

Особенности иммунного реагирования при нейросифилисе

Ю.А. Новиков, Т.И. Новгородова, М.Б. Кидалов, А.А. Чермошенцев, С.О. Филиппов, Л.И. Орлова

Particular features of the immune response in case of neurosyphilis

YU.A. NOVIKOV, T.I. NOVGORODOVA, M.B. KIDALOV, A.A. CHERMOSHENTSEV, S.O. FILIPPOV, L.I. ORLOVA

об авторах: ►

Ю.А. Новиков — д.м.н., главный врач БУЗОО «ККВД», доцент кафедры дерматовенерологии Омской государственной медицинской академии
 Т.И. Новгородова — аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии Омской государственной медицинской академии
 М.Б. Кидалов — к.м.н., ассистент кафедры неврологии Омской государственной медицинской академии
 А.А. Чермошенцев — заместитель главного врача по медицинской части БУЗОО «ККВД», Омск
 С.О. Филиппов — заведующий венерологическим отделением БУЗОО «ККВД», Омск
 Л.И. Орлова — заведующая отделением дневного пребывания БУЗОО «ККВД», Омск

Цель. Выявление дополнительных лабораторных критериев оценки активности поражения нервной системы при нейросифилисе.

Материал и методы. Обследованы 49 больных со специфическим поражением нервной системы. Комплексное обследование включало клинический осмотр дерматовенеролога, невролога и офтальмолога, серологическое исследование крови и спинномозговой жидкости. Определяли уровень ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНО- α в параллельных пробах крови и спинномозговой жидкости.

Результаты. Получены статистически значимые результаты в отношении концентрации ИЛ-6 и ФНО- α . Повышение уровня данных показателей наиболее значительно отмечено в ликворе больных с наиболее тяжелыми неврологическими проявлениями специфического процесса. Таким образом, очевидно, что изменения данного показателя отражают степень тяжести поражения всех компонентов нервной ткани. Описанные изменения свидетельствуют об аутоиммунной направленности патологических процессов, протекающих в нервной системе.

Ключевые слова: **нейросифилис, ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- α .**

Objective. To reveal additional laboratory criteria for assessing the affection of the nervous system in case of neurosyphilis.

Materials and methods. There was a study of 49 patients with a specific affection of the nervous system. The complex study comprised a clinical examination performed by a dermatovenerologist, a neurologist and an ophthalmologist as well as serologic examination of blood and spinal fluid. The level of IL-6, IL-17 and TNF- α in parallel blood and spinal fluid samples was determined.

Results. The authors obtained statistically significant results for the concentration of IL-6 and TNF- α . The increased level of these indices was observed in the spinal fluid of patients with the most severe neurological manifestations of the specific process. Thus, it is evident that changes in this index reflect the severity of affection for all components of the nervous tissue. The described changes demonstrate the autoimmune nature of pathological processes taking place in the nervous system.

Key words: **neurosyphilis, IL-6, IL-17, TNF- α .**

В последние годы, подчиняясь основным закономерностям эпидемиологии инфекционных заболеваний, в популяции происходит накопление поздних и малосимптомных форм сифилиса [1]. За последнее десятилетие увеличилось число случаев специфического поражения нервной системы. Так, в 1999 г. зарегистрировано 144 случая, а к 2008 г. уже 789 случаев [2].

Морфологической основой нейросифилиса является специфический инфильтрат, окружающий церебральные и менингеальные сосуды [3]. Хроническое течение болезни с периодами обострений и ремиссий характеризуется периодическим накоплением и разрушением околососудистого инфильтрата, что обуславливает ремиттирующую симптоматику и значительно затрудняет диагностику нейросифилиса на основании характерных неврологических симптомов [4].

Клинические проявления нейросифилиса очень разнообразны. К особенностям течения относят возможную активацию инфекции после длительного латентного промежутка и изолированного поражения нервной системы при отсутствии других признаков заболевания. Но основные трудности в решении вопроса о наличии специфического поражения нервной системы возникают при трактовке результатов специфических иммунологических тестов в крови и ликворе. Различные данные о чувствительности и специфичности методов лабораторной диагностики нейросифилиса значительно затрудняют корректную оценку степени повреждения нервной ткани [5].

