

© ШПРАХ В. В., КОСТИНА У. С.

УДК: 616.8-002.6-039.11:616.98:578.828Н1V

DOI: 10.20333/2500136-2018-1-66-71

ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО НЕЙРОСИФИЛИСА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

В. В. Шпрах¹, У. С. Костина^{1,2}

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск 664049, Российская Федерация

²Иркутский областной кожно-венерологический диспансер, Иркутск 664003, Российская Федерация

Цель исследования. Проведение сравнительного анализа частоты развития, тяжести клинического течения раннего нейросифилиса (РНС), а также эффективности его специфической терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов (основная группа) и у лиц без ВИЧ-инфекции (группа сравнения).

Материал и методы. Представлены результаты сравнительного анализа частоты развития, тяжести клинического течения РНС, а также эффективности его специфической терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов (основная группа) и у лиц без ВИЧ-инфекции (группа сравнения) в Иркутской области. В основную группу входило 85 пациентов с сочетанием сифилиса и ВИЧ-инфекции, в группу сравнения – 1006 пациентов с сифилисом без ВИЧ-инфекции, которые находились на стационарном лечении в Иркутском областном кожно-венерологическом диспансере (ИОКВД) в период с 2000г. по 2016г.

Результаты. Выявлено, что РНС развивался в 1,5 раза чаще (в 87,0 % в основной группе и в 56,6 % в группе сравнения), протекал в виде клинических форм с более выраженным неврологическим дефицитом и хуже поддавался специфической терапии в основной группе, чем в группе сравнения.

Заключение. РНС у ВИЧ-позитивных больных возникал раньше и чаще, протекал в виде более тяжелых клинических форм, а специфическая антибиотикотерапия отмечалась более низкой эффективностью по сравнению с больными сифилисом без ВИЧ-инфекции. Полученные результаты говорят о необходимости изменения тактики диагностики и оптимизации терапевтических подходов к лечению нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ключевые слова: ранний нейросифилис, ВИЧ-инфекция, сочетание раннего нейросифилиса и ВИЧ – инфекции, частота раннего нейросифилиса, клинические формы раннего нейросифилиса, терапия раннего нейросифилиса.

Для цитирования: Шпрах ВВ, Костина УС. Особенности раннего нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных больных. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018;(1): 66-71. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-66-71

PECULIARITIES OF EARLY NEUROSYPHILIS IN HIV-INFECTED PATIENTS

V. V. Shprakh¹, U. S. Kostina^{1,2}

¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk 664049 Russian Federation

²Irkutsk Regional Dermatovenereologic Dispensary, Irkutsk 664003 Russian Federation

The aim of the research. The aim of this study was to compare the frequency of development, the severity of the clinical course of early neurosyphilis (RNS), and the efficacy of its specific therapy in HIV-infected patients (main group) and in persons without HIV infection (comparison group).

Material and methods. The results of a comparative analysis of the frequency of development, the severity of the clinical course of the RNS, and the effectiveness of its specific therapy in HIV-infected patients (the main group) and in people without HIV infection (comparison group) in the Irkutsk region are presented. The main group consisted of 85 patients with a combination of syphilis and HIV infection, in the comparison group - 1006 patients with syphilis without HIV who were hospitalized at the Irkutsk Regional Dermatovenereologic Dispensary in period from 2000 to 2016.

Results. It was revealed that RNS was developed 1.5 times more often (in 87.0 % in the main group and in 56.6 % in the comparison group), proceeded in the clinical forms with a more pronounced neurologic deficit and was worse succumbed for specific therapy in the main group than in group of comparison.

Conclusion. RNS in HIV-positive patients occurred earlier and more often, was in the severe clinical forms, and specific antibiotic therapy was marked with lower efficacy compared with syphilis patients without HIV infection. The obtained results indicate the need to change the tactics of diagnosis and optimize the therapeutic approaches to the treatment of neurosyphilis in HIV-infected patients.

