

На правах рукописи

Обухов Андрей Петрович

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СИФИЛИСОМ
В ТУВИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» и в Государственном учреждении здравоохранения «Республиканский кожно-венерологический диспансер» (г. Кызыл, Республика Тыва)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Прохоренков Виктор Иванович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Максимова Юлия Владимировна

доктор медицинских наук, профессор

Козулин Евгений Александрович

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

Защита диссертации состоится «___» _____ 2010 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета ДМ 208.062.06 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

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

Автореферат разослан «_____» _____ 2010г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В течение последних 40 лет наиболее высокий уровень заболеваемости сифилисом в Российской Федерации (РФ) отмечался в середине 90-х годов XX века, в настоящее время наблюдается тенденция к снижению заболеваемости (Кубанова А. А. и соав., 2009). С начала 2000-х годов произошло перемещение центра тяжести заболеваемости сифилисом с южных округов в Западно-Сибирский и Восточно-Сибирский регионы (Кубанова А. А., Тихонова Л. И., 2004). В Республике Тыва (РТ) за период с 1992 по 2009 годы отмечалась неблагоприятная обстановка по сифилису с тенденцией к росту, высокий абсолютный и относительный удельный вес раннего скрытого сифилиса, объясняемый не только социально-экономическими факторами, но и активностью лечебных учреждений (Охотникова Л. А., 1997; Охотникова Л. А., Наумова С. В., 2001).

В РФ в различных социально-экономических условиях проживает неоднородное в антропологическом, этническом и этнокультурном отношении население (Алтухов Ю. П., 2003; Коненков В. И. и соав., 1997; Кучер А. Н. и соав., 2004).

Популяционный анализ показал зависимость течения сифилиса от генетических факторов, о чем свидетельствовало распределение HLA-антигенов (Ким Э. Г., 1989, 1990, 1992). В ряде работ отражена важная роль генетических факторов в характере проявления сифилиса (Ким А. Э., 2000; Chan S. H. et al., 1979; Klein G. P. et al., 1980; Wicher K. et al., 1985). При сифилисе значительную роль играет состояние иммунного статуса пациентов, которое определяется в первую очередь генами системы HLA человека (Цераиди Н. Ф. и соав., 1992, 1998). Генетические различия индивидуумов в локусе, кодирующем MHC белки, могут влиять на интенсивность и эффективность ответа хозяина на инфекцию (Болдырева, М. Н., 2007; Коненков В. И., 1999; Снелл Дж. и соав., 1972). Высказываются гипотезы о генетической детерминанте к болезням, связанной с наличием Ir-генов (Nishimura Y. et al., 1991; Svejgaard A. et al., 1975), не объясняющие важные особенности ассоциаций HLA с заболеваниями и вов-

леченные в них механизмы (Bach J., 1995; Dausset J. et al., 1980; George A. et al., 1995). Изучение распределения антигенов, генов и гаплотипов HLA у больных сифилисом в популяции тувинцев ранее не проводилось.

Цель исследования. Установить эпидемиологические и иммуногенетические особенности сифилиса в тувинской популяции.

Задачи исследования:

1. Изучить динамику заболеваемости сифилисом и факторы, определяющие эпидемиологические особенности распространения сифилиса в Республике Тыва за период 1992 – 2009 гг.

2. Изучить распределение антигенов системы HLA класса I и аллелей локуса HLA-DRB1, гаплотипов HLA у больных ранним сифилисом (A51) и здоровых лиц тувинской национальности.

3. Провести исследование связи распределения HLA-антигенов класса I и аллелей гена HLA-DRB1, гаплотипов HLA у больных первичным и вторичным сифилисом в тувинской популяции (A51.0 – A51.3).

4. Провести исследование связи распределения HLA-антигенов класса I и аллелей гена HLA-DRB1, гаплотипов HLA у больных ранним скрытым сифилисом в тувинской популяции (A 51.5).

Научная новизна. Впервые дана развернутая половозрастная характеристика больных различными формами сифилиса в Республике Тыва за период с 1992 по 2009 годы. Установлено, что наибольшая заболеваемость сифилисом регистрируется в возрастной группе женщин 20 – 29 лет. Выявлены эпидемиологические особенности сифилиса в Республике Тыва за период 1992 – 2009 гг., определяемые высокой заболеваемостью ранним скрытым сифилисом. Впервые установлена и охарактеризована ассоциативная связь продуктов генов системы HLA с сифилисом у лиц тувинской национальности. Впервые в научной практике проведено исследование генов HLA-DRB1 у больных ранним сифилисом (A 51) методом генотипирования. Выявлены различия в ассоциативных связях системы HLA с разными формами течения раннего сифилиса (A51.0 – A51.3 и A51.5), обусловленные HLA-генетическим профилем тувинской популяции.

Практическая значимость работы. Выявленные эпидемиологические особенности заболеваемости сифилисом у лиц женского пола, в возрасте 15 – 19 и 20 – 29 лет, и мужчин - 20 – 29 лет, положены в основу профилактических мероприятий для данных групп населения. Результаты иммуногенетических исследований могут быть использованы для прогнозирования течения сифилиса в отдельных популяциях.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Особенности заболеваемости сифилисом в Республике Тыва за период 1992 – 2009 гг. определяются преобладанием раннего скрытого сифилиса. Уровень заболеваемости сифилисом в РТ постоянно высокий и значительно превышает общероссийские показатели. Половозрастная и клинико-статистическая структура заболеваемости имеет особенности, характерные для демографического профиля населения РТ.