Целью настоящего исследования являлся поиск дополнительных лабораторных критериев оценки активности поражения нервной системы при нейросифилисе. Для этого оценивался уровень интерлейкинов (ИЛ)-6, -17 и фактора некроза опухоли- α в параллельных пробах крови и спинномозговой жидкости. Комплекс данных показателей отражает степень повреждения нервной ткани и связанные с этим иммунологические изменения [6].

Материал и методы

В исследование включены пациенты, находившиеся на лечении в БУЗОО «Клинический кожно-венерологический диспансер» в период XI.2010 — XI.2011 гг. Обследованы 49 больных со специфическим поражением нервной системы. Комплексное обследование включало клинический осмотр дерматовенеролога, невролога и офтальмолога, серологическое исследование крови и спинномозговой жидкости. Учитывали следующие показатели ликвора: количество форменных элементов (цитоз), содержание белка, результаты реакции иммунофлюоресценции в модификации для цельного ликвора (РИФц), реакции микропреципитации (РМП), иммуноферментного анализа (ИФА) с раздельным определением IgM, IgG. Дополнительно в крови и ликворе определялись уровни ИЛ-6, ФНО- α («Вектор-Бест», Новосибирск), и ИЛ-17 («Bender Med-

Systems», США). Математическая оценка результатов исследования проводилась с использованием программы «Statistica for Windows 6.1».

Результаты исследования

В ходе обследования 12 пациентам был установлен диагноз нейросифилиса с симптомами (1-я группа), в остальных 37 случаях был определен асимптомный нейросифилис (2-я группа). Клинические симптомы в 1-й группе больных нейросифилисом представлены на рис. 1.

Возрастной состав обследованных 1-й группы варьировал от 18 до 57 лет с преобладанием пациентов в возрасте 41—45 лет (4 человека); следующей по численности стала возрастная группа 46—50 лет (3 человека). Больные 2-й группы были в возрасте от 17 до 65 лет. При этом наиболее многочисленными являлись следующие возрастные категории: 31—40 лет (13 больных) и 41—50 лет (11 человек).

Следует учитывать, что все пациенты, включенные в исследование, имели те или иные факторы риска развития поражения нервной системы: хронические интоксикации в виде табакокурения отличены у всех (100%) пациентов, злоупотребление алкоголем — у 7 (58,3%) пациентов из 1-й группы и у 9 (24,32%) больных из 2-й группы. Один больной из 1-й группы ранее употреблял героин. Среди всех обследованных 5 человек перенесли ранее черепно-мозговую травму.

В группе больных нейросифилисом с симптомами содержание белка в спинномозговой жидкости колебалось от 0,3 до 3,0 г/л. При этом увеличение содержания клеточных элементов в ликворе было отмечено у 7 (58,3%) пациентов, а выраженность данного показателя варьировала от незначительного (9 в 1/мм³) до выраженного (139 в 1/мм³).

У 6 (50%) пациентов отмечалось наличие в ликворе трепонемоспецифических IgM. Значения титров IgM-антител варьировали от 1:4 до 1:128.



Рис. 1. Клинические симптомы у больных нейросифилисом 1-й группы

У всех больных нейросифилисом с симптомами определялись трепонемоспецифические IgG, при этом титры IgG-антител колебались от 1:8 до 1:256. У 7 (58,3%) пациентов титр IgG составил 1:256. В 2 (16,67%) исследуемых образцах титр IgG был равен 1:32. По 1 (8,33%) случаю регистрировались значения титра IgG 1: 64, 1:16 и 1:8 (рис. 2).

У 6 (50%) больных РМП была отрицательной. Положительные результаты РМП также были зарегистрированы в 6 (50%) образцах и оценивались от сомнительного (1+) до положительного (4+).

РИФц с высокой степенью позитивности (4+) отмечена у 7 (58,3%) пациентов, в 4 (33,33%) пробах эта реакция оценивалась 3+, в 1 (8,33%) случае данная реакция была слабоположительной (2+).

В группе лиц с асимптомным нейросифилисом содержание белка в спинномозговой жидкости колебалось от 0,01 до 1,0 г/л. При этом увеличение содержания клеточных элементов в ликворе было отмечено у 9 (24,32%) пациентов, а выраженность данного показателя варьировала от незначительного (8 в 1 мм³) до умеренного (143 в 1/мм³).