Key words: early neurosyphilis, HIV infection, combination of early neurosyphilis and HIV infection, frequency of early neurosyphilis, clinical forms of early neurosyphilis, early neurosyphilis therapy.

Citation: Shprakh VV, Kostina US. Peculiarities of early neurosyphilis in HIV-infected patients. *Siberian Medical Review.* 2018;(1): 66-71. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-66-71

Введение

Заболеваемость нейросифилисом в Иркутской области с 2000 по 2016 г. также, как и в целом по России, имеет тенденцию неуклонного роста [1-3]. Так, в 2000 г. в Иркутской области не было зарегистрировано ни одного случая нейросифилиса, а в 2015 г. таких пациентов состояло на учете уже 194. В настоящее время эпидеми-

ологическая ситуация в Иркутской области характеризуется ростом заболеваемости нейросифилисом. В то же время, на фоне увеличения количества регистрируемых случаев нейросифилиса происходит неуклонный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Так, по данным СПИД-центра г. Иркутска за 2016 г., Иркутская область занимает второе место в Российской Федерации по за-

болеваемости ВИЧ-инфекцией. Почти 1,5 % населения Иркутской области инфицированы ВИЧ. На начало 2017 года здесь было 49 494 чел. ВИЧ-инфицированных, на начало июня 2017 г. зарегистрировано уже 51 278 человек с диагнозом ВИЧ-инфекция. При такой эпидемиологической обстановке в практике неврологов и дерматовенерологов стали все чаще встречаться случаи сочетания нейросифилиса и ВИЧ-инфекции [4, 5].

Материал и методы

Для получения результатов статистического анализа использовался отбор основной и контрольной групп из генеральной совокупности, который осуществлялся с помощью серийной выборки. Было проведено сравнение двух групп пациентов. В первую группу входило 85 пациентов с сочетанием сифилиса и ВИЧ-инфекции (далее – основная группа), во вторую – 1006 пациентов с сифилисом без ВИЧ-инфекции (далее – группа сравнения), которые находились на стационарном лечении в Иркутском областном кожно-венерологическом диспансере (ИОКВД) в период с 2000 по 2016 гг. В основной группе из 85 человек 41 пациент к моменту поступления в ИОКВД уже состоял на учете в СПИД-центре и сообщил о наличии ВИЧ-инфекции и свой эпидемиологический номер при сборе анамнеза, а 44 пациента включались в группу после получения положительного результата иммунного блоттинга после скрининга в стационаре ИОКВД. Обследование включало в себя осмотр дерматовенеролога, невролога, серологическое исследование крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Все пациенты находились в стационарном отделении ГБУЗ ОКВД г. Иркутска под наблюдением невролога на протяжении 20 дней с момента поступления. Осмотр невролога проводился ежедневно.

Для постановки диагноза раннего нейросифилиса (РНС) учитывались следующие показатели ликвора [6]: количество форменных элементов (цитоз), содержание белка, наличие суммарных антител (Ig G) к *Treponema Pallidum*, определяемых методом иммуноферментного анализа (ИФА), реакция микропреципитации (РМП), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА). Если от момента начала заболевания до момента постановки диагноза проходило менее пяти лет, то пациенту выставлялся диагноз раннего нейросифилиса. При сроках заражения от пяти лет и более пациент наблюдался с диагнозом позднего нейросифилиса и не включался в дизайн исследования. Для определения формы нейросифилиса использовалась классификация К. Р. Аствацатурова. Количественные признаки проверяли на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В тех случаях, когда распределение статистически значимо ($p < 0,005$) отличалось от нормального (гауссова), использовали непараметрические методы статистики. Описание количественных признаков при нормальном распределении в группах сравнения представлено в виде M , где M – средняя арифметическая. Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (в %) значений. Для

оценки статистической значимости различий качественных данных при наличии в таблице сопряженности всех абсолютных значений более 10 использовали критерий χ^2 , при наличии абсолютных значений в таблице сопряженности от 5 до 10 – критерий χ^2 с поправкой Йейтса, а при наличии абсолютных значений менее 5 – точный критерий Фишера. Изменения считались статистически значимыми при $p < 0,005$.

