

На правах рукописи

Репина Татьяна Викторовна

**ОЦЕНКА КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА
НА ФОНЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ РАННИМИ
ФОРМАМИ СИФИЛИСА ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ**

14.00.11 – кожные и венерические болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2009

Работа выполнена в Омской государственной медицинской академии
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

Юцковская Яна Александровна

Ведущая организация: Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения и социального развития РФ

Защита диссертации состоится «___» _____ 2009 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета ДМ 208.062.06 при Новосибирском государственном медицинском университете Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета Росздрава

Автореферат разослан «___» _____ 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Сифилитическая инфекция по уровню заболеваемости, медико-социальной значимости, определенным трудностям в диагностике и лечении занимает особое место не только среди инфекций, передаваемых половым путем, но и во всей инфекционной патологии (Дмитриев Г. А., 2003; Кунгуров Н. В., 2008). Несмотря на снижение заболеваемости сифилисом в целом по Российской Федерации, ее уровень в настоящее время продолжает оставаться высоким и превышает в десятки раз не только европейские показатели, но и показатели прежних волн подъема заболеваемости в России (Кунгуров Н. В., 2008). По данным А. А. Кубановой (2008), анализ структуры заболеваемости различными клиническими формами сифилиса указывает на преобладание вторичного и раннего скрытого сифилиса, уровень которых в РФ в 2007 г. составил, соответственно, 31,4 % и 49,74 %. Накопление скрытых форм сифилиса может послужить резервуаром различных форм висцеросифилиса (Оловяшников О. В., 1996). Доказано, что сифилитические висцеральные поражения могут возникать уже в первичной и вторичной стадиях болезни, в этих случаях они обычно протекают без специфических симптомов (Даштаянц Г. А., 1976; Фришман М. П., 1983; Федоров В. В., 1995). Лидером среди всех висцеральных форм сифилиса является кардиоваскулярный сифилис (Коган-Ясный В. М., 1928; Шапошников О. К., 1980; Скрипкин Ю. К., 1999; Аникин В. В., 2004).

При инфекционной патологии описаны изменения системы гемостаза, выраженность которых зависит от формы и тяжести течения заболевания (Ковалева Л. Н., 1971; Полякова А. М., 1999; Малеев В. В., 2004; Воробьев П. А., 2005). Установлено, что возбудитель сифилиса также обладает тропностью к сосудистому эндотелию и способен активировать эндотелиальный монослой, тем самым инициируя развитие специфического васкулита (Даштаянц Г. А., 1976; Борисенко К. К., 1987; Oakes S. G., 1982; Wicher K., 1983; Thomas D. D., 1988; Alder J. D., 1990; Riley B. S., 1994). После стимуляции эндотелий трансформируется в мощную прокоагулянтную поверхность, что происходит за счет синтеза, выделения или привлечения многих прокоагулянтных веществ (Шиффман Ф. Дж., 2007). В настоящее время доказано, что нарушение функционального состояния эндотелия является первой и, возможно, главной ступенью в атерогенезе (Сорокин Е. В., 2001; Бувальцев В. И., 2001; Небиеридзе Д. В., 2003; Шляхто Е. В. и соавт., 2004;

Петрищев Н. Н., 2005; Титов В. Н., 2008; Rosen P., 2002). Нарушение функционирования сосудистого эндотелия вместе со склонностью к тромбообразованию является структурной основой формирования сердечно-сосудистой патологии (Яковлев В. М., Новиков А. И., 2000; Балуда М. В., 2001; Vita I. A., 2002).

Исследования системы гемостаза позволили сделать вывод, что начальным звеном в процессе нарушения свертывания крови у больных сифилисом является напряжение тромбоцитарно-сосудистого (Новиков Ю. А., 2001) звена гемостаза и приобретение эндотелиальными клетками прокоагулянтных свойств под влиянием иммунной агрессии (Баркаган З. С., 2001). Учитывая вышесказанное, представляется крайне важным изучение состояния системы коагуляционного гемостаза у больных ранними формами сифилиса с помощью высокочувствительных лабораторных методов исследования (Кудряшова О. Ю., 2000; Долгов В. В., 2005), которое уточнит представление о патогенезе специфических васкулитов, поскольку указанные аспекты не нашли должного освещения в современной литературе.

Цель работы. Исследовать с помощью современных гемостазиологических и биохимических тестов состояние коагуляционного гемостаза до и после специфического лечения у больных вторичным и скрытым ранним сифилисом, для оценки степени влияния различных форм сифилитической инфекции на состояние прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической систем крови и показатели липидного обмена.

Задачи исследования:

1. В открытом когортном проспективном контролируемом исследовании изучить состояние коагуляционного гемостаза у больных ранними формами сифилиса в зависимости от клинической формы заболевания.
2. Исследовать концентрацию иммунологических маркеров дисфункции эндотелия у больных ранними формами сифилиса.
3. Охарактеризовать показатели липидного обмена при вторичном сифилисе кожи и слизистых оболочек и раннем скрытом сифилисе.
4. Определить влияние специфической противосифилитической терапии на изучаемые показатели.