У 7 (18,92%) пациентов отмечалось наличие в ликворе трепонемоспецифических IgM. Титр IgM-антител колебался от 1:2 до 1:32.

У всех больных асимптомным нейросифилисом определялись трепонемоспецифические IgG, при этом титры IgG-антител колебались от 1:4 (24,32%), до 1:256. Однако в данной группе пациентов с наиболь-

шей частотой (24,32%), в отличие от больных 1-й группы, определялся титр 1:16, другие значения титров встречались реже (см. рис. 2).

У большинства пациентов с асимптомным нейросифилисом — у 35 (94,60%) РМП была отрицательной. Положительные результаты РМП регистрировались лишь в 6 (16,22%) образцах и оценивались как сомнительные (1+) или слабоположительные (2+).

РИФц с высокой степенью позитивности (4+, 3+) отмечена у 35 (94,60%) пациентов, у 1 (2,70%) пациента эта реакция была слабоположительной (2+).

Представляют интерес данные, полученные при определении содержания цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-17 в пробах плазмы и спинномозговой жидкости больных нейросифилисом.

Общеизвестно, что ФНО обладает широким спектром биологической активности и принимает участие во многих физиологических и патологических процессах. Присутствие ФНО в ликворе, по данным некоторых авторов, является маркером повреждения гематоэнцефалического барьера, причем повышение его уровня может соответствовать степени повреждения нервной системы [7]. В исследованиях J. Grivois (2004), J. Hinojosa и соавт. (2004) показано значение данного показателя при рассеянном склерозе, клинические проявления которого дифференцируют с нейросифилисом [8, 9]. Однако при специфическом поражении нервной системы бледной трепонемой такие взаимосвязи не были описаны.