2. Существует зависимость течения раннего сифилиса и его форм от иммуногенетических параметров пациента. Иммуногенетический профиль тувинской популяции влияет на формирование типа течения сифилиса. Лица тувинской национальности предрасположены к скрытому течению заболевания. С течением раннего сифилиса в тувинской популяции положительно ассоциируются HLA-антигены A1, B17, B40. Антиген B5 и гаплотипы A9B5, B5DRB1 04 проявляют протективный эффект.

3. При первичном и вторичном сифилисе чаще встречаются HLA-антигены A3, B7, специфичность DRB1 15 и гаплотипы A3/B17, A3/B40, A9/B7, B7/DRB1 07, B7/DRB1 15, B17/DRB1 15.

4. При раннем скрытом сифилисе преобладают HLA-антигены A1, Cw3, B8, специфичность DRB1 07 и гаплотипы A2/B17, A9/B8.

Внедрение результатов исследования. Результаты данной работы используются в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, в работе ГУЗ «Рескожвендиспансер» г. Кызыла Республики Тыва.

Апробация материала. Материалы диссертации доложены и обсуждены на ежегодных заседаниях общества дерматовенерологов (Кызыл, Республика Тыва , 2006, 2007, 2008, 2009), на Краевой научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии» (Красноярск, 2006), на заседании общества дерматовенерологов (Красноярск, 2009).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 2 – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 6 глав, содержащих описание материала, методик и результатов исследования, выводов, практических рекомендаций; включает 24 таблицы, 4 рисунка. Список литературы представлен 207 источниками, из которых 136 отечественных и 71 иностранных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основными методами исследования были: статистический, аналитический, эпидемиологический, исторический когортный, метод комплемент-зависимого лимфоцитолита (серологическое типирование), метод с использованием ПЦР (молекулярно-генетическое типирование).

Эпидемиологический анализ заболеваемости сифилисом в Республике Тыва проведен за период с 1992 по 2009 годы. Анализировалась общая заболеваемость сифилисом и отдельно по нозологиям, распределение больных по полу, возрасту, социальной принадлежности. Для статистического анализа динамики и различия полученных данных рассчитывали параметрические критерии (среднюю арифметическую и ее ошибку ($M \pm m$), средние значения и ошибку относительных величин ($P \pm m_p \%$, критерий t Стьюдента, вероятность различий).

За единицу измерения принят статистически зарегистрированный случай сифилиса и карта типирования больного сифилисом и здорового донора тувин-

ской национальности по антигенам локусов HLA-A, B, C и аллелям гена HLA-DRB1.

В ходе работы было обследовано 133 здоровых донора, 41 больной сифилисом с клиническими проявлениями (первичный, вторичный сифилис) и 45 больных ранним скрытым сифилисом тувинской национальности, лечившихся в Республиканском кожно-венерологическом диспансере г. Кызыла Республики Тыва. Общая группа обследованных насчитывала 219 человек, в возрасте от 15 до 69 лет. Все лица обследованных групп были сопоставимы по полу и возрасту.

Критерии включения: лица тувинской национальности, больные сифилисом: формы сифилиса в соответствии с рубриками МКБ-10 (A51.0 – первичный сифилис половых органов, A51.1 – первичный сифилис анальной области, A51.2 – первичный сифилис других локализаций, A51.3 – вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек, A51.5 – ранний скрытый сифилис).

Критерии исключения: в исследование не включены пациенты не коренной национальности, метисы; лица, с сопутствующими ИППП; больные другими формами сифилиса.

Комплексное обследование на сифилис состояло из сбора анамнеза, клинического осмотра и серологического исследования крови (КСР, РМП, РПГА, ИФА). Серологическое обследование здоровых доноров проводилось методом КСР. Все виды проведенных исследований заносились в анкету.

Серологическое типирование по антигенам гистосовместимости I класса, генотипирование гена HLA DRB1 проводилось на базе лаборатории иммуногенетики отдела иммунологии Государственного Учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза Российской академии медицинских наук».

Типирование по 10 антигенам локуса HLA-A, 18 антигенам локуса HLA-B и 4 антигенам локуса HLA-C системы HLA человека осуществлялось стандартным микролимфоцитотоксическим тестом (Terasaki P., McClelland J., 1964; Ray J et al., 1974), антисыворотками производства фирмы

«Гисанс» (СПб). Анализ 13 специфичностей гена HLA-DRB1 проводился стандартным методом ДНК-типирования, рекомендованным фирмой «ДНК-Технология» (г. Москва). ДНК выделяли из замороженных лимфоцитов периферической крови и амплифицировали со специфичными праймерами в полимеразной цепной реакции. Выявление продуктов амплификации проводили гель-электрофорезом в 3 % агарозном геле, окрашенном бромистым этидием. В работе использован четырехканальный амплификатор ДНК «Терцик» (Россия).

Частоту антигенов, гаплотипов HLA и специфичностей гена HLA-DRB1 вычисляли с помощью общепринятых для этой системы генетико-статистических методов (Певницкий Л. А., 1988; Mattiuz P. et al., 1970); достоверность ассоциаций с заболеванием определяли, используя стандартный критерий χ^2 с поправкой F. Yates (1934) на непрерывность для малых выборок. Величину относительного риска (RR), этиологическую фракцию (EF), превентивную фракцию (PF) определяли по формуле Bengtsson B., Thomson G., (1981). Дополнительно RR по конкретному антигену вычисляли как отношение шансов (Bland J. M., Altman D. G., 2000). В работе использован 95 % доверительный интервал (CI).

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере типа «IBM PC» с использованием пакета программ «SPSS-11.5». Ассоциация антигенов HLA системы с разными формами течения сифилиса проверялась с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 по Пирсону (процедура Croosstabs в программе SPSS). В случае четырехпольных таблиц сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск заболевания по конкретному антигену вычисляли как отношение шансов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Государственным учреждением здравоохранения «Республиканский кожно-венерологический диспансер» (г. Кызыл, Республика Тыва).