Научная новизна. Впервые на основании современных высокоинформативных гемокоагуляционных тестов оценены изменения в системе свертывания крови, антикоагулянтной и фибринолитической способности крови у больных вторичным и ранним скрытым сифилисом.

Установлено, что наиболее типичными изменениями у больных ранними формами сифилиса являются удлинение АЧТВ, ТВ, укорочение ПТВ, повышение уровня Д-димера в крови.

У больных сифилисом определен дисбаланс показателей липидного обмена, проявляющийся повышенным содержанием липопротеида (а), аполипопротеина В, снижением уровня аполипопротеина А1, повышающий риск атерогенеза.

Впервые показана недостаточность стандартной противосифилитической терапии для коррекции возникающих изменений коагуляционного гемостаза у больных вторичным и ранним скрытым сифилисом.

Практическая значимость работы. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возникновении изменений в свертывающей способности крови при вторичном и раннем скрытом сифилисе, сохраняющихся в динамике и коррелирующих с формой заболевания. Определен перечень наиболее информативных тестов для выявления нарушений коагуляционного гемостаза у больных ранними формами сифилиса. Пациентов, у которых не наблюдается полной нормализации данных показателей на фоне специфической терапии сифилиса, следует относить к группе риска по возникновению сердечно-сосудистой патологии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Сифилис на ранних этапах своего развития сопровождается гемостазиологическими нарушениями, которые зависят от клинической формы сифилиса.

2. Дисбаланс в системе коагуляционного гемостаза у больных ранними формами сифилиса возникает на фоне нарушения иммунологических показателей (sVCAM-1, СРБ) и нарушений липидного обмена (липопротеина (а), аполипопротеина А1, аполипопротеина В), которые не во всех случаях регрессируют под влиянием стандартной терапии.

Апробация результатов работы. Основные положения работы доложены на Межрегиональной конференции «Актуальные проблемы гемостазиологии и эндотелиологии» (Омск, 2003), VIII Сибирской научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматокосметологии и венерологии» (Новосибирск, 2004), Российском конгрессе «Генитальные инфекции и патология шейки матки» (Москва, 2004), II Межрегиональной научно-практической конференции «Патология сосудов и гемостаз» (Омск, 2005), X Всероссийском съезде дерматовенерологов (Москва, 2008),

Совещании руководителей дерматовенерологических служб Сибирского федерального округа (Омск, 2008) и XIII Сибирской межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Дерматовенерология Сибири: наука и практика» (Новосибирск, 2009).

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 10 печатных работ, из них – 3 в ведущих научных журналах, рецензируемых ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 120 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, двух глав, заключения, выводов. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 10 рисунками. Список использованных источников включает 185 работ (126 отечественных и 59 иностранных авторов).

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Омской государственной медицинской академии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Исследования выполнялись на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Омской государственной медицинской академии в 2003 – 2008 годы. Исследование выполнено в дизайне открытого когортного проспективного контролируемого (рисунок 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.