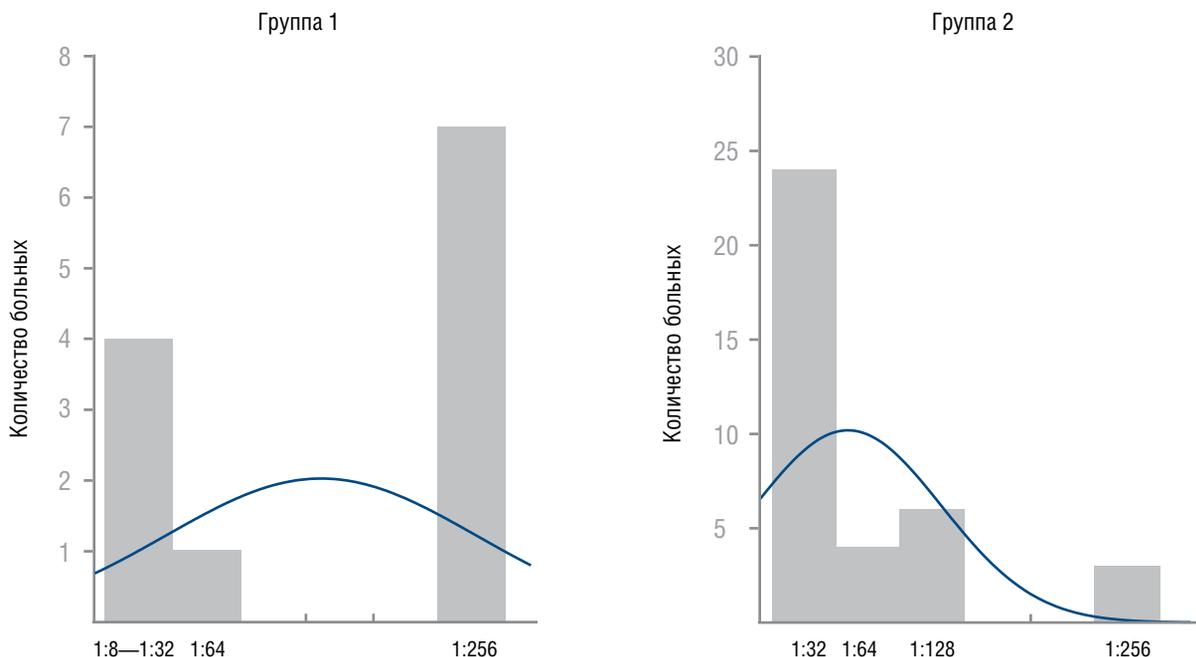


Рис. 2. Титры IgG в ликворе у больных нейросифилисом

Следует также отметить, что в результате высвобождения большого количества ФНО повышается и проницаемость капилляров, повреждаются эндотелий сосудов, что может привести к возникновению внутрисосудистого тромбоза, который, в свою очередь, считается одним из морфологических признаков менинговаскулярного сифилиса. Учитывая биологическую роль ФНО в качестве провоспалительного цитокина, увеличение его концентрации в ликворе следует расценивать как показатель активности процессов альтрации в нервной системе.

Наибольшая концентрация ФНО- α определялась в спинномозговой жидкости больных нейросифилисом с симптомами — медиана 2,6 (1,0; 4,95) пг/мл ($p \leq 0,05$) (таблица). При этом значения данного показателя коррелировали с уровнем цитолиза в спинномозговой жидкости ($r = 0,62$).

В плазме пациентов обеих групп концентрации ФНО- α статистически значимо не различались. Данный факт указывает на наличие местного иммунного ответа в нервной ткани независимо от активности системной воспалительной реакции.

ИЛ-6 является одним из ключевых провоспалительных цитокинов. По многообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия это один из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции. Повышение уровня данного интерлейкина имеет особое значение в быстром формировании реакции организма на внедрение чужеродных патогенов или при повреждении тканей. В качестве дифференцирующего фактора ИЛ-6 определяет переход предшественников антигенспецифических цитотоксических Т-клеток в зрелые эффекторы реакции клеточного лизиса. По отношению к В-клеткам ИЛ-6 является не столько индуктором пролиферации, сколько обеспечивает трансформацию клеток, подготовленных к синтезу антител, в активные их продуценты [10].

Отмечено, что содержание ИЛ-6 в ликворе больных нейросифилисом с симптомами статистически значимо отличалось от показателей у пациентов с асимптомными формами. Так, медиана в ряду значений ИЛ-6 в ликворе составила 11,35 (5,75; 23,05) пг/мл при $p \leq 0,05$ (см. таблицу).

В отношении данного показателя установлена статистическая связь средней силы с уровнем общего белка в ликворе ($r = 0,6$).

ИЛ-17 также относится к цитокинам, поддерживающим воспаление, и секретируется активированными Т-клетками (CD4+). Биологическая активность ИЛ-17 заключается в стимуляции продукции многих цитокинов и хемокинов, оказывающих плеiotропное действие, на разные клетки — ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1, а также простагландин E_2 . Кроме того, установлена роль ИЛ-17 в патогенезе ряда заболеваний с аутоиммунным компонентом: ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза и др. При этом отмечена способность ИЛ-17 активировать экспрессию ИЛ-1 и ИЛ-6, обладающих деструктивным потенциалом в воспалительном процессе [11]. В свете представлений о нейросифилисе как об инфекционно-аутоиммунной патологии нам представлялось интересным исследование содержания и ИЛ-17.

Различия в содержании ИЛ-17 в крови и ликворе у больных в обеих группах не достигали статистически значимых величин. Однако имела место тенденция повышенного содержания ИЛ-17 в ликворе и крови у пациентов, страдающих нейросифилисом с симптомами и имеющих наиболее выраженные клинические формы заболевания (прогрессивный паралич, менингоэнцефалит) (см. таблицу).

Таким образом, в настоящем исследовании показаны статистически значимые различия концентрации ФНО- α в крови и ликворе между группами больных нейросифилисом с симптомами и асимптомным нейросифилисом. Более выраженное повышение концентрации ФНО- α в крови и ликворе больных с клинически манифестными формами нейросифилиса от-

ТАБЛИЦА

Уровень ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-17 в крови и ликворе у больных нейросифилисом, *Me* (0,25; 0,75)

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	кровь		ликвор	
ФНО- α , пг/мл	0,6* ** (0,00; 1,35)	0,04** (0,01; 0,06)	2,6* ** (1,0; 4,95)	0,02** (0,01; 0,3)
ИЛ-6, пг/мл	2,13* (0,5; 8,14)	0,05 (0,02; 0,1)	11,35* ** (5,75; 23,05)	2,20** (0,02; 5,5)
ИЛ-17, пг/мл	0,05 (0,01; 0,30)	0,03 (0,02; 0,05)	0,5 (0,04; 1,85)	0,03 (0,01; 0,6)

Примечание. Достоверность различий ($p \leq 0,05$) (U-критерий Манна — Уитни): * между показателями крови и ликвора внутри групп; ** между аналогичными показателями 1-й и 2-й групп.