Исследована заболеваемость сифилисом в Республике Тыва (РТ) за период с 1992 по 2009 годы. Эпидемия сифилиса началась после 1994 года, когда интенсивный показатель заболеваемости на 100 тыс. населения в РТ составлял 10,4 (в РФ – 86,2), с отставанием от начала эпидемического подъема в РФ на 1 год. В 1996 году заболеваемость сифилисом в РТ превысила общероссийскую в 2,7 раза, а на пике заболеваемости в 1998 году интенсивный показатель в РТ составлял 1562,4 и превышал заболеваемость по РФ в 6,6 раза. В некоторых районах РТ в 1998 году заболеваемость носила характер пандемии. С 1999 года отмечалось снижение заболеваемости сифилисом в 1,5 – 1,3 раза до интенсивного показателя 261,1 в 2003 году и ростом до 491,9 на 100 тыс. населения в 2008 году (рис. 1).

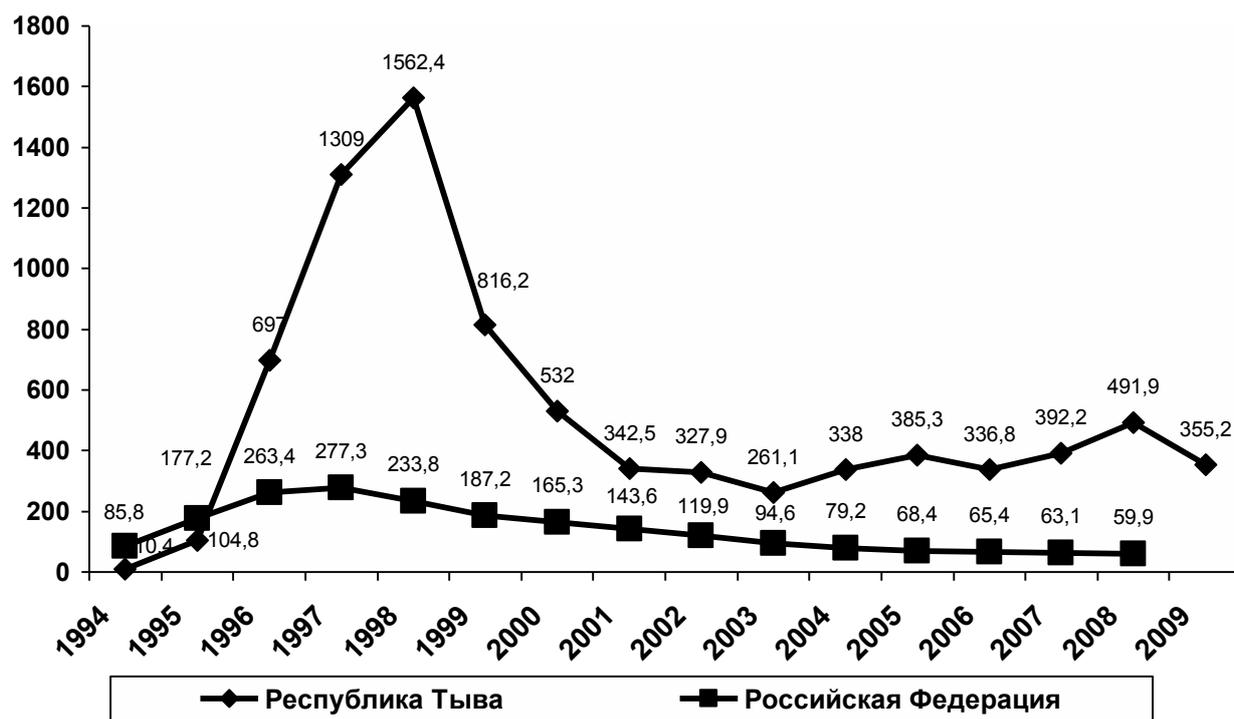


Рис. 1. Заболеваемость сифилисом в Республике Тыва и Российской Федерации (на 100 тыс. населения)

Для эпидемического подъема 1994 – 1998 гг. характерен экстенсивный рост заболеваемости ранним скрытым сифилисом (РСС). С 1999 г. постоянно высокий удельный вес РСС в структуре заболевания (рис. 2). В РТ ранние скры-

тые формы сифилиса в 1998 г. составили 53,6 % от всех зарегистрированных форм, в 1999 г. – 62,7 %, в 2000 г. – 68,3 %, в 2001 г. – 67,6 % (Шергин С. Н., 2005). При соответствующих показателях заболеваемости РСС за период 1998 – 2001 гг. составивших 836,9; 512,2; 363,4; 231,6 на 100 тыс. населения. В 2008 г. заболеваемость РСС составила 293,1 на 100 тыс. населения, при удельном весе в структуре заболевания – 59,6 %.