Результаты и обсуждение

Всего с 2000 по 2015 гг. в Иркутской области было зарегистрировано 643 случая РНС. Из них РНС сочетался с ВИЧ-инфекцией в 74 случаях. За анализируемый период количество случаев РНС возросло в 6,8 раз: с 31,4 случая в год (за 2000-2012 гг.) до 214,3 случая в год (за 2013 – 2015 гг.). Столь значительное увеличение вновь зарегистрированных случаев РНС может быть объяснено несколькими причинами. Во-первых, по статистическим данным областного кожно-венерологического диспансера (ОКВД) г. Иркутска в последние годы происходит патоморфоз сифилитической инфекции с увеличением числа скрытых и асимптомных форм заболевания [7]. Отсутствие кожных проявлений сифилиса можно объяснить тем, что в части случаев бледная трепонема уже на начальных стадиях инфицирования проникает через гематоэнцефалический барьер, вызывая хронический подострый лептоменингит. Эта гипотеза подкрепляется результатами анализа проведенных исследований с ЦСЖ у пациентов с ранним скрытым сифилисом. У 45,8 % обследуемых (71 из 155 человек) был лабораторно подтвержден РНС на начальных стадиях заболевания. Во-вторых, ранее ведущую роль в заражении ВИЧ-инфекцией играло внутривенное употребление наркотических веществ. В настоящее время все большую значимость приобретает половой путь передачи ВИЧ-инфекции. Как следствие этого, происходит рост случаев одновременного заражения пациентов сифилисом и ВИЧ-инфекцией, что ведет к более раннему вовлечению нервной системы в процесс специфического воспаления. Полученные нами данные позволяют предположить не просто более тяжелое течение сифилиса на фоне ВИЧ-инфекции, а развитие заболевания по типу суперинфекции с возникновением клинических форм, более характерных для позднего нейросифилиса, малой эффективностью проводимой терапии и неблагоприятным прогнозом в плане развития необратимого неврологического дефекта.

В основной группе было проанализировано 85 случаев сочетания сифилиса и ВИЧ-инфекции. Диагноз РНС был подтвержден в 74 случаях, что составило 87 % от пропунктированных. В группе сравнения люмбальную пункцию с целью исключения специфического поражения головного мозга провели 1006 пациентам. Положительные реакции на нейросифилис были выявлены в 569 случаях, что составило 56,6 % от всех наблюдаемых пациентов группы сравнения. Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о статистически значимом более частом проникновении бледной трепонемы через

гематоэнцефалический барьер с развитием воспаления сосудов, оболочек и вещества головного мозга у пациентов с сочетанием сифилиса и ВИЧ-инфекции по сравнению с больными сифилисом без последней, что делает необходимым проведения люмбальной пункции всем ВИЧ-позитивным пациентам с сифилисом для своевременного выявления нейросифилиса и раннего начала специфической терапии до возникновения стойкого неврологического дефицита.

На основании данных анамнеза был проведен анализ частоты возникновения РНС в основной группе и группе сравнения в зависимости от длительности заболевания. Все пациенты были разделены на группы со сроком от момента предполагаемого заражения до момента постановки диагноза сифилиса от нескольких месяцев до 5 лет с шагом в один год. Результаты указанного анализа отражены в таблице (табл.1).

Таблица 1

Сравнительный анализ положительных результатов специфических серологических тестов с ЦСЖ в основной группе и группе сравнения в зависимости от длительности заболевания

Длительность заболевания, год	Основная группа (n=85)			Группа контроля (n=1006)			p
	всего	NS подтвержден		всего	NS подтвержден		
		Кол-во, чел	%		Кол-во, чел	%	
0-1	43	40	93	32	12	37,5	<0,001
1-2	21	18	85,7	151	58	38,4	<0,001
2-3	15	12	80,0	517	222	42,9	<0,01
3-4	4	3	75	306	203	66,3	>0,05
4-5	2	1	50	86	74	86	>0,05
Всего	85	74	87	1006	569	56,6	>0,05

