящего (13%) характера без признаков стенокардии.

2. Ранние формы сифилиса сопровождаются иммунологическими и гемостазиологическими нарушениями, которые зависят от клинической формы заболевания.

3. Степень эндотелиальной дисфункции, выявленная при изучении эндотелий-зависимой вазодилатации, сопоставима с изменениями в группе лиц высокого сердечно-сосудистого риска.

Апробация результатов работы. Основные положения работы доложены на Российском конгрессе «Генитальные инфекции и патология шейки матки» (Москва, 2004), на X Всероссийском съезде дерматовенерологов (Москва, 2008), на VIII Сибирской научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматокосметологии и венерологии» (Новосибирск, 2004), на XIII Сибирской межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Дерматовенерология Сибири: наука и практика» (Новосибирск, 2009), на Межрегиональной конференции «Актуальные проблемы гемостазиологии и эндотелиологии» (Омск, 2003), на II

Межрегиональной научно-практической конференции «Патология сосудов и гемостаз» (Омск, 2005), и Совещании руководителей дерматовенерологических служб Сибирского федерального округа (Омск, 2008).

Внедрение результатов исследования. Результаты работы используются в лечебной работе венерологического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический кожно-венерологический диспансер», а также в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии Омской государственной медицинской академии.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них – 5 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ. Получено 2 патента РФ на изобретение.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста, содержит 13 таблиц, 14 рисунков. Состоит из введения, литературного обзора, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 93 отечественных и 81 иностранных источников.

Личный вклад автора. Все материалы, представленные в диссертации, получены, обработаны и проанализированы лично автором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная работа одобрена локальным этическим комитетом Омской государственной медицинской академии

Исследование выполнялось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Омской государственной медицинской академии с 2003 по 2009 годы, в дизайне открытого когортного проспективного контролируемого (рис. 1).

Набор клинического материала проводился на базе венерологического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический кожно-венерологический диспансер».

Согласно поставленной цели и задачам была сформирована исследуемая выборка больных сифилисом соответственно критериям включения и исключения из исследования. Данные критерии не являлись многочисленными с целью достоверного отражения всей популяции больных.

В ходе выполнения работы было обследовано 257 больных (у 125 пациентов – сифилис скрытый ранний, у 132 - сифилис вторичный кожи и

слизистых). Средний возраст составил $22 \pm 0,5$ года. Основой рандомизации являлись однородность по полу, возрасту и форме раннего сифилиса. В группу контроля вошли 110 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных сифилисом. В качестве группы сравнения было обследовано 36 лиц группы сердечно сосудистого риска.

Большинство (89 %) пациентов было в возрасте от 18 до 29 лет, лиц от 30 лет и старше было значительно меньше. При анализе социального статуса было выявлено, что 60 человек (54 %) обследованных респондентов составляли безработные. Ранее были судимы 14 (12,6 %) пациентов. 77 пациентов (69,4 %) не состояли в браке, у большинства из них отмечались беспорядочные, случайные половые связи.

В группе больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек у 21 (45,8 %) пациента наблюдалась моносимптомность клинических проявлений заболевания, у них регистрировалась только сифилитическая розеола. У 36 (54,2 %) пациентов пятнистый сифилид был зарегистрирован в сочетании с папулезным сифилидом. В остальных случаях клиническая картина сифилиса имела различные сочетания проявлений заболевания. В группе больных ранним скрытым сифилисом клинические проявления сифилиса отсутствовали.

Все пациенты, участвующие в исследовании, были осмотрены терапевтом, окулистом, неврологом. Клинических признаков сердечной и сосудистой патологии при этом выявлено не было.

Все пациенты получали однотипное лечение: бензилпенициллина натриевую соль по 1 млн. ЕД каждые 6 часов в течение 20 дней (приказ МЗ РФ от 28.12.98 г. № 98/273).

На момент выписки жалоб пациенты не предъявляли. Объективно отмечался полный регресс всех наблюдавшихся ранее симптомов, что считалось достаточным основанием для выписки таких больных из стационара с клиническим выздоровлением. Исследование всех показателей проводилось в день поступления и на момент выписки.



Рис. 1. Дизайн исследования

В группе больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек у 21 (45,8 %) пациента наблюдалась моносимптомность клинических проявлений заболевания, у них регистрировалась только сифилитическая розеола. У 36 (54,2 %) пациентов пятнистый сифилид был зарегистрирован в сочетании с папулезным сифилидом. В остальных случаях клиническая картина сифилиса имела различные сочетания проявлений заболевания. В группе больных ранним скрытым сифилисом клинические проявления сифилиса отсутствовали.