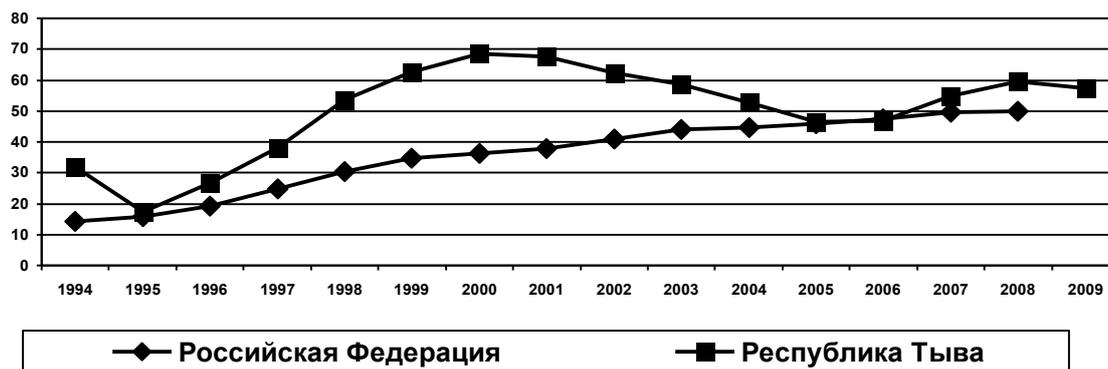


Рис. 2. Удельный вес раннего скрытого сифилиса в Республике Тыва и Российской Федерации (в %)

В РФ в период развития эпидемии отмечался рост первичных и вторичных форм в общей структуре заболеваемости (с низким удельным весом латентного сифилиса), с последующим снижением их в период угасания эпидемии и параллельно снижению заразных форм сифилиса и показателей заболеваемости в РФ с 1998 г. нарастали его скрытые формы как ранние, так и поздние (Кубанова А. А., 2004; Иванова М. А., 2006). В РТ выявлены другие закономерности: во-первых, заболеваемость сифилисом за исследуемый период, в том числе РСС, постоянно высокая; во-вторых, за период 1999 – 2009 гг. удельный вес латентного сифилиса ежегодно более 50 %.

За период 1993 – 1999 гг. рост сифилиса в РТ связывался с социально-демографическими показателями: высоким удельным весом сельских жителей, низкой плотностью населения, кочевым образом жизни, низкой доступностью медицинской помощи и поздним выявлением больных сифилисом (Тоскин И. А., 2000). Анализ заболеваемости сифилисом и РСС в городе и сельской

местности за период 1999 – 2003 гг., при постоянно неблагоприятной заболеваемости сифилисом, не имеет достоверных различий ($p > 0,05$).

С 2004 по 2009 годы уровень заболеваемости сифилисом в РТ городского населения в 1,1 – 1,2 раза превышал заболеваемость сельского населения. Высокая заболеваемость в некоторых районах, превышающая эпидемические показатели, свидетельствует о неравномерном «географическом» распределении заболеваемости в пределах Республики. На эпидемическом подъеме 1997 г. в социальном составе заболевших сифилисом контингент не работающих составил 59,6 %, а на эпидемическом пике в 1998 г. – 66,1 %, в начале 2000-х гг. – до 70 %, в 2007 г. – 58 % ($p < 0,05$).

В РТ для всех популяций характерен «растущий» тип половозрастной пирамиды с высокой долей лиц дорепродуктивного возраста (до 21 года) и низкой – лиц пострепродуктивного возраста (старше 50 лет), гендерное неравенство с увеличением доли женщин с 20 лет, высокая рождаемость и сверхсмертность мужчин во всех возрастных группах при среднем возрасте населения РТ 28,3 года против 36,7 года по РФ ($p < 0,0001$) (Пузырев В. П., 1999; Санчат Н. О., 2000; Эрдыниева Л. С., 2004).

«Прогрессивный» тип возрастной структуры населения РТ за период 1993 – 1999 гг. оказал влияние на динамику распространения сифилиса (Тоскин И. А., 2000). Сдвиг в возрастной структуре населения: удельный вес жителей в возрасте от 0 до 29 лет составляет 77,2 %, 30 – 39 лет – 18,8 % и старше 40 лет – 14,6 %, обуславливает более высокую заболеваемость и накопление инфекции в репродуктивных слоях населения.

По результатам исследования заболеваемости сифилисом за период 1992 – 2009 гг. установлено следующее:

1. Средняя заболеваемость сифилисом составляет 464,2 на 100 тыс. населения.

2. Средняя заболеваемость сифилисом женщин составляла 526,5 на 100 тыс. соответствующего пола и превышала заболеваемость мужчин в 1,3 раза ($p < 0,001$) (табл.1). Заболеваемость женского населения за весь анали-

зируемый период в возрастной группе 20 – 29 лет составила 321,3 % к общей заболеваемости по полу, принятой за 100 %, в группе 15-19 лет – 219,9 %, а в группе 30-39 лет – 107,6 %.

3. Среднегодовая заболеваемость женщин в возрастной группе 20 – 29 лет за период 1992 – 2009 гг. составляла 1691,6 на 100 тыс. соответствующего пола и постоянно превышала эпидемический порог в 1,7 раза, и 15 – 19 лет, где она составила 1153,9 и превысила эпидемический порог в 1,2 раза. На пике эпидемии в 1998 г. заболело сифилисом 6 женщин из 100 в возрастной группе 20 – 29 лет и 4 из 100 в возрастной группе 15 – 19 лет (табл. 1).

Таблица 1

Заболеваемость сифилисом населения РТ (женский пол) по возрасту на 100 тыс. соответствующего населения и возраста за период 1992 – 2007 гг.