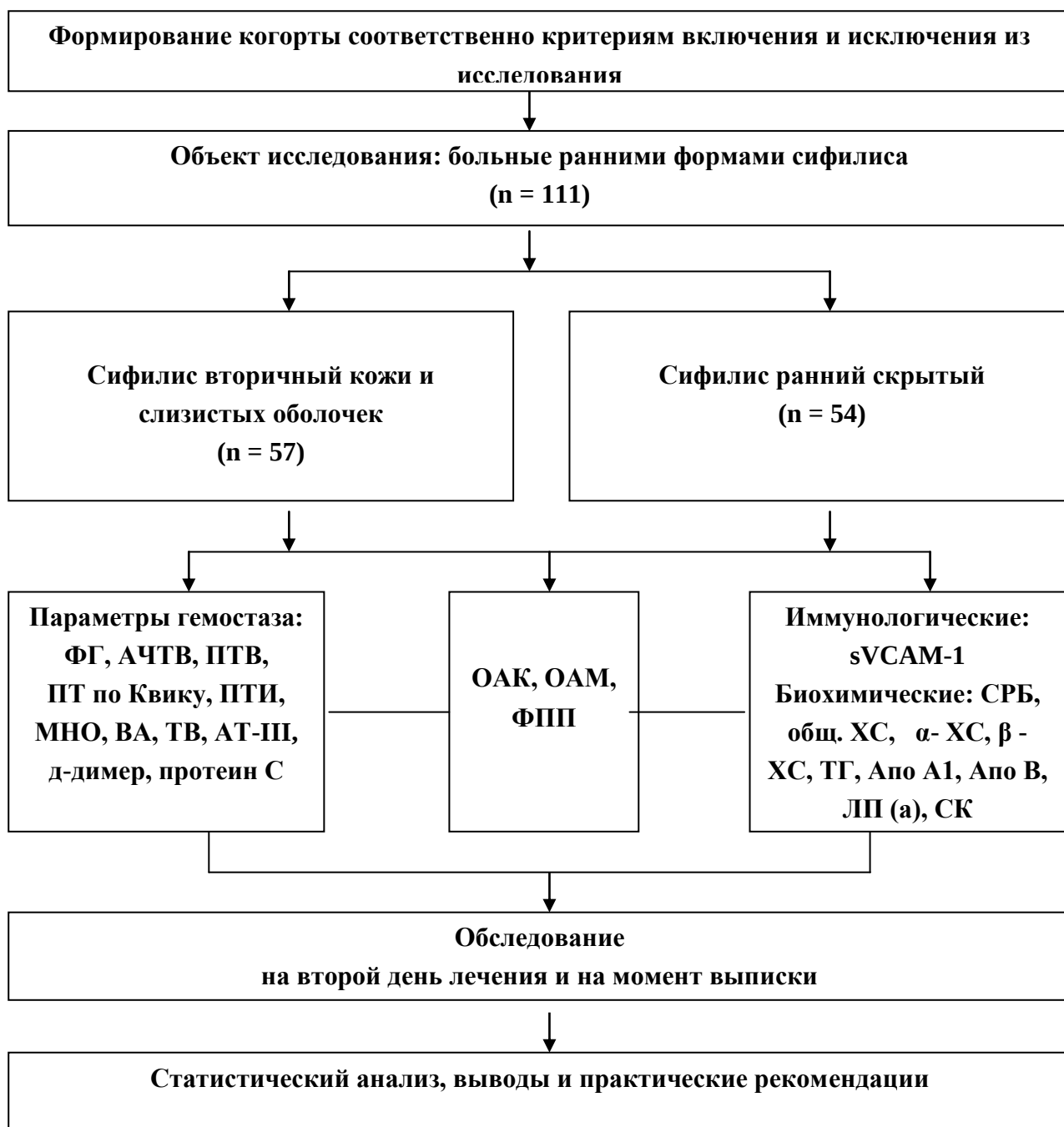


Рисунок 1. Дизайн исследования

Критерии включения:

1. Наличие клинико-лабораторных признаков вторичного сифилиса кожи и слизистых оболочек или раннего скрытого сифилиса. Диагноз сифилиса устанавливался в соответствии с Инструкцией МЗ РФ от 28.12.98 г. № 98/273
2. Возраст от 18 до 50 лет.
3. Отсутствие у обследуемого клинических, лабораторных и инструментальных признаков острых или обострения хронических воспалительных заболеваний на момент обследования и за две недели до его начала.

4. Информированное добровольное согласие пациента на участие в научном исследовании.

Критерии исключения:

1. Несоблюдение больным намеченного плана обследования и/или нежелание пациента продолжать участие в исследовании.

2. Необходимость использования медикаментов, влияющих на функцию эндотелия по поводу сопутствующих заболеваний или гормональных контрацептивов (для женщин).

3. Обострение хронических и возникновение острых воспалительных заболеваний в процессе исследования.

4. Курение в течение 12 часов перед забором крови.

5. Хронический алкоголизм, прием наркотических средств.

6. Ожирение.

7. Сопутствующая соматическая патология (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, атеросклероз, псориаз, почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания).

8. Болезни крови.

9. Наличие сопутствующих инфекций, передающихся половым путем.

10. Отягощенный наследственный анамнез (возникновение клинических признаков атеросклероза, ИБС, инфарктов миокарда, инсультов у ближайших кровных родственников в возрасте до 50 лет).

В ходе выполнения работы было обследовано 111 больных (у 57 пациентов - сифилис вторичный кожи и слизистых оболочек, у 54 - сифилис скрытый ранний), из них 46 (41,4 %) женщин и 65 (58,6 %) мужчин. Средний возраст составил $24,6 \pm 6,0$ года. Основой рандомизации являлись однородность по полу, возрасту и форме раннего сифилиса. В группу контроля вошли 30 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных сифилисом.

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 гемостазиологических, биохимических и иммунологических показателей проводилось на второй день лечения 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 тромбoplastиновое время, протромбиновое время, протромбиновое время по А. J. Qwick (1935) с расчетом ПТИ, МНО, содержание фибриногена (клоттинговые тесты с применением оптического способа детектирования), тромбиновое время (клоттинговый тест с применением механического способа детектирования), содержание в плазме крови антитромбина III (нефелометрический метод на анализаторе специфических белков «TURBOX»), Д-димера, волчаночного антикоагулянта (клоттинговые тесты), протеина С (хромогенный метод).

Методы биохимического и иммунологического исследования.

Обследование проводилось у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых ($n = 27$) и ранним скрытым сифилисом ($n = 24$). Для изучения

биохимических показателей у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек и ранним скрытым сифилисом применяли комплекс методов, включающий определение Апо А1, Апо В, ЛП (а) (иммунотурбидиметрический метод, Rifai N., Bachorik P. S., Albers J. J., 1999), Хс (ферментативный фотометрический тест «CHOD-PAP», Rifai N., Bachorik P. S., Albers J. J., 1999), ТГ (ферментативный фотометрический тест с глицерол-3-фосфатоксидазой, Rifai N., Bachorik P. S., Albers J. J., 1999), СК (метод основан на реакции сиаловой кислоты с индикатором, Rifai N., Bachorik P. S., Albers J. J., 1999) и СРБ (иммунотурбидиметрический тест). Измерения в сыворотке крови биохимических показателей проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Марс» производства фирмы Medison (Корея). Произведено определение уровня СРБ (иммунотурбидиметрический метод).