Все пациенты, участвующие в исследовании, были осмотрены терапевтом, окулистом, неврологом. Клинических признаков сердечной и сосудистой патологии при этом выявлено не было.

Все пациенты получали однотипное лечение: бензилпенициллина натриевую соль по 1 млн. ЕД каждые 6 часов в течение 20 дней (приказ МЗ РФ от 28.12.98 г. № 98/273).

На момент выписки жалоб пациенты не предъявляли. Объективно отмечался полный регресс всех наблюдавшихся ранее симптомов, что считалось достаточным основанием для выписки таких больных из стационара с клиническим выздоровлением. Исследование всех показателей проводилось в день поступления и на момент выписки.

Методы исследования коагуляционного гемостаза. Исследование выполняли на автоматическом селективном коагулометре «AMAX DESTINY plus» (Ирландия), используя реактивы компании TRINITY Biotech.

Обследование проводилось у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых ($n = 30$) и ранним скрытым сифилисом ($n = 30$) в соответствии с общепринятыми рекомендациями (Баркаган З. С., 2001; Лычев В. Г., 2001; Долгов В. В., 2005), в связи с чем оценивались: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время с расчетом ПТИ, тромбиновое время (клоттинговый тест с применением механического способа детектирования), содержание в плазме крови волчаночного антикоагулянта (клоттинговые тесты).

Методы биохимического и иммунологического исследования. Обследование проводилось у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых ($n = 30$) и ранним скрытым сифилисом ($n = 30$). Для изучения биохимических показателей у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек и ранним скрытым сифилисом применяли комплекс методов, включающий определение С-реактивного белка

(иммунотурбидиметрический метод, Rifai N., Bachorik P. S., Albers J. J., 1999), определение IL –1 β и IL –6 для измерения уровня которых использовался твердофазный иммуноферментный метод с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Измерения в сыворотке крови биохимических показателей проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Марс» производства фирмы Medison (Корея).

Из иммунологических показателей у пациентов ранними формами сифилиса производили определение содержания sVCAM-1, sICAM-1, sELAM-1 (иммуноферментный метод, Banks R. E., Gearing A. J., 1993). Измерения в сыворотке крови данных показателей проводили на аппарате «Multiskan EX» производства фирмы Labsystems (Финляндия).

Инструментальная оценка функции сосудистого эндотелия при ранних формах сифилиса. Проводился анализ ЭКГ у 35 пациентов с ранним скрытым сифилисом и у 42 пациентов со вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек.

Активность эндотелия определялась на компьютеризированном фотоплетизмографе Pulse Trace 2000 фирмы Micro Medical (Великобритания), с расчетом индекса резистентности и индекса жесткости. Обследование проводилось у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых ($n = 30$) и ранним скрытым сифилисом ($n = 30$).

Статистический анализ. Данные, полученные в результате клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, вносились в разработанную карту обследования. Все параметры были переведены в электронный вариант в формате MS Excel. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы «SPSS 13.0 for Windows».

В связи с малым объемом выборки для определения методов статистической обработки была проведена оценка параметричности изучаемых иммунологических и биохимических показателей с помощью построения нормальных вероятностных графиков. Выявленные отклонения от нормального (гауссовского) распределения обусловили необходимость применения непараметрических методов статистики. С учетом того, что приходилось иметь дело с количественными характеристиками групп больных, из методов были выбраны следующие:

- описательная статистика с определением медианного значения выборки и квартилей;
- критерий Манна-Уитни, применявшийся для сравнения двух выборок;
- критерий Вилкоксона, применявшийся для сравнения наблюдений до и после лечения;
- критерий Крускала-Уоллиса, применявшийся для сравнения трех выборок.

Размер выборки, минимально достаточный для получения достоверных данных, рассчитывался по формуле (Lopez-Jimenez F.,1998):

$$N = ([p_1 \times (100 - p_1)] + [p_2 \times (100 - p_2)]) \times 7,9 / (p_2 - p_1),$$

где N – число больных, которое требуется для получения достоверности выводов; p_1 – ожидаемое значение первичной (основной) переменной интереса для одной из сравниваемых групп; p_2 – ожидаемое значение первичной переменной интереса для другой из сравниваемых групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты инструментальной оценки функции сосудистого эндотелия при ранних формах сифилиса с помощью фотоплетизмографа «Pulse Trace». С помощью компьютеризированного фотоплетизмографа «Pulse Trace 2000» фирмы Micro Medical (Великобритания) была проведена сравнительная оценка состояния активности эндотелия у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых (30 чел.), больных ранним скрытым сифилисом (30 чел.) и лиц с различной степенью сердечно-сосудистого риска (36 чел.). В исследование были включены мужчины в возрасте от 18 до 40 лет.