У ВИЧ-инфицированных пациентов РНС подтверждался наиболее часто в течение первого года с момента заражения сифилисом (93 %). В последующие изучаемые периоды значимого снижения частоты выявления обнаружено не было, и частота возникновения РНС в основной группе оставалась стабильно высокой (75 %-87 %) на протяжении большинства изучаемых периодов. Резкое снижение частоты развития до 50 % в период 4-5 лет от момента заражения сифилитической инфекцией можно объяснить низкой численностью выборки (2 человека). Низкая численность данной анализируемой группы обусловлена тем, что пациенты, имеющие в качестве сопутствующего заболевания ВИЧ-инфекцию, находятся в группе повышенного риска развития специфической патологии нервной системы, и люмбальная пункция проводится у них в большинстве случаев в первые 1-3 года от момента выявления заболевания. Исключения составляют лишь случаи позднего самостоятельного обращения пациента за медицинской помощью или неоднократный отказ

от проведения люмбальной пункции. Ясно, что при увеличении численности пациентов с длительностью течения сифилиса 4-5 лет частота выявления приближалась бы к средним значениям в основной группе в целом или превысила его. Более раннее и частое вовлечение в процесс специфического воспаления нервной системы в основной группе можно объяснить сходными звеньями патогенеза ВИЧ-инфекции и сифилитической инфекции. Одной из основных систем защиты от инфекций являются лимфоциты, разнообразные субпопуляции которых обеспечивают запоминание патогена и усиление иммунного ответа на повторное его введение. Известно, что у больных нейросифилисом уровень содержания в крови почти всех исследуемых субпопуляций лимфоцитов существенно снижен. Глубокие изменения в клеточном звене иммунитета связаны в данном случае со снижением CD2-зависимой альтернативной активацией Т-клеток. При этом происходит уменьшение содержания такого важного раннего маркера активации, как CD25, обеспечивающего формирование высокоаффинного рецептора на поверхности клеток для ИЛ2, основным биологическим эффектом которого является стимуляция пролиферации Т-клеток [8]. На этом фоне ВИЧ-инфекция поддерживает состояние хронической активации иммунной системы, которое характеризуется активацией В- и Т-лимфоцитов и повышенными уровнями противовоспалительных цитокинов и хемокинов. Генерализованная активации иммунной системы позволяет ВИЧ стимулировать собственную репликацию, поскольку вирус инфицирует преимущественно активированные лимфоциты CD4. Таким образом, ВИЧ быстро запускает порочный круг, который способствует прогрессированию заболевания, а в сочетании с сифилитической инфекцией происходит взаимное отягощение заболеваний, что приводит к раннему проникновению бледной трепонемы через гематоэнцефалический барьер и вовлечению в процесс воспаления сосудов и оболочек головного мозга.

Изучение частоты выявления РНС в группе сравнения в зависимости от длительности течения заболевания позволило выявить следующую закономерность: чем дольше протекает заболевание, тем выше вероятность возникновения нейросифилиса. Достоверно известно, что в раннем и отдаленном периодах нейросифилиса имеют место неврологические нарушения, выраженность которых зависит от длительности заболевания. В данном случае аутоиммунный характер механизма повреждения нервной ткани с процессами демиелинизации [9, 10] обуславливает вовлечение как сосудистой стенки, так и собственно мозговой ткани, и чем дольше этот механизм реализуется, тем грубее будет приобретенный неврологический дефицит.

Сравнительный анализ частоты возникновения различных клинических форм [11] РНС в основной и контрольной группах выявил между ними значимые различия (табл. 2).