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

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы «Statistica for Windows 6.0.» (Реброва О. Ю., 2002), согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных (Глинский В. В., 1998; Гланц С., 1999).

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:

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

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

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

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 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 ($p < 0,0001$). Как показано на рисунке 2, 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.

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

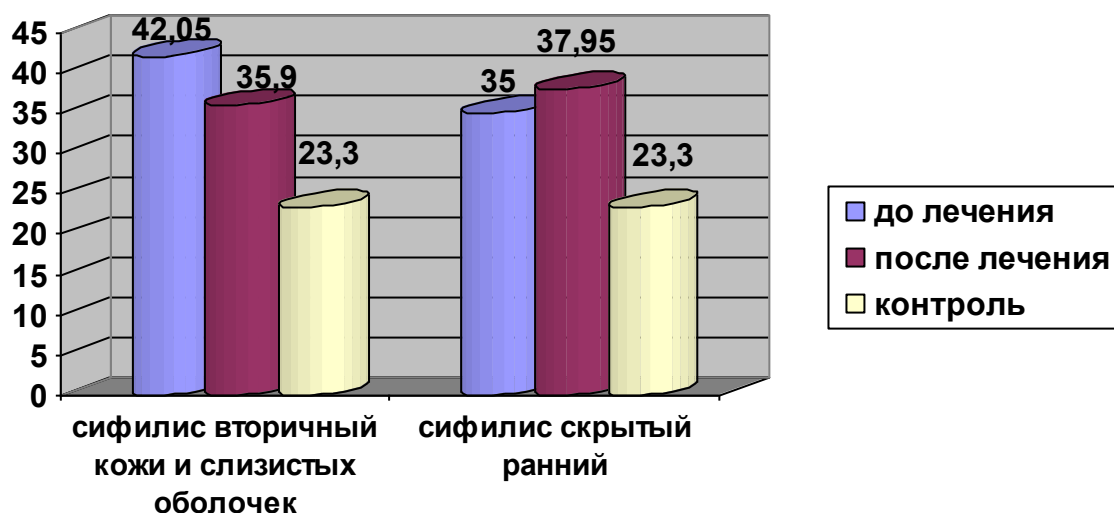


Рисунок 2. АЧТВ (с) в сыворотке крови больных ранними формами сифилиса до и после лечения

Волчаночный антикоагулянт и другие антитела к фосфолипидам – один из основных диагностических критериев антифосфолипидного синдрома (Решетняк Т. М., 2002; Levine J. S., 2000; Arnout J., 2001). 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. 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).

Тестом, используемым для оценки внешнего каскада свертывания плазмы, служит протромбиновое (тромбопластиновое) время. Было проведено исследование протромбинового теста у больных ранними формами сифилиса до и после лечения всеми доступными способами: определение протромбинового времени в секундах; протромбиновый тест по Квику; расчёт протромбинового индекса; расчёт международного нормализованного отношения.

Анализ данных, приведенных в таблице 1, выявил достоверное снижение уровня ПТ по Квику практически в 1,5 раза у больных обеих групп по

сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). На фоне проведенной терапии, в I группе отмечалось сохранение результатов ПТ на прежнем уровне ($p < 0,05$), а во II группе было зарегистрировано дальнейшее статистически значимое снижение показателя еще на 19,7 % от исходного уровня ($p < 0,00001$).

Таблица 1

Оценка достоверности различий результатов
протромбинового теста по Квику (%) в сыворотке крови больных ранними
формами сифилиса до и после лечения

Показатель	Сифилис вторичный кожи и слизистых оболочек (n = 30 чел.)			Сифилис скрытый ранний (n = 30 чел.)			Группа контроля (n = 30 чел.)		
	медиана	нижняя квартиль	верхняя квартиль	медиана	нижняя квартиль	верхняя квартиль	медиана	нижняя квартиль	верхняя квартиль
ПТ до лечения	82,15 *,**	63,9	112	79 *,**; ^	65,4	97,9	116,5	95,8	124
ПТ после лечения	83,6 *,**	64,8	106	63,45*,**; ^	51	80,7	116,5	95,8	124

Примечание: достоверность различий рассчитана:

* - между I, II и III группами (критерий Крускала-Уоллиса);

** - между I и III группами, II и III группами (U - критерий Манна-Уитни);

^ - до и после лечения (критерий Вилкоксона);

I группа - больные вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек; II группа - больные скрытым ранним сифилисом и III - группа контроля

Подобные изменения протромбинового времени описаны при токсической форме дифтерии (Малеев В. В., 2004). Укорочение протромбинового времени могло свидетельствовать о тенденции к гиперкоагуляции, хотя возникающие сдвиги не выходили за пределы допустимых значений. Известно, что протромбин синтезируется гепатоцитами как препропептид (Шиффман Ф. Дж., 2007). Возможно, снижение его уровня объясняется вовлечением в патологический специфический процесс клеток печени (Шапошников О. К., 1980; Буеверов А. О., 2008).