При анализе данных использовались базальная скорость пульсовой волны (СПВбаз), определяемая как среднее значение индекса жесткости 3 пульсовых кривых, записанных в покое, и скорость пульсовой волны после нитроглицерина (СПВнг), определяемая как среднее значение индекса жесткости 4 пульсовых кривых, зарегистрированных через 2, 3, 4 и 5 минут после приема нитроглицерина.

Сравнивая показатели эндотелий-зависимой вазодилатации у больных ранними формами сифилиса с лицами низкого и высокого СС риска, можно достоверно сказать о значительной дисфункции эндотелия у больных сифилисом уже до начала специфической терапии.

Оценка эндотелий-зависимой вазодилатация у больных ранними формами сифилиса в сравнении с лицами низкого и высокого риска СС осложнений (%)

	Сифилис вторичный кожи и слизистых (n = 30 чел.)	Сифилис скрытый ранний (n = 30 чел.)	Группа низкого риска СС осложнений (n = 18 чел.)	Группа высокого риска СС осложнений (n = 18 чел.)
До лечения	13,79 ± 0,7	9,97 ± 0,8	29,68 ± 0,7	15,71 ± 0,6
После лечения	16,47 ± 0,5	22,88 ± 0,5		

При сравнении ЭЗВД у больных сифилисом до и после лечения обращает на себя внимание значительное увеличение изучаемого показателя у больных сифилисом скрытым ранним на фоне специфической терапии.

Результаты исследования коагуляционного гемостаза у больных вторичным и ранним скрытым сифилисом до и после специфической терапии. При обследовании пациентов вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек и ранним скрытым сифилисом выявлена тенденция к удлинению активированного частичного тромбопластинового времени по сравнению с группой контроля. Более высокий, статистически значимый, исходный уровень АЧТВ был отмечен в I группе больных, который превышал аналогичные параметры группы контроля в 1,8 раза ($p < 0,001$), во II группе данный показатель был повышен в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$). АЧТВ достоверно удлинено в обеих клинических группах по сравнению с группой контроля ($p = 0,0005$).

На фоне проведенного лечения отмечено разнонаправленное изменение АЧТВ у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек и больных ранним скрытым сифилисом ($p < 0,0005$). В I группе больных после лечения отмечалось статистически значимое снижение данного показателя на 14,6 % от исходного уровня ($p < 0,0001$), во II группе, напротив, его увеличение на 8,4 % от исходного уровня ($p = 0,00001$). Данные изменения, возможно, могут быть объяснены присутствием в крови больных сифилисом антифосфолипидных антител, вносящих дисбаланс в систему коагуляционного гемостаза (рис. 2).

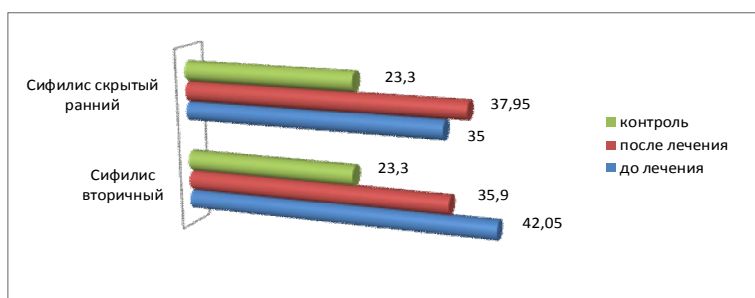


Рис. 2. АЧТВ (с) в сыворотке крови больных ранними формами сифилиса до и после лечения

Было проведено исследование волчаночного антикоагулянта у больных ранними формами сифилиса, во всех случаях получены различной степени положительные результаты.