Год	Всего случаев	0 – 14	15 – 19	20 – 29	30 – 39	40 и старше	на 100 тыс. лиц женского пола	на 100 тыс. нас. РТ
1992	8	0	0	20,4	12,4	0	5,1	4,5
1993	16	0	13,9	36,7	12,4	6,9	10,2	9,4
1994	14	0	20,8	24,5	20,7	0	9,0	10,4
1995	182	2,1	193,4	417,5	124,7	18,1	114,2	104,8
1996	1222	18,7	1882,3	2363,4	888,9	149,4	766,7	697,0
1997	2266	69,5	2991,3	5215,6	1669,2	290,0	1434,0	1309,4
1998	2794	129,2	4121,5	5778,0	2168,3	524,4	1837,4	1562,4
1999	1450	66,8	1999,0	2826,9	1125,0	290,0	913,9	816,2
2000	991	57,7	1303,5	1918,4	769,8	186,4	623,2	532,0
2001	655	41,6	810,6	1322,8	505,6	92,2	411,2	342,5
2002	596	40,9	772,9	1229,5	369,8	87,3	374,3	327,9
2003	488	26,0	721,7	872,3	331,8	58,3	303,9	261,1
2004	580	25,5	936,7	1096,4	232,9	76,4	359,6	338,0
2005	706	11,3	1064,2	1201,0	323,8	104,3	435,4	385,3
2006	600	23,0	793,1	1161,6	228,8	57,8	368,8	336,8
2007	747	16,1	838,2	1580,2	272,2	80,4	457,4	392,2
Среднее арифметическое	13315	33,0	1153,9	1691,6	566,9	126,3	526,5	464,2
% к общему числу по полу	100	6,2	219,1	321,3	107,6	24,0	100,0	

4. Среднегодовая заболеваемость у мужчин в возрастной группе 20 – 29 летних за период 1992 – 2009 гг. составляла 1195,0 на 100 тыс. соответствующего пола и превышала эпидемический порог в 1,2 раза. Заболеваемость мужского населения за весь анализируемый период в возрастной группе 20 – 29 лет составила 294,8 % к общей заболеваемости по полу, принятой за 100 %, в группе 15-19 лет – 153,1 %, а в группе 30-39 лет – 46,4 % (табл. 2).

5. Наибольшая заболеваемость сифилисом в РТ зарегистрирована в 1997 и 1998 гг. и составляла 1309,4 и 1562,4 на 100 тыс. населения соответственно.

Таблица 2

Заболеваемость сифилисом населения РТ (мужской пол) по возрасту на 100 тыс. соответствующего населения и возраста за период 1992 – 2007 гг.

Год	Всего случаев	0 - 14	15 - 19	20 - 29	30 - 39	40 и старше	на 100 тыс. лиц мужского пола	на 100 тыс. нас. РТ
1992	6	0	6,8	8,0	13,2	0	4,0	4,5
1993	13	0	0	24,2	21,9	5,8	8,8	9,4
1994	18	0	7,0	44,3	22,0	2,9	12,2	10,4
1995	141	0	49,7	280,3	180,5	38,5	95,4	104,8
1996	926	12,3	794,7	2079,3	735,4	294,0	628,7	697,0
1997	1789	59,7	1464,2	3750,2	1694,4	553,4	1177,6	1309,4
1998	2045	96,1	2820,4	3710,1	2094,4	664,9	1347,1	1562,4
1999	1086	68,1	1041,3	2003,2	974,4	385,9	714,2	816,2
2000	662	45,2	539,6	1234,0	568,4	248,8	435,9	532,0
2001	410	29,6	471,6	719,4	343,6	131,5	303,7	342,5
2002	423	26,2	376,4	748,2	411,2	142,1	280,0	327,9
2003	323	2,2	416,8	670,0	210,8	105,6	222,8	261,1
2004	461	18,1	547,6	969,5	294,1	138,0	317,5	338,0
2005	475	15,3	481,4	993,6	313,1	114,7	326,4	385,3
2006	432	22,2	418,2	948,3	259,5	78,7	296,3	336,8
2007	463	24,4	499,1	936,5	286,9	105,9	316,8	391,0
Средне-арифметическое	9702	24,6	620,9	1195,0	526,5	188,1	405,4	464,2
% к общему числу по полу	100	6,0	153,1	294,8	129,9	46,4	100,0	

б. Наибольшая заболеваемость сифилисом, в том числе ранним скрытым сифилисом ($p < 0,001$), регистрировалась в возрастной группе женщин 20 – 29 лет.

В проведенном исследовании у больных во вторичном периоде сифилиса в клинической картине отмечалась редкая розеола, преобладали папулезные высыпания генитально-анальной области с тенденцией к мокнутию, эрозированию и формированию широких кондилом. Наблюдалось отсутствие в клинике лейкодермы и проявлений пустулезного сифилиса. Результаты постановки РСК с трепонемным и нетрепонемным антигенами выявили более высокую зависимость выраженности иммунного ответа от формы сифилиса. Для группы больных с манифестным сифилисом был характерен высокий гуморальный уровень антител. Отмечалось снижение реактивности по КСР у больных РСС.

По результатам исследования, в группе больных ранним сифилисом по сравнению со здоровыми донорами была повышена частота встречаемости антигена HLA-A1 (32,5 % против 15,8 %; $\chi^2 = 7,50$, $p < 0,01$, RR = 2,57 (CI – 95%: 1,35 – 4,93), HLA-B17 (30,2 % против 14,3 % ; $\chi^2 = 7,19$, $p < 0,01$, RR = 2,60 (CI – 95%: 1,33 – 5,08), HLA-B40 (42 % против 26,3 % ; $\chi^2 = 5,07$, $p < 0,05$, RR = 2,02; CI – 95 %: 1,13 – 3,59). В то же время частота встречаемости антигена HLA-B5 у больных сифилисом была понижена по сравнению со здоровыми донорами (9,3 % против 21 %; $\chi^2 = 4,43$, $p < 0,05$, RR = 0,38 (CI – 95 %: 0,17 – 0,89). Частота встречаемости антигенов локуса HLA-C в обеих группах была практически одинаковой (табл. 3).