Зарегистрировано также снижение ПТИ в обеих клинических группах по сравнению с группой контроля. После лечения у больных вторичным сифилисом уровень ПТИ сохранялся на прежнем уровне, а при его скрытом течении имела тенденция к дальнейшему снижению. Клинически значимых сдвигов МНО у больных ранними формами сифилиса не выявлено.

Определение тромбинового времени необходимо для правильной трактовки результатов таких «глобальных» тестов, как АЧТВ и ПТВ (Панченко Е. П., 1999). Как отражено в таблице 2, тромбиновое время в обеих клинических группах до лечения было удлинено в сравнении с группой контроля: в I группе - на 13,2 % ($p < 0,01$), во II группе - на 6,6 % от уровня контрольной группы ($p > 0,05$).

Таблица 2

Оценка достоверности различий уровня ТВ (с) в сыворотке крови больных ранними формами сифилиса до и после лечения

Показатель	Сифилис вторичный кожи и слизистых оболочек (n = 30 чел.)			Сифилис скрытый ранний (n = 30 чел.)			Группа контроля (n = 30 чел.)		
	медиана	нижняя квартиль	верхняя квартиль	медиана	нижняя квартиль	верхняя квартиль	медиана	нижняя квартиль	верхняя квартиль
ТВ до лечения	12,85*;***; ^	11,7	18	12,1 *; ^	10,6	15	11,35	10,7	12
ТВ после лечения	13,1 ***; ^	11,5	16,4	11,6 ^	10,35	16,9	11,35	10,7	12

Примечание: достоверность различий рассчитана:

* - между I, II и III группами (критерий Крускала-Уоллиса);

*** - между I и III группами, II и III группами (U - критерий Манна-Уитни);

^ - до и после лечения (критерий Вилкоксона);

I группа - больные вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек; II группа - больные скрытым ранним сифилисом и III - группа контроля

В проведенном исследовании после специфической терапии уровень ТВ был несколько повышен в обеих клинических группах, по сравнению с контролем, но лишь у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек полученные данные были достоверны ($p < 0,05$). Многие авторы утверждают, что удлинение тромбинового времени происходит в присутствии продуктов деградации фибрина, при ДВС-синдроме, при поражении печени, наличии в крови волчаночного антикоагулянта (Баркаган З. С., 2001; Долгов В. В., 2005).

Уровень фибриногена в обеих клинических группах был повышен в сравнении с контрольной группой. После лечения отмечено снижение концентрации ФГ у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек и дальнейший рост у больных сифилисом ранним скрытым, что

может свидетельствовать о неполном разрешении воспалительных изменений у этих пациентов. В литературе отмечена прямая зависимость между уровнем содержания в крови фибриногена и риском развития ишемической болезни сердца (Herrick S., 1999).

Для характеристики состояния антикоагулянтной системы определялось содержание естественных антикоагулянтов: антитромбина III, протеина С.

Отмечено некоторое снижение концентрации АТ-III у больных ранними формами сифилиса, более выраженное в группе больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек ($p > 0,05$). Наследственный дефицит АТ-III встречается достаточно редко, гораздо чаще встречаются приобретенные его нарушения вследствие повышенного потребления (при ДВС-синдроме) или недостаточном синтезе, в том числе при поражении печени (Лычев В. Г., 2001). После проведения стандартной терапии наблюдалось повышение содержания АТ-III в обеих группах и данные показатели практически достигали уровня АТ-III группы контроля, что подтверждает обратимость возникших нарушений.

Второй важной группой физиологических антикоагулянтов являются протеин С и его кофактор протеин S (Баркаган З. С., 2001). Большое количество эндотелиальных рецепторов протеина С на эндотелии артерий может объяснить, почему частичная недостаточность протеина С является фактором риска артериальных тромбозов (Кудряшова О. Ю., 2000; Яковлев В. М., 2000). Исследование антитромбогенного потенциала сосудистого эндотелия имело исключительную важность, поскольку даже при повреждении эндотелия, для того, чтобы инициировалось тромбообразование, индукция тромбогенной активности должна сочетаться с депрессией антитромбогенных механизмов (Баркаган З. С., 1998). В ходе исследования не было выявлено дефицита естественных антикоагулянтов у больных ранними формами сифилиса.

Повышение в плазме крови уровня Д-димера является одним из главных маркеров глобальной активации системы гемостаза (Долгов В. В., 2005). При сравнении трех независимых групп отмечено, что уровень Д-димера в обеих клинических группах был повышен ($p = 0,05$) в сравнении с группой контроля. При этом группа с вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек определяла данные различия в большей степени, так как в I группе уровень Д-димера повышен на 12,6 % от уровня аналогичного показателя группы контроля ($p > 0,05$), во II группе - на 3,8 % от уровня контрольной группы ($p > 0,05$).