Волчаночный антикоагулянт и другие антитела к фосфолипидам – один из основных диагностических критериев антифосфолипидного синдрома (Levine J. S., 2000; Arnout J., 2001; Решетняк Т. М., 2002). Так как целью исследования не предусматривалась диагностика антифосфолипидного синдрома у больных сифилисом, повторный забор крови выполнялся сразу по окончании курса специфической терапии (Насонов Е. Л., 2003). После окончания курса лечения у больных обеих клинических групп волчаночный антикоагулянт сохранялся по-прежнему на высоком уровне (рис. 3). Известно, что антифосфолипидные антитела обладают мощной прокоагулянтной активностью, которая опосредуется их способностью воздействовать на ряд ключевых механизмов, принимающих участие в регуляции свертывания крови (Насонов Е. Л., 2004).

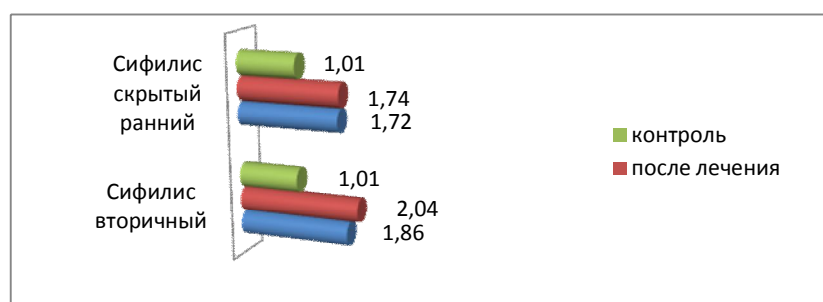


Рис. 3. Изменение уровня волчаночного антикоагулянта (услов.ед) в сыворотке крови больных ранними формами сифилиса

Результаты исследования показателей, характеризующих иммуновоспалительные изменения сосудистого эндотелия при ранних

формах сифилиса. Известно существование тесной взаимосвязи между системой гемостаза и иммунной системой, при этом изменения в одной из подсистем способны приводить к изменениям в другой (Fitzerald T. J., 1981; Кузник Б. И., 1989). Адгезивные молекулы являются интегральными гликопротеинами мембран эндотелиальных клеток (Яковлев В. М., 2000).

При обследовании больных ранними формами сифилиса отмечено достоверное увеличение концентрации sVCAM-1 в клинических группах по сравнению с группой контроля ($p < 0,00001$). У больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек данные изменения были выражены в большей степени (рис. 4): у этих пациентов зарегистрировано увеличение концентрации данной молекулы адгезии в 2,8 раза ($p < 0,00001$), а у пациентов II группы в 2,6 раза по сравнению с исходными данными ($p = 0,00001$).

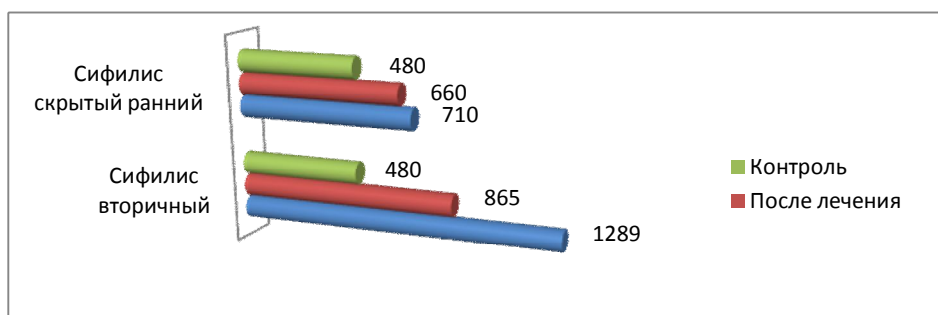


Рис. 4. Концентрация sVCAM-1 (нг/мл) в сыворотке крови больных ранними формами сифилиса до и после лечения

После проведенного лечения отмечено статистически значимое снижение содержания sVCAM-1 в сыворотке крови больных обеих исследуемых групп. При этом у больных вторичным сифилисом уровень sVCAM-1 снизился на 27 % от исходных показателей ($p < 0,00001$), у больных ранним скрытым сифилисом уровень sVCAM-1 - на 15,4 % ($p < 0,00001$). При этом данные показатели продолжали достоверно превышать показатели группы контроля более, чем в 2 раза ($p < 0,001$). Именно sVCAM-1 рассматривается как основной маркер, отражающий наличие процесса активации лейкоцитов и эндотелиальных клеток (Пальцев М. А., 2003).

Таким образом, контроль за маркерами системной воспалительной реакции и изучение функционального состояния эндотелия у больных ранними

формами сифилиса с помощью высокочувствительных лабораторных методов сохраняют свою актуальность.