Таблица 2
Клинические формы РНС в основной группе и группе сравнения

Форма нейросифилиса	Основная группа (n=74)		Группа сравнения (n=569)		p
	Кол-во, чел.	%	Кол-во, чел.	%	
Скрытый (асимптомный) нейросифилис	30	40,5	455	80	<0,001
Острый генерализованный сифилитический менингит	6	8,1	17	2,9	<0,05
Базальный менингит	21	28,4	28	5	<0,01
Сифилитическая гидроцефалия	-	-	15	2,6	-
Ранний менингovasкулярный сифилис	7	9,5	21	3,7	<0,05
Сифилитические невриты и полиневриты	1	1,4	10	1,8	>0,05
Сифилитический менингомиелит	2	2,7	12	2,1	>0,05
Сифилитическое поражение уха и глаза *	-	-	11	1,9	-
Ретробульбарный неврит	7	9,5	0	0	-

Примечания: *лабиринтит, ирит, иридоциклит, увеит, хориоретинит, хорионеврит.

Диагноз асимптомного нейросифилиса выставлялся в тех случаях, когда по данным неврологического осмотра у больных не было обнаружено каких-либо признаков вовлечения нервной системы, но в ЦСЖ присутствовали характерные для нейросифилиса отклонения. Данная форма регистрировалась преимущественно у пациентов группы сравнения и составила 80 % от всех регистрируемых форм в этой группе. В основной группе скрытый нейросифилис диагностировался гораздо реже (40,5 %; $p < 0,001$).

Подъем высокой температуры, выраженный цефалгический синдром, рвота и головокружение в сочетании с симптомами менингизма при положительных ликвородиагностических тестах на сифилис служили основанием для постановки диагноза острого генерализованного менингита. Данная клиническая форма РНС встречалась в 8,1 % случаев в основной и в 2,9 % случаев в группе сравнения ($p < 0,05$).

Базальный менингит характеризуется поражением отдельных участков оболочек головного мозга, чаще всего в области его основания. Базальный менингит в основной группе встречался в 28,4 %, тогда как в контрольной группе – в 5 % ($p < 0,01$).

Ранний менингovasкулярный сифилис встречался более чем в два раза чаще в основной группе, чем в группе сравнения (9,5 % и 3,7 % соответственно; $p < 0,05$). Пациенты из основной группы имели более выраженный неврологический дефицит (бульбарный паралич, дизартрия, выраженный гемипарез и гемигипестезия, выраженный вестибуло-атактический синдром), чем па-

циенты группы сравнения (легкий гемипарез и гемигипестезия).

Достоверных различий между частотой встречаемости сифилитических невритов и полиневритов в основной группе и группе сравнения выявлено не было (1,4 % и 1,8 % соответственно; $p > 0,05$).

Сифилитический менингомиелит встречался в 2,7 % случаев в основной группе и в 2,1 % – в группе сравнения ($p > 0,05$).

Сифилитическое поражение уха и глаза [12] встречалось в 1,9 % случаев только в группе сравнения в виде ирита, иридоциклита, увеита и хориоретинита, а изолированное поражение зрительного нерва в виде ретробульбарного неврита (9,5 % случаев) было зафиксировано лишь среди пациентов основной группы, что позволяет предположить уязвимость и раннее вовлечение у них в воспалительный процесс зрительных нервов.

Результаты исследования, указывают, что при сочетании РНС и ВИЧ – инфекции специфическое поражение нервной системы характеризуется развитием клинических форм РНС с более выраженным и часто необратимым неврологическим дефектом (базальный менингит, генерализованный сифилитический менингит, ранний менингovasкулярный сифилис, ретробульбарный неврит). Эти клинические формы встречались у 55 % больных с ВИЧ-ассоциированным РНС, тогда как у пациентов с РНС без ВИЧ-инфекции такие формы выявлялись в 12 % случаев, т.е. в 4,6 раза реже ($p < 0,01$).