При сравнении разных групп больных сифилисом между собой и здоровыми донорами тувинской национальности были обнаружены несколько другие закономерности. Так у больных с манифестным сифилисом по сравнению с больными РСС и здоровыми донорами была повышена частота встречаемости антигена HLA-A3 (39 % против 20,0 % и 20,3 % соответственно). В группе больных РСС обнаружено повышение частоты встречаемости антигенов HLA-A1 (42,2%) и HLA-Cw3 (64,4%).

Таблица 3

Частота встречаемости антигенов HLA локусов HLA- A, B, C у больных сифилисом и здоровых лиц тувинской национальности

Антигены HLA	Здоровые (n=133)		Больные ранним сифилисом (n=86)	
	I		IV	
	Число	Частота	Число	Частота
A1	21	0,1579	28	0,3256
A2	47	0,3534	32	0,3721
A3	27	0,2030	25	0,2907
A9	48	0,3609	25	0,2907
A10	41	0,3083	20	0,2326
A11	20	0,1504	12	0,1395
A19	8	0,0602	5	0,0581
A28	7	0,0526	3	0,0349
A29	1	0,0075	3	0,0349
A30+31	20	0,1504	10	0,1163
B5	28	0,2105	8	0,0930
B7	22	0,1654	23	0,2674
B8	19	0,1429	17	0,1977
B12	15	0,1128	7	0,0814
B13	10	0,0752	4	0,0465
B14	3	0,0226	1	0,0116
B15	18	0,1353	9	0,1047
B16	4	0,0301	4	0,0465
B17	19	0,1429	26	0,3023
B18	4	0,0301	3	0,0349
B21	14	0,1053	8	0,0930
B22	8	0,0602	3	0,0349
B27	11	0,0827	6	0,0698
B35	17	0,0977	6	0,0698
B40	35	0,2632	36	0,4186
B41	6	0,0451	2	0,0233
B51	8	0,0602	3	0,0349
B53	1	0,0075	1	0,0116
Cw1	10	0,0752	8	0,0930
Cw2	19	0,1429	15	0,1744
Cw3	61	0,4586	41	0,4767
Cw4	30	0,2256	21	0,2442

В локусе HLA-B у больных сифилисом с клиническими проявлениями была повышена частота встречаемости HLA-антигенов В7 (36,6%), В17 (29,3%) и В40 (48,8%), тогда как у больных РСС с повышенной частотой встречались HLA-антигены В8 (28,9%), В17 (31,1%) и В40 (35,6%), а антиген HLA-B5 встречался с пониженной частотой (4,4%). Разница в частоте встречаемости антигенов в сравнении со здоровыми донорами во всех случаях была статистически достоверна.

Относительно частоты встречаемости гаплотипов HLA можно заметить, что у больных ранним сифилисом значительно чаще встречались гаплотипы HLA, в состав которых входили HLA-антигены В17 и В40, положительно ассоциирующиеся с течением раннего сифилиса (гаплотипы HLA-A2B17, HLA-A3B17, HLA-A3B40). Гаплотип HLA-A9B5, наоборот, у больных ранним сифилисом встречался с пониженной частотой, что позволяет говорить об определенной роли этого гаплотипа в детерминировании резистентности к сифилису. Разница в частоте встречаемости этих гаплотипов у больных сифилисом и здоровых доноров была статистически достоверна.

При сравнении частоты встречаемости гаплотипов HLA в разных группах больных сифилисом между собой и здоровыми лицами также были обнаружены определенные различия. Так у больных манифестным сифилисом была значительно повышена частота встречаемости HLA-гаплотипов А3В17 (14,6%), А3В40 (19,5%), А9В7 (19,5%) по сравнению с больными РСС (4,4%, 12,2%, 4,4% соответственно) и здоровыми лицами (2,3 %, 3,8 %, 6,8 % соответственно). В то же время РСС положительно ассоциировался с другими гаплотипами комплекса HLA человека. У больных этой формой заболевания по сравнению со здоровыми донорами и больными манифестным сифилисом с повышенной частотой встречались HLA-гаплотипы А2В17 (17,8 % против 5,3 % и 9,8 % соответственно) и А9В8 (20,0 % против 7,5 % и 4,9 % соответственно).

Исследование выявило разницу в частоте встречаемости ряда антигенов класса I и гаплотипов системы HLA у больных сифилисом и здоровых лиц туvinской национальности, а также у больных с разным течением заболевания.

По данным Н. Ф.(Цераиди 1992), у больных ранним сифилисом была повышена частота встречаемости HLA-антигенов В7, В18, DR2. По данным Э. Г. Ким (1992), у больных с активными проявлениями сифилиса чаще встречаются HLA-антигены А3, В5, а с латентными – HLA-антигены А11, В15 (Ким А. Э., 2000). Однако исследователи изучали взаимоотношения паразита и хозяина в других этнических группах.

Генетические различия индивидуумов в локусе, кодирующем МНС белки, могут влиять на интенсивность и эффективность ответа хозяина на инфекцию (Снелл Дж., 1979; Болдырева М. Н., 2007). В исследовании у больных манифестным сифилисом была повышена частота встречаемости специфичности HLA-DRB1 15 по сравнению с больными РСС и здоровыми лицами (34,1 % против 13,3 % и 15,8 % соответственно) (табл. 4).