ВЫВОДЫ

1. Изменения на электрокардиограмме встречаются у больных ранними формами сифилиса в 61% случаев. Нарушение функции автоматизма встречается достоверно чаще у больных с вторичным сифилисом кожи и слизистых, а признаки ишемии – у больных с ранним скрытым сифилисом.

2. Отклонения активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени, в большей степени выражены у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек; протромбиновое время, волчаночный антикоагулянт изменены у пациентов вторичным и ранним скрытым сифилисом в равной степени.

3. У больных ранними формами сифилиса выявлено увеличение концентрации sVCAM-1, sICAM-1, Е-селектина и СРБ, свидетельствующее об активации эндотелия. Так, у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых установлено повышение sVCAM-1 в 2,7 раза, sICAM-1 - в 1,7 Е-селектина в – 1,8 раза и в 16,5 раза - СРБ. При скрытом сифилисе данные показатели выражены в меньшей степени, а именно, уровень sVCAM-1 увеличен в 2,6 раза, sICAM-1- в 1,6 раза, Е-селектина - в 1,2 раза и СРБ - в 4,3 раза.

4. Методом фотоплетизмографии определяется дисфункция эндотелия у пациентов с разными формами сифилиса, степень выраженности которой сопоставима с лицами высокой степени сердечно-сосудистого риска.

5. Специфическая терапия не в полной мере восстанавливает функцию эндотелия у пациентов с ранними формами сифилиса, что требует необходимой эндотелийпротективной коррекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных вторичным и ранним скрытым сифилисом в комплексное обследование для определения степени выраженности нарушений коагуляционного гемостаза целесообразно включить следующие показатели: активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, протромбиновое время.

2. Необходимо более широко использовать выявление маркеров эндотелиальной дисфункции у больных ранними формами сифилиса

(проводить исследование адгезивной молекулы сосудистых клеток-1, Е-селектина, С-реактивного белка) для своевременной диагностики специфических васкулитов на начальных этапах развития.

3. Целесообразно использовать высокочувствительный неинвазивный фотоплетизмографический метод оценки функционального состояния эндотелия для скрининговой диагностики возможных сердечно-сосудистых осложнений и ранней их коррекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Новиков Ю. А., Новиков А. И., **Романов А. А.**, Радул Е. В., Репина Т. В., Притыкина Т. В. Состояние липидного обмена у больных ранними формами сифилиса на фоне специфической терапии // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2004. – № 2. – С.98-99, автора – 0,04 п.л.

2. Новиков Ю. А., Яковлев В. М., Короткий Н. Г., Новиков А. И., Репина Т. В., Радул Е. В., **Романов А. А.**, Гордиенко Н. Г., Притыкина Т. В. Оценка эндотелиальной функции у больных вторичным сифилисом на фоне традиционной терапии // **Вестник Российского государственного медицинского университета.** – № 4 (35). – С. 53-56, автора – 0,05 п.л.

3. Новиков Ю. А., Новиков А. И., **Романов А. А.**, Радул Е. В., Репина Т. В., Притыкина Т. В. Характеристика обмена липидов и показателя активации эндотелия при сифилитической инфекции // **Омский научный вестник.** – 2005. – № 1. – С. 203-206, автора – 0,08 п.л.

4. Новиков Ю. А., Новиков А. И., Репина Т. В., Радул Е. В., Притыкина Т. В., Петрова Ю. А., **Романов А. А.** Оценка иммуновоспалительных и гемостазиологических реакций у больных вторичным сифилисом // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2008. - № 6. – С. 70-74, автора – 0,09 п.л.

5. Новиков Ю. А., Новиков А. И., Репина Т. В., Радул Е. В., **Романов А. А.** Изменение маркеров системной воспалительной реакции и функционального состояния сосудистой стенки у больных ранними формами сифилиса // **Вестник Российской академии медицинских наук.** – 2010. – № 5. – С.21-24, автора – 0,1 п.л..

6. Новиков А. И., Яковлев В. М., Новиков Ю. А., Глотов А. В., Семенкин А. А., Репина Т. В., **Романов А. А.**, Радул Е. В. Оценка уровней провоспалительных цитокинов у больных вторичным и скрытым ранним

сифилисом // Первый Российский конгресс дерматовенерологов : сб. тр. – СПб., 2003. – Т. 2. – С. 65-66, автора – 0,03 п.л..