На фоне стандартной терапии в обеих группах этот показатель снижался, и стал в I группе на 0,8 % ($p > 0,05$), а во II группе на 2,5 % ниже ($p > 0,05$) показателя группы практически здоровых людей (таблица 3).

Таблица 3

Оценка достоверности различий уровня Д-димера (нг/мл) в сыворотке крови больных ранними формами сифилиса до и после лечения

Показатель	Сифилис вторичный кожи и слизистых оболочек (n = 30 чел.)			Сифилис скрытый ранний (n = 30 чел.)			Группа контроля (n = 30 чел.)		
	медиана	нижняя квартиль	верхняя квартиль	медиана	нижняя квартиль	верхняя квартиль	медиана	нижняя квартиль	верхняя квартиль
Д-димер до лечения	68,1*; ^	64	74	62,8 * ^	48	70	60,5	54	65,1
Д-димер после лечения	60 ^	51	69	59 ^	52	66	60,5	54	65,1

Примечание: достоверность различий рассчитана:

* - между I, II и III группами (критерий Крускала-Уоллиса);

** - между I и III группами, II и III группами (U - критерий Манна-Уитни);

^ - до и после лечения (критерий Вилкоксона);

I группа - больные вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек; II группа - больные скрытым ранним сифилисом и III - группа контроля

Полученный результат позволяет предположить, что при ранних формах сифилиса, возможно, имеет место активация внутрисосудистого свертывания крови, выраженная в слабой степени и принимающая обратное развитие при устранении повреждающего фактора в процессе лечения.

Результаты исследования показателей, характеризующих состояние сосудистого эндотелия у больных вторичным и ранним скрытым сифилисом до и после специфической терапии. Известно существование тесной взаимосвязи между системой гемостаза и иммунной системой, при этом изменения в одной из подсистем способны приводить к изменениям в другой (Кузник Б. И., 1989; Fitzgerald T. J., 1981). 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 ($p < 0,00001$). Как представлено на рисунке 3, у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек данные изменения были выражены в большей степени: 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 ($p = 0,00001$).

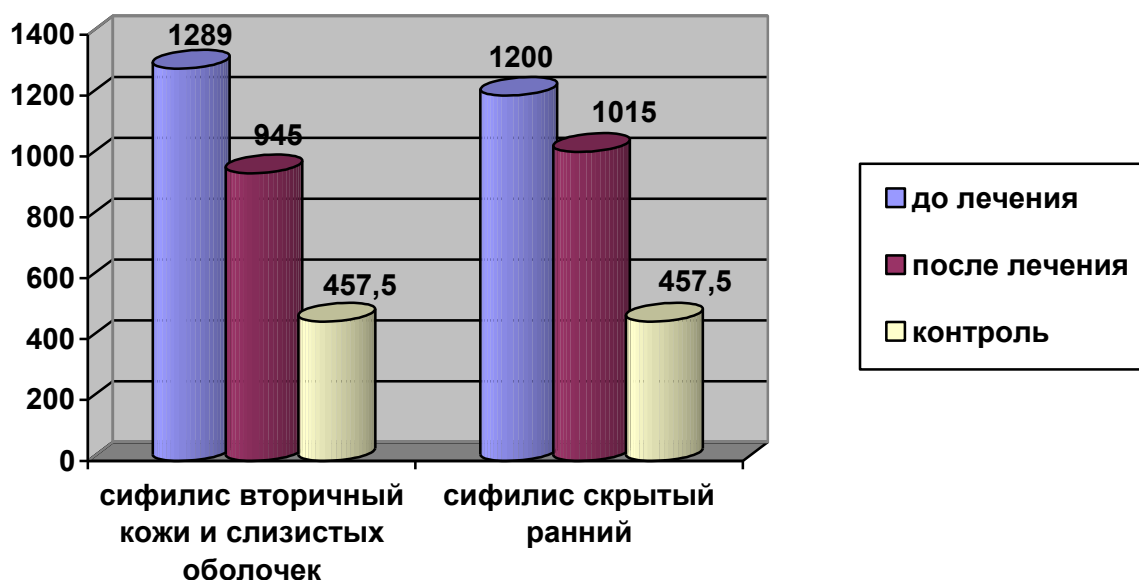


Рисунок 3. Концентрация sVCAM-1 (нг/мл) в сыворотке крови больных ранними формами сифилиса до и после лечения

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 ($p < 0,0001$), у больных ранним скрытым сифилисом уровень sVCAM-1 - на 15,4 % ($p < 0,0001$). 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).