ражает степень повреждения гематоэнцефалического барьера. Отмечено [12], что циркуляция ФНО- α сопровождается более агрессивным течением бактериальных инфекций. Полученные нами данные согласуются с приведенным наблюдением: выраженное повышение концентрации ФНО- α отмечено в крови и ликворе больных нейросифилисом с выраженной клинической симптоматикой.

Повышение уровня ИЛ-6 в ликворе у пациентов, страдающих нейросифилисом, может свидетельствовать об интраклеточном антителообразовании и не только отражать степень активности дегенеративно-дистрофических изменений в нервной системе, но и являться фактором дифференцировки цитотоксических лимфоцитов, что, в свою очередь, может определять степень повреждения нервной ткани собственными иммунокомпетентными клетками.

Повышение локальной секреции цитокина ИЛ-17 свидетельствует о его участии в иммунном ответе

у пациентов с нейросифилисом. Вероятнее всего, он индуцирует экспрессию различных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α), усиливая каскад цитокиновых реакций и утяжеляя патологический процесс при специфическом воспалении. Известно, что высокая концентрация ИЛ-17 оказывает негативное влияние на функцию астроцитов, обеспечивающих целостность гематоэнцефалического барьера, тем самым ускоряя их апоптоз и деградацию [11]. Вполне вероятно, что локальная гиперпродукция ИЛ-17 в ликворе может явиться важным звеном в механизмах развития патологии нервной системы при нейросифилисе.

На основании обнаруженных в ликворе изменений заметна аутоиммунная направленность процессов дегенерации в нервной системе, что, в свою очередь, частично объясняет и недостаточную эффективность стандартных подходов к лечению нейросифилиса. ■

Литература

1. Аковбян В.А., Резайкина А.В., Тихонова Л.И. Характеристика эпидемиологических закономерностей, определяющих распространение заболеваний, передаваемых половым путем, в России. *Вестн. дерматол. и венерол.* 1998; (1): 4—6.
2. Катунин Г.Л. и др. Состояние заболеваемости нейросифилисом в Российской Федерации. В: Сборник тезисов XI съезда дерматовенерологов и косметологов. Екатеринбург 2011: 350.
3. Прохоренков В.И., Гринштейн А.Б., Родинов М.В. Современные аспекты нейросифилиса. Издательство «Сибирь». Красноярск 1999; 127.
4. Соколовский Е.В. Суставной синдром в практике дерматовенеролога. *Нейросифилис.* СПб: СОТИС; 2001.
5. Куляш Г.Ю. Диагностика нейросифилиса: проблемы трактовки результатов лабораторных исследований. *Клин. дерматол. и венерол.* 2011; (4): 6—13.
6. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. 3-е изд., перераб. и доп. М: Медицина; 2010.
7. Brian T.H., Thomas P.D. The blood-brain barrier. *Neurovascular unit in health and disease.* *Pharmacol Rev* 2005; (57): 173—185.
8. Grivois J.P., Caumes E. When to think about neurosyphilis? *Rev Prat* 2004; 54 (4): 396—399.
9. Hinojosa J.C., Nunez M., Bartolome A. et al. Atypical form of late neurosyphilis. *Med Clin Barc.* 2004; 122 (15): 595.
10. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Основы иммунологии. М: Мир; 1998.
11. Рукина Д.А. Исследование содержания интерлейкина-17 у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Фундаментальные исследования* 2011; (9): 118—120.
12. Takamoto M. et al. IFN- γ deficiency worsen *Pneumocystis pneumonia* with Th17 development in nude mice. *Immunology Letters* 2009; 127 (1): 55—59.