Для объективной оценки эффективности проведенной терапии и решения вопроса о необходимости проведения дополнительного курса антибиотикотерапии использовались РМП и ИФА Ig G ликвора через один год после лечения. В связи с тем, что некоторая часть пациентов после постановки диагноза и проведенного лечения не выполняют рекомендации по лабораторному контролю заболевания, были изучены результаты лечения у 56 человек из основной группы и 265 человек из группы сравнения. Для сравнительной характеристики эффективности лечения использовали два значения: 1 – РМП крови, ИФА ликвора при выписке, 2 – РМП крови, ИФА ликвора при контроле через один год. При анализе результатов снижением считалось уменьшение титра РМП крови через год после проведенного лечения в два и более раз по сравнению с РМП при выписке. Пациент относился к группе снижения ИФА, если значения ИФА при контроле через один год были меньше значений ИФА после выписки. При превышении значений РМП, ИФА через год по сравнению со значениями РМП, ИФА при выписке динамика РМП учитывалась в графе повышение. Если значения ИФА и РМП не изменялись, то пациент учитывался в группе без динамики лабораторных показателей.

Полученные результаты (табл. 3, табл.4) указывают, что у пациентов с сочетанием РНС и ВИЧ-инфекции более чем в половине случаев проведенная специфическая антибиотикотерапия оказалась неэффективной и им требовалось проведение дополнительного курса лече-

ния. Обращает на себя внимание, что среди пациентов без динамики показателей по РМП в основной группе значения ИФА выросло, что говорит о персистенции инфекции и необходимости проведения дополнительного курса антибиотикотерапии.

Таблица 3

Негативация РМП крови через один год после проведенного лечения в основной группе и группе сравнения

Динамика РМП	Основная группа (n=56)		Группа сравнения (n=265)		p
	Кол-во, чел	%	Кол-во, чел	%	
Снижение	11	19,7	226	85,3	<0,001
Повышение	27	48,2	5	1,9	<0,01
Без динамики	18	32,1	34	12,8	<0,05

Таблица 4

Значения ИФА ликвора через один год после проведенного лечения в основной группе и группе сравнения

Динамика ИФА	Основная группа (n=56)		Группа контроля (n=265)		p
	Кол-во, чел	%	Кол-во, чел	%	
Снижение	21	37,5	241	90,9	<0,001
Повышение	34	60,7	24	9,1	<0,001
Без динамики	1	1,8	-	-	-

В группе сравнения количество пациентов с повышением титра РМП и значений ИФА было в 6 раз меньше, чем в основной группе (9,1 % и 60,7 % соответственно: $p < 0,001$). Случаи отсутствия динамики титра РМП можно объяснить истинной серорезистентностью, а повышение значений ИФА и РМП в группе пациентов без ВИЧ-инфекции обусловлено не всегда достаточной эффективностью антибиотикотерапии ввиду низкой проницаемости ГЭБ для бензилпенициллина натриевой соли.

Заключение

Таким образом, у пациентов с сочетанием сифилиса и ВИЧ-инфекции по сравнению с больными сифилисом без ВИЧ-инфекции имелись более раннее и частое возникновение РНС, более тяжелые его клинические формы, а также отмечалась более низкая эффективность специфической антибиотикотерапии. Все это требует углубленного обследования больных сифилисом в сочетании с ВИЧ-инфекцией с обязательным проведением ликвородиагностики даже при отсутствии объективных симптомов неврологического дефицита.

Литература / References

1. Кубанова АА, Лесная ИН, Кубанов АА, Мелехина ЛЕ, Каспирович МА. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;5:4-21. [Kubanov AA, Lesnaya IN, Kubanov

AA, Melekhina LE, Kaspirovich MA. The analysis of an epidemiological situation and the loudspeaker of incidence of infections, sexually transmitted, and dermatologists in the territory of Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venereologii*. 2015;(5):4-21. (In Russian)]

2. Anshu A, Cheng CL, Chee SP. Syphilitic uveitis: an Asian perspective. *British Journal of Ophthalmology*. 2008;92(5):594-597. DOI: 10.1136/bjo.2007.133843

3. Катунин ГЛ, Мелехина ЛЕ, Фриго НВ, Ротанов СВ, Китаева НВ, Лесная ИН. Анализ заболеваемости и качества лабораторной диагностики нейросифилиса в Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011;(3):18-26. [Katunin GL, Melekhina LE, Frigo NV, Rotanov SV, Kitaeva NV, Lesnaya IN. Analysis of the neurosyphilis incidence rate and quality of laboratory diagnostics in the Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venereologii*. 2011;(3):18-26. (In Russian)]