В настоящее время уделяется большое внимание изучению «мягких» факторов риска в патогенезе атеросклероза и ИБС, в частности роли С-реактивного белка (Anzai T., 1997). При сравнении трех независимых групп зарегистрировано достоверное увеличение уровня СРБ ($p = 0,00001$). При этом увеличение концентрации СРБ в группе больных вторичным сифилисом было в 16,5 раза ($p = 0,00001$), а в группе больных ранним скрытым сифилисом – в

4,3 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). На фоне лечения уровень концентрации СРБ в I группе снизился на 87,7 % ($p = 0,0005$). Во II группе также отмечается уменьшение данного показателя, но в меньшей степени - на 54 % от исходного уровня ($p > 0,05$). При этом, уровень СРБ на момент окончания терапии сифилиса оставался у больных вторичным и ранним скрытым сифилисом более высоким, чем у лиц контрольной группы, превышая примерно в 2 раза ($p < 0,01$) показатели группы контроля. Этот показатель имеет важное прогностическое значение, поскольку даже небольшое повышение концентрации СРБ (до 3 мг/л) может отражать хроническое, субклинически протекающее воспаление сосудистой стенки и является тестом вторичного атеросклероза (Титов В. Н., 2008).

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.

Результаты исследования показателей липидного спектра у больных вторичным и ранним скрытым сифилисом до и после специфической терапии. На протяжении всей жизни плазменные липопротеиды находятся в постоянном контакте с эндотелиальным покровом кровеносных сосудов. Эндотелий вовлечен в катаболизм ЛПНП, ЛПОНП, прямо или косвенно вовлечен в процесс накопления липопротеидов в интима сосудов, что имеет прямое отношение к развитию атеросклероза (Климов А. Н., 1999). Была проведена оценка состояния обмена липопротеидов у больных ранними формами сифилиса.

Сравнение результатов, полученных при исследовании в сыворотке крови содержания общего холестерина и триглицеридов, не выявило достоверных различий в концентрации их между клиническими группами и группой контроля как до, так и после лечения.

По мнению некоторых ученых (Климов А. Н., 1999; Мельниченко А. А., 2005), измерение уровня белковых компонентов липопротеидов - аполипипропротеинов позволяет более точно предсказать течение атеросклеротических процессов, что и побудило включить в исследование определение содержания аполипипропротеинов в сыворотке крови больных ранними формами сифилиса. У пациентов обеих клинических групп по сравнению с контрольной было отмечено достоверное снижение уровня

Апо А-1 до лечения ($p < 0,01$). При этом у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек снижение было выражено в большей степени - на 14,4 % ($p < 0,005$), а при скрытом течении сифилиса - на 8,6 % ($p = 0,05$). При оценке концентрации Апо В у больных ранними формами сифилиса, выявлена тенденция к повышению данного показателя, как у больных I группы - на 12,4 %, так и у больных во II группе - на 10,2 % по сравнению с группой практически здоровых лиц.

После стандартной терапии уровень Апо А-1 в обеих клинических группах продолжал оставаться низким по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). У больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек после лечения зарегистрировано повышение концентрации Апо А-1 на 9 %, при этом у больных скрытым сифилисом данный показатель не только не увеличился, но даже несколько снизился. На фоне терапии получено достоверное увеличение концентрации Апо В у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек на 9,5 % от исходных данных ($p < 0,05$), а при скрытом течении сифилиса достоверных изменений уровня Апо В при сравнении с аналогичными показателями до лечения выявлено не было.

Можно считать установленной на основании эпидемиологических исследований связь повышенной концентрации ЛП (а) с развитием атеросклероза и поражением коронарных сосудов (Климов А. Н., 1999; Walton K. W., 1974). Было проведено исследование содержания данного липопротеида у больных ранними формами сифилиса. При сравнении результатов трех групп получено достоверное увеличение исходного уровня ЛП (а) в обеих клинических группах ($p = 0,01$) по сравнению с контрольной. При этом у больных II группы определялись данные различия в большей степени, так как увеличение концентрации ЛП (а) было в 3,5 раза ($p < 0,01$), а у больных I группы - в 2,6 раза по сравнению с группой контроля ($p = 0,01$). Различия же между I и II группами были не достоверны ($p > 0,05$).

После проведения стандартной терапии была выявлена тенденция к снижению содержания ЛП (а) в сыворотке крови больных ранними формами сифилиса. Более выраженное снижение концентрации ЛП (а) отмечено при манифестном течении сифилиса - на 24,9 %, во II группе снижение составило 9,3 % от исходного уровня. Но, несмотря на некоторое снижение содержания ЛП (а) после стандартной терапии сифилиса, уровень ЛП (а) в обеих группах продолжал превышать аналогичный показатель в группе контроля: у больных

ранним скрытым сифилисом данный показатель был повышен в 3,1 раза, а при вторичном сифилисе кожи и слизистых оболочек - в 2 раза.

Была проведена оценка содержания в сыворотке крови больных ранними формами сифилиса свободных сиаловых кислот, также являющихся маркерами воспалительного процесса. Содержание сиаловой кислоты в сыворотке крови было повышено у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек до лечения в 1,4 раза, при раннем скрытом сифилисе - в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$).

Таким образом, у больных вторичным и ранним скрытым сифилисом наиболее значимые изменения определялись при оценке активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени, протромбинового времени и Д-димера. Выявленные отклонения в состоянии коагуляционного гемостаза в сочетании с эндотелиальной дисфункцией и нарушениями обмена липопротеидов могут свидетельствовать о повышенном риске формирования сердечно-сосудистой патологии при сифилисе. Обнаруженные особенности системы свертывания крови у больных вторичным и ранним скрытым сифилисом указывают на необходимость исследований по оценке эффективности соответствующих патогенетических методов терапии для дальнейшего обоснованного их назначения в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения коагуляционного гемостаза распространены среди больных ранними формами сифилиса. Отклонения активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени, Д-димера 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.