Таблица 4

Частота встречаемости специфичностей гена HLA-DRB1 у больных разными формами сифилиса

Специфичности гена HLA-DRB1	Здоровые (n=120)		Манифестный сифилис (n=41)		Ранний скрытый сифилис (n=45)		Больные ранним сифилисом (n=86)	
	I		II		III		IV	
	Число	Частота	Число	Частота	Число	Частота	Число	Частота
01	6	0,0500	3	0,0732	3	0,0889	6	0,0698
03	22	0,1833	5	0,1220	9	0,2000	14	0,1628
04	38	0,3167	10	0,2439	14	0,3111	24	0,2791
07	18	0,1500	5	0,1220	18	0,4000	23	0,2674
08	7	0,0583	5	0,1220	5	0,1333	10	0,1163
09	9	0,0750	4	0,0976	4	0,0889	8	0,0930
10	3	0,0250	3	0,0732	1	0,0222	4	0,0465
11	20	0,1667	6	0,1463	7	0,1556	13	0,1512
12	19	0,1583	7	0,1707	9	0,2000	16	0,1861
13	23	0,1917	9	0,2195	6	0,1333	15	0,1744
14	18	0,1500	7	0,1707	5	0,1111	12	0,1395
15	19	0,1580	14	0,3415	6	0,1333	20	0,2326
16	7	0,0583	0	0	0	0	0	0

Во всех случаях разница была статистически достоверна: $\chi^2 = 4,11$; $p < 0,05$ и $\chi^2 = 5,22$; $p < 0,05$ соответственно). В то же время у больных РСС значительно чаще встречалась аллель HLA-DRB1 07 (40 %) по сравнению с

больными манифестным сифилисом (12,2 %) и здоровыми лицами (15 %). Разница во всех случаях была статистически достоверна: $\chi^2 = 7,66$; $p < 0,01$ и $\chi^2 = 10,57$; $p < 0,001$ соответственно) (табл. 4).

Исследованием установлены гаплотипы HLA-B/DRB1, оказывающие наибольшее влияние на характер проявления сифилитической инфекции (табл. 5). У больных манифестным сифилисом наиболее часто встречались гаплотипы HLA: B7/DRB1 07, B7/DRB1 15, B17/DRB1 15 по сравнению с больными РСС и здоровыми лицами. У больных ранним сифилисом достоверно реже по сравнению со здоровыми лицами встречался гаплотип HLA-B5/DRB1 04 (3,5 % против 12,5 %).

Таблица 5

Наиболее часто встречающиеся гаплотипы HLA-B/DRB1 у здоровых лиц и больных сифилисом тувинской национальности

Гаплотип	Здоровые (n=120)		Манифестный сифилис (n=41)		Ранний скрытый сифилис (n=45)		Больные ранним сифилисом (n=86)	
	I		II		III		IV	
	Число	Частота	Число	Частота	Число	Частота	Число	Частота
B5/DRB1 04	15	0,1250	2	0,0488	1	0,0222	3	0,0349
B5/DRB15	10	0,0833	1	0,0244	0	0	1	0,0116
B7/DRB1 04	12	0,1000	4	0,0976	4	0,0889	8	0,0930
B7/DRB1 07	4	0,0333	6	0,1463	1	0,0222	7	0,0814
B7/DRB1 13	0	0	5	0,1220	1	0,0222	6	0,0698
B7/DRB1 15	4	0,0333	7	0,1707	1	0,0222	8	0,0930
B8/DRB1 04	8	0,0667	1	0,0244	2	0,0444	3	0,0349
B8/DRB1 07	5	0,0417	0	0	8	0,1778	8	0,0930
B17/DRB1 07	5	0,0417	0	0	10	0,2222	10	0,1163
B17/DRB1 08	0	0	1	0,0244	2	0,0444	3	0,0349
B17/DRB1 13	8	0,0667	3	0,0732	1	0,0222	4	0,0465
B17/DRB1 15	2	0,0167	6	0,1463	1	0,0222	7	0,0814
B40/DRB1 04	14	0,1167	7	0,1707	4	0,0889	11	0,1279
B40/DRB1 11	7	0,0583	5	0,1220	2	0,0444	7	0,0814
B40/DRB1 12	7	0,0583	3	0,0732	3	0,0667	6	0,0698
B40/DRB1 13	3	0,0250	6	0,1463	2	0,0444	8	0,0930
B40/DRB1 14	4	0,0333	2	0,0488	4	0,0889	6	0,0698
B40/DRB1 15	6	0,0500	7	0,1707	3	0,0667	10	0,1163

Исследованием показано влияние специфичностей гена HLA-DRB1 на течение заболевания ранним сифилисом у лиц тувинской национальности, при-

чем определяющими иммуногенетическими факторами в возникновении разных форм сифилиса у тувинцев являются гаплотипы HLA-A/B и HLA-B/DRB1, образованные антигенами и специфичностями HLA, характерными для той или иной формы заболевания сифилисом.

По мнению Н. Ф. Цераиди и соавт.(1992), первичной ассоциацией в формировании иммунного ответа на возбудитель сифилиса является ассоциация с геном, детерминирующим антиген HLA-DR-2, однако работа выполнена серологическими методами типирования. В проведенном исследовании аллель DRB1 15 (2) первична в положительной ассоциации с манифестным течением сифилиса и вероятно характеризует пониженную иммунореактивность к сифилису. Аллель DRB1 07 первична в чувствительности к раннему скрытому сифилису и вероятно характеризует повышенную иммунореактивность к возбудителю сифилиса. Ассоциаций фенотипа DRB1 с ранним сифилисом не обнаружено, что вероятно свидетельствует об отсутствии естественной резистентности к сифилису.