4. Arendt G, Nolting T. Neurological complications of HIV infection. *Nervenarzt*. 2008;12(79):1449-1462

5. Костина УС, Шпрах ВВ. Случаи раннего нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015;(3):129-132. [Kostina US, Shprakh VV. Cases of HIV-infected patients early neurosyphilis. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2015;(3):129-132. (In Russian)]

6. Новиков ЮА, Долгих ТИ, Кидалов МБ, Радул ЕВ, Филиппов СО, Новгородова ТИ. Клинико-серологические параллели в диагностике нейросифилиса. *Омский Научный вестник*. 2012;1:43-46. [Novikov YuA, Dolgikh TI, Kidalov MB, Raul EV, Filippov SO, Novgorodova TI. Diagnosis of neurosyphilis: clinically and serological controversies. *Omsk Scientific Bulletin*. 2012;1:43-46. (In Russian)]

7. Колоколова АМ, Колоколов ОВ, Абрамова ТП. Патоморфоз клинических проявлений нейросифилиса. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012;(2):463-69. [Kolokolova AM, Kolokolov OV, Abramova TP. Pathomorphosis of the clinical manifestations of neurosyphilis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012;(2):463-69. (In Russian)]

8. Чухловина МЛ, Бичун ЕА. Иммунологические аспекты нейросифилиса. *Инфекция и иммунитет*. 2015;2:131-136. [Chukhlovina ML, Bichun EA. Immunological aspects of neurosyphilis. *Infection and Immunity*. 2015;(2):131-136. (In Russian)]

9. Прохоренков ВИ, Максимов АС, Обухов АП, Гимодеева ТЕ. Современные представления об иммунных изменениях при сифилисе. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;(4):20-27. [Prokhorenkov VI, Maksimov AS, Obukhov AP, Gimadeeva IE. Modern ideas about immune changes in syphilis. *Siberian Medical Review*. 2014;(4):20-27. (In Russian)]

10. Казиев АХ, Гочияева МС, Карпов СМ, Кубрин ЕА. Клинико-иммунологические сопоставления в ранние и поздние периоды нейросифилиса. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2010;(2):209-212. [Kaziev AH, Gochiyayev MS, Karpov SM, Kubrin EA. Clinical and immunological Association in early and late periods of neurosyphilis. *Health*

and Education in XXI Century. 2010;(2):209-212. (In Russian)]

11. Колоколов ОВ, Шоломов ИИ, Бакулев АЛ, Кравченя СС, Колоколова АМ. Нейросифилис: проблемы диагностики и классификации. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010;6(3):632-636. [Kolokolov OV, Sholomov II, Bakulev AL, Kravchenya SS, Kolokolov AM. Neurosyphilis: problems of diagnostics and classification. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010;6(3):632-636. (In Russian)]

12. Колбенева ИО, Каменских ТГ, Колоколов ОВ, Бакулев АЛ, Колоколова АМ. Зрительные нарушения у больных скрытым сифилисом. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012;(2):460-463. [Kolbeneva IO, Kamenskikh TG, Kolokolov OV, Bakulev AL, Kolokolova AM. Visual impairment in patients with latent syphilis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012;(2):460-463. (In Russian)]

Сведения об авторах

Шпрах Владимир Викторович, д.м.н., профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100; тел.: (3952)465326, e-mail: irkmapo@irk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1650-1275>.

Костина Ульяна Сергеевна, аспирант, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100; врач, Иркутский областной кожно-венерологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Фурье, 2; тел.: 89149465382; e-mail: Kostina.uliana2015@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5288-6964>

Author information

Vladimir V. Shprakh, Dr. Med. Sci., Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 100, Yubileiny microdistrict, Irkutsk, Russian Federation 664049; Phone: + 7 (3952)465326, e-mail: irkmapo@irk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1650-1275>.