2. Изменения, обнаруженные при раннем скрытом сифилисе, свидетельствуют о возможном латентном течении гемостазиологических нарушений.

3. У больных вторичным сифилисом выявлено увеличение концентрации sVCAM-1 - в 2,8 раза, при скрытом раннем сифилисе - в 2,6 раза, свидетельствующее об активации эндотелия.

4. У больных ранними формами сифилиса отмечаются изменения липидного состава крови: повышение содержания липопротеида (а) у больных

вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек – в 2,6 раза, у больных ранним скрытым сифилисом в 3,5 раза; дисбаланс соотношения аполипопротеинов, который характеризуется повышением аполипопротеина В у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек на 12,4 %, у больных ранним скрытым сифилисом на 10,2 % и снижением аполипопротеина А1 на 16,8 % и на 9,4 % соответственно. Содержание общего холестерина и триглицеридов не изменено.

5. После проведения специфической терапии положительная динамика гемостазиологических, иммунологических, биохимических показателей в обеих клинических группах отмечается в 63 % случаев.

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, Д-димер.

2. Для отражения дисбаланса обмена липопротеинов у больных вторичным и скрытым ранним сифилисом наиболее информативно исследование содержания липопротеида (а) и аполипопротеинов.

3. Отсутствие полной нормализации данных показателей на фоне специфической терапии сифилиса позволяет отнести данных пациентов к группе риска по возникновению сердечно-сосудистой патологии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оценка уровней провоспалительных цитокинов у больных вторичным и скрытым ранним сифилисом / А. И. Новиков, В. М. Яковлев, Ю. А. Новиков, А. В. Глотов, А. А. Семенкин, **Т. В. Репина**, А. А. Романов, Е. В. Радул // Первый Российский конгресс дерматовенерологов : сб. тр. – СПб., 2003. – Т. 2. – С. 65-66.

2. Оценка состояния сосудистого эндотелия у больных ранними формами сифилиса и у лиц с серорезистентностью на фоне специфической терапии / А. И. Новиков, Ю. А. Новиков, А. А. Романов, Е. В. Радул, **Т. В.**

Репина // Российский конгресс «Генитальные инфекции и патология шейки матки» : тезисы научных работ. – М., 2004. – С. 107.

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

4. Оценка эндотелиальной функции у больных вторичным сифилисом на фоне традиционной терапии / Ю. А. Новиков, В. М. Яковлев, Н. Г. Короткий, А. И. Новиков, **Т. В. Репина**, Е. В. Радул, А. А. Романов, Н. Г. Гордиенко, Т. В. Притыкина // Вестник РГМУ. – 2004. – № 4 (35). – С. 53-56.

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

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

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

8. Состояние коагуляционного гемостаза у больных ранним скрытым сифилисом на фоне традиционной терапии / Ю. А. Новиков, А. И. Новиков, **Т. В. Репина**, Т. В. Притыкина, Ю. А. Петрова, С. А. Коркина // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. - № 3. – С. 43-46.

9. Результаты клоттинговых тестов у больных ранними формами сифилиса на фоне традиционной терапии / Ю. А. Новиков, А. И. Новиков, **Т. В. Репина**, Т.В. Притыкина, Ю. А. Петрова // X Всероссийский съезд дерматовенерологов : тезисы научных работ. – М., 2008. – С. 55-56.

10. Оценка иммунновоспалительных и гемостазиологических реакций у больных вторичным сифилисом / Ю. А. Новиков, А. И. Новиков, **Т. В. Репина**, Е. В. Радул, Т. В. Притыкина, Ю. А. Петрова, А. А. Романов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2008. - № 6. – С. 70-74.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Апо А1 – аполипопротеин А1;
Апо В – аполипопротеин В;
АТ-III – антитромбин-III;
АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время;
ВА – волчаночный антикоагулянт;
ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
ИБС – ишемическая болезнь сердца;
ЛП (а) – липопротеид (а);
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности;
МНО – международное нормализованное отношение;
ОАК – общий анализ крови;
ОАМ – общий анализ мочи;
ПТВ – протромбиновое время;
ПТ – протромбиновый тест;
ПТИ – протромбиновый индекс;
СК – сиаловые кислоты;
СРБ – С-реактивный белок;
ТВ – тромбиновое время;
ТГ – триглицериды;
ФГ – фибриноген;
ФПП – функциональные пробы печени;
Хс – холестерин;
sVCAM-1 – vascular cellular adhesion molecule-1 – адгезивная молекула
сосудистых клеток-1.

Подписано в печать
Формат 60×84/16
Бумага офсетная
П.л. – 1,0
Способ печати – оперативный
Тираж 100

Издательско-полиграфический центр ОмГМА
644043, г. Омск, ул. Ленина, 12; тел. 23-05-98