Определенные варианты генов HLA класса II ассоциированы с развитием и устойчивостью к развитию ряда инфекций или к определенному течению болезни, то есть участвуют в процессе естественного отбора. Наличие наиболее распространенных аллелей отражает селективные преимущества их носителей за счет обеспечения адекватной иммунологической реакции в данных условиях (Коненков В. И., 1999). Известно, что тувинцы имеют значительные отличия от европеоидов в отношении распределения антигенов системы HLA в популяции и у них повышена частота встречаемости вторичных иммунодефицитов по сравнению с европеоидами как самой Республики, так и Сибири, что ассоциируется с HLA-антигенами B17, B40, DRB1 07, которые маркируют аутоиммунный и иммунодефицитный иммунопатологические синдромы. С иммунодефицитным синдромом в тувинской популяции также положительно ассоциируются HLA-антигены A3, B21, B12. В то же время HLA-антигены A1, A11, B5 являются маркерами резистентности по отношению к данному иммунопатологическому синдрому. Помимо этого было показано снижение общей

функциональной активности системы макрофагов по сравнению с европеоидами (Голованова О. В., 2000; Рычков Ю. П., 2000). Вполне вероятно, что особенности иммунологических параметров откладывают отпечаток на течение заболевания сифилисом у тувинцев, у которых отмечается высокий удельный вес раннего скрытого сифилиса в структуре заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость сифилисом по Республике Тыва за период 1992 – 2009 гг. постоянно высокая, среднегодовой показатель составляет 464,2 на 100 тыс. населения, в период 1999 – 2009 гг. удельный вес латентного сифилиса ежегодно составляет более 50 %. Преобладание раннего скрытого сифилиса является основной эпидемиологической особенностью заболеваемости сифилисом в тувинской популяции. Средняя заболеваемость сифилисом женщин превышала заболеваемость мужчин в 1,3 раза ($p < 0,001$). Наибольшая заболеваемость сифилисом регистрировалась у женщин в возрасте 20 – 29 и 15 – 19 лет и у мужчин – 20 – 29 лет.

2. С течением раннего сифилиса в тувинской популяции положительно ассоциируются HLA-антигены A1, B17, B40. Антиген B5 и гаплотипы A9B5, B5DRB1 04 проявляют протективный эффект.

3. С течением первичного и вторичного сифилиса в тувинской популяции положительно ассоциируются HLA-антигены A3, B7, B17, B40, DRB1 15 и гаплотипы A3/B17, A3/B40, A9/B7, B7/DRB1 07, B7/DRB1 15, B17/DRB1 15.

4. Течение раннего скрытого сифилиса в тувинской популяции положительно ассоциируется с HLA-антигенами A1, Cw3, B8, B17, DRB1 07 и гаплотипами A2/B17, A9/B8.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В современный период в Республике Тыва группы лиц женского пола, в возрасте 15 – 19 и 20 – 29 лет, и мужчин, в возрасте 20 – 29 лет, должны быть под пристальным вниманием для первичной и вторичной профилактики сифи-

лиса. Иммуногенетические исследования могут быть использованы для прогнозирования течения сифилиса в отдельных популяциях.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Обухов А. П., Прохоренков В. И., Поспелов Л. Е., Карачева Ю. В. HLA-антигены у больных сифилисом в тувинской популяции // Бюллетень сибирской медицины.– 2008.– № 1 (перечень ВАК).– С. 46-50, автора – 0,13 п.л.

2. Сырнева Т. А., Обухов А. П., Сурганова В. И., Куулар У. Ч. Основные эпидемиологические закономерности распространения сифилиса в Республике Тыва // Клиническая дерматология и венерология.– 2009.– № 3 (перечень ВАК).– С. 35-37, автора – 0,1 п.л.

3. Обухов А. П. К вопросу об эпидемиологии сифилиса в тувинской популяции // Сибирский журнал дерматологии и венерологии.– 2006.– № 7.– С. 109, автора – 0,13 п.л.

4. Обухов А. П., Поспелов Л. Е., Карачева Ю. В. HLA-антигены у больных сифилисом в тувинской популяции // Сибирский журнал дерматологии и венерологии.– 2009.– № 10 (II).– С. 92-95, автора – 0,2 п.л.

5. Обухов А. П. Ассоциация специфичностей локуса HLA-DRB1 с разными вариантами течения сифилиса в тувинской популяции / Сибирский журнал дерматологии и венерологии.– 2009.– № 10 (II).– С. 113 – 117, автора – 0,6 п.л.

6. Обухов А. П., Прохоренков В. И. Иммуногенетика сифилиса // Сибирский журнал дерматологии и венерологии.– 2009.– № 10 (II).– С. 117 – 121, автора – 0,3 п.л.

7. Обухов А. П., Куулар У. Ч. К вопросу об эпидемиологии сифилиса в республике Тыва // Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера : материалы III Российской научной конференции с международным участием.– Новосибирск, 2006.– 88-89, автора – 13 п.л.

8. Обухов А. П. Эпидемиология сифилиса в Республике Тыва // II Всероссийский конгресс дерматовенерологов : тезисы научных работ.– Санкт-Петербург, 2007.– С. 20, автора – 0,13 п.л.

9. Обухов А. П. Антигены гистосовместимости у больных разными формами сифилиса в тувинской популяции // II Всероссийский конгресс дерматовенерологов : тезисы научных работ.– Санкт-Петербург, 2007.– С. 141, автора – 0,13 п.л.

10. Обухов А. П. Серологическая картина скрытого сифилиса у лиц коренной национальности Республики Тыва // Актуальные вопросы дерматовенерологии : материалы научно-практической конференции.– Красноярск, 2006.– С. 106-107, автора – 0,25 п.л.

11. Обухов А. П. Эпидемиологические особенности сифилиса в Республике Тыва // Актуальные вопросы дерматовенерологии : материалы научно – практической конференции.– Красноярск, 2006.– С. 104-105, автора – 0,25 п.л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИФА	– иммуноферментный анализ
КСР	– комплекс серологических реакций
РМП	– реакция микропреципитации
РПА	– реакция пассивной гемагглютинации
РСС	– ранний скрытый сифилис
НЛА	– человеческие лейкоцитарные антигены
МНС	– главный комплекс гистосовместимости