7. Новиков А. И., Яковлев В. М., Новиков Ю. А., **Романов А. А.**, Радул Е. В., Репина Т. В., Гордиенко Н. Г., Притыкина Т. В. Влияние специфической терапии на показатели активации эндотелия у больных ранними формами сифилиса // **Сибирский журнал дерматологии и венерологии.** – 2004. – № 5. – С. 72-74, автора – 0,05 п.л..

8. Новиков А. И., Новиков Ю. А., **Романов А. А.**, Радул Е. В., Репина Т. В. Оценка состояния сосудистого эндотелия у больных ранними формами сифилиса и у лиц с серорезистентностью на фоне специфической терапии // Генитальные инфекции и патология шейки матки : тезисы научных работ Российского конгресса. – М., 2004. – С. 107, автора – 0,03 п.л..

9. Новиков А. И., Новиков Ю. А., **Романов А. А.**, Радул Е. В., Репина Т. В., Шитова В. Б. Оценка экспрессии адгезивных молекул при ранних формах сифилиса на фоне специфической терапии // II Всемирный конгресс по иммунопатологии и аллергии : тезисы научных работ. – М., 2004. – С. 168, автора – 0,02 п.л..

10. Новиков Ю. А., Новиков А. И., **Романов А. А.**, Орлова Л. И., Даниленко С. А. Оценка функции сосудистого эндотелия при ранних формах сифилиса с помощью фотоплетизмографа «PULSE TRASE» // III Всероссийский конгресс дерматовенерологов : тезисы научных работ. – Казань, 2009. – С.95, автора – 0,03 п.л..

11. Novikov Yu. A., Novikov A. I., Radul E. V., Semyonkin A. A., Protsky I. A., Zhivilova I. A., **Romanov A. A.** Evaluation of vascular stiffness and endothelial function in lues infection (abstract) // Abstracts of the fifth conference in a series of meetings to provide a forum for discussion on arterial structure and function. – 2005. – P. 29. – Abstr. PB. 14, автора – 0,02 п.л..

12. Semyonkin A. A., Novikov A. I., Novikov Yu. A., Protsky I. A., Zhivilova I. A., Nazarov A. G., Radul E. V., **Romanov A. A.** Evaluation of vascular morphology by means of digital pulse wave analysis (abstract) // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – № 4, автора – п.л.. – P. 14, автора – 0,02 п.л..

13. Protsky I. A., Novikov A. I., Semyonkin A. A., Zhivilova I. A., Novikov Yu. A., Patlay I. I., Radul E. V., **Romanov A. A.** Non-invasive detection of coronary atherosclerosis (abstract) // Hypertension. – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 14, автора – 0,02 п.л..

14. Novikov Yu. A., Novikov A. I., Radul E. V., Semyonkin A. A., Protsky I. A., Zhivilova I. A., **Romanov A. A.** Evaluation of endothelial function in lues infection (abstract) // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – № 4. – P. 15, автора – 0,02 п.л..

Пат. № 2288634 РФ. Способ диагностики морфологических изменений крупных артерий / Новиков А. И., Семенкин А. А., Новиков Ю. А., Радул Е. В., Живилова Л. А., Процкий И. А., **Романов А. А.**, Назаров А. Г. – № 2005114331; заявл. 11.05.2005; опубл. 10.12.2006. – Бюл. № 34. – 1 с.

Пат. № 2372026 РФ. Способ неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза / Новиков А. И., Семенкин А. А., Новиков Ю. А., Процкий И. А., Живилова Л. А., **Романов А. А.**, Радул Е. В., Назаров А. Г., Патлай И. И., Добровольский С. М., Лоенко В. Б., Четвериков Р. С., Ситников Г. И.. – № 2006145770/14; заявл. 21.12.2006; опубл. 10.11.2009. – Бюл. № 31. – 2 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;

ВА – волчаночный антикоагулянт;

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

ИБС – ишемическая болезнь сердца;

ОАК – общий анализ крови;

ОАМ – общий анализ мочи;

ПТВ – протромбиновое время;

ПТ – протромбиновый тест;

ПТИ – протромбиновый индекс;

СРБ – С-реактивный белок;

СС – сердечно-сосудистый

ТВ – тромбиновое время;

ТГ – триглицериды;

ФГ – фибриноген;

ФПП – функциональные пробы печени;

Хс – холестерин;

sICAM-1 – intercellular adhesion molecule-1 – межклеточная молекула адгезии-1;

sVCAM-1 – vascular cellular adhesion molecule-1 – адгезивная молекула сосудистых клеток-1.