Ulyana S. Kostina, Postgraduate Student, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 100, Yubileiny microdistrict, Irkutsk, Russian Federation 664049; Irkutsk Regional Dermatovenerologic Dispensary; Address: 2, Furrye Str., Irkutsk, 664003, Russian Federation; Phone: + 79149465382; e-mail: Kostina.uliana2015@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5288-6964>

Поступила 27.11.2017 г.
Принята к печати 12.12.2017 г.

Мнение по проблеме / Opinion about the problem



© КЕРЧЕВА М. А., РЯБОВА Т. Р., ГУСАКОВА А. М., РЯБОВ В. В.

УДК: 616.127-005.8-03: 616.124.2-008

DOI: 10.20333/2500136-2018-1-71-78

ВЛИЯНИЕ ДОКСИЦИКЛИНА НА РАЗВИТИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПЕРВИЧНЫМ ПЕРЕДНИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

М. А. Керчева¹, Т. Р. Рябова¹, А. М. Гусакова¹, В. В. Рябов^{1,2,3}

¹Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск 634009, Российская Федерация

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, 634050, Российская Федерация

³Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск 634050, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить влияние дополнительного краткосрочного назначения доксициклина на развитие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка (ЛЖР) у больных острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМспST).
Материал и методы. Включен 21 пациент с острым первичным передним Q-ИМспST, поступившие в отделение и прошедшие процедуру коронароангиографии в течение первых 24-х часов от начала заболевания. Эхокардиографию и определение маркеров дегенерации межклеточного матрикса проводили на 1-е (T1), 3-и (T2), 7-е (T3), 14-е сутки (T4) и через 6 месяцев после острого ИМ (T5). Сразу после включения в исследование «методом конвертов» определяли больных, которым назначали доксициклин в течение первых 7 суток.
Результаты. Выявлено значимое снижение матричной металлопротеиназы (ММП)-9 и повышение ММП-3 уже к T3, продолжающееся до T5 ($p < 0,05$). Динамика ММП-2, как и ТИМП1 не выявлено. Соотношение ММП9/ТИМП1 снизилось с T2 к T3 ($p < 0,05$). Концентрация С-концевого тепепептида снизилась уже к T4 ($p < 0,05$). Выявлена связь конечного систолического объема (КСО) ЛЖ и диастолического (КДО) ЛЖ с уровнем ММП-9 в точке T5 ($r = 0,81$, $r = 0,77$, $p < 0,05$, соответственно). В группе с дополнительным назначением доксициклина отмечено повышение уровня ММП-3 к T3, продолжающееся до T5, и снижение С-концевого тепепептида с T1 к T5 ($p < 0,05$). В группе с назначением стандартной терапии ИМ - повышение уровня ММП-2 с T3 к T5, значимое снижение ММП-9 с T1 к T5, соотношение ММП9/ТИМП1, напротив намного ниже в точке T2 и T3 ($p < 0,05$). Показатели КДО в точке T5 и КСО ЛЖ в точке T3-5 были значимо больше в группе с дополнительным назначением доксициклина. В другой группе выявлена большая величина ФВ ЛЖ и апикальной ротации, меньшая величина ИНЛС, 2D глобальной продольной деформации и базальной ротации в ранние и отдаленные сроки после ИМ.

Заключение. Дополнительное назначение доксициклина пациентам с острым первичным передним ИМспST подавляет активность ММП-2 и повышает активность ММП-3 с 7-х суток к 6-ти месячному периоду наблюдения. Значимо снижает интенсивности распада коллагена I типа к 14-м суткам. Выявлено отсутствие влияния терапии доксициклином на уровень ММП-9 и развитие неблагоприятного ЛЖР.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, доксициклин, инфаркт миокарда, неблагоприятное ремоделирование левого желудочка.

Для цитирования: Керчева МА, Рябова ТР, Гусакова АМ, Рябов ВВ. Влияние доксициклина на развитие благоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(1): 71-78. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-71-78