

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ИЗОТИПОВ ОБЩИХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У БОЛЬНЫХ СИФИЛИСОМ

М.В. ПОНОМАРЕВА, Н.К. ЛЕВЧИК, В.И. СУРГАНОВА, В.А. ГИРШ, Ю.А. МЕДВЕДЕВА

### Results of investigation of the common immunoglobulin isotypes in Lues patients

M.V. PONOMAREVA, N.K.LEVCHIK, V.I.SURGANOVA, V.A. GIRSH, YU.A. MEDVEDEVA

#### Об авторах:

М.В. Пономарева — м.н.с. экспериментально-лабораторного отдела, ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

Н.К. Левчик — с.н.с. экспериментально-лабораторного отдела, ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

В.И. Сурганова — с.н.с. клинического отдела, ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

В.А. Гирш — главный дерматовенеролог ГУЗ Екатеринбурга, заведующий КВО МУ ЦГБ № 2

Ю.А. Медведева — врач клинической лабораторной диагностики, ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

Анализ содержания изотипов общих иммуноглобулинов у 59 больных сифилисом и 23 пациентов с наличием серорезистентности выявил особенности, зависящие от клинической формы заболевания и длительности инфекционного процесса, а также ассоциации с развитием специфического поражения ЦНС. Клинические проявления, характерные для вторичного сифилиса кожи и слизистых оболочек, сопровождаются повышенным синтезом в сыворотке крови провоспалительных изотипов IgM и IgG<sub>3</sub>, ранний скрытый сифилис — образованием противовоспалительного изотипа IgA. Усиленное антителообразование присуще ранним формам сифилиса, при поздних формах заболевания уровень иммуноглобулинов не отличается от нормальных величин. При сифилитическом поражении нервной системы выявляется сниженная продукция IgM.

*Ключевые слова:* сифилис, нейросифилис, иммуноглобулины, изотипы.

The investigation of the level of common immunoglobulins in 59 patients with Lues and 23 patients with seroresistent Lues revealed some peculiarities that depend on both the clinical form and duration of the infection process as well as the presence of an associated specific affection of the central nervous system. Clinical signs typical for secondary Lues of the skin and mucus membranes are accompanied by intensified synthesis of the proinflammatory isotypes IgM and IgG<sub>3</sub> in the blood. Early hidden Lues is associated with formation of the antiinflammatory IgA isotype. An increased antibody formation is typical for early types of Lues whereas immunoglobulin levels in late types of the disease are normal. In case of a luetic affection of the central nervous system a decreased production of IgM is revealed.

*Key words:* Lues, neurosyphilis, immunoglobulins, isotypes.

По данным официальной государственной статистики, в последние годы на фоне снижения общей заболеваемости сифилисом наблюдается рост удельного веса скрытых форм заболевания, регистрируются новые случаи нейросифилиса [1].

Разделение скрытого сифилиса на ранний и поздний имеет большое значение, так как определяет тактику ведения больных и прогноз в отношении негативации нетрепонемных серологических тестов [2]. Дифференциальная диагностика скрытых форм сифилиса основывается на анамнестических данных и степени позитивности нетрепонемных

тестов. Однако при сборе анамнеза у ряда больных возникают определенные трудности. Кроме того, при поздних формах сифилиса отмечаются случаи, при которых обнаруживаются высокие титры серологических тестов [2, 3].

Сифилитическое поражение нервной системы влечет за собой серьезные, порой необратимые изменения. Так как фактор времени в диагностике нейросифилиса играет определяющую роль в плане прогноза и течения заболевания [4], важным представляется раннее выявление пациентов с высокой степенью риска развития нейросифилиса.

Учитывая ведущую роль иммунной системы в формировании инфекционного процесса, поиск дополнительных диагностических и прогностических критериев целесообразно проводить среди им-

мунологических показателей. Однако особенности иммунных реакций, ассоциированных с различными клиническими формами сифилиса и длительностью инфекционного процесса, при сифилисе, несмотря на значительное число исследований, остаются недостаточно изученными.

Так как *Treponema pallidum* является внеклеточным паразитом, гуморальные реакции играют ключевую роль в иммунном ответе. Функциональная специфика антител, а следовательно, их значимость для развития и течения заболевания, обусловливается принадлежностью к конкретному изотипу (IgM, IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgA<sub>1</sub>, IgA<sub>2</sub>, IgE). Изучение только специфических антител, определяемых в серологических тестах, не может дать полного представления об интенсивности и направленности антителообразования, тем более что лабораторные методы обладают различной способностью идентифицировать антитела разных изотипов [9]. Выявлению закономерностей антителообразования может способствовать изучение изотипического состава общих иммуноглобулинов крови больных различными формами сифилиса, что и явилось целью настоящего исследования.

**Материалы и методы**

В процессе работы нами обследованы 82 пациента, госпитализированных в 2006—2007 гг. в клинику Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии. В исследование были включены:

- 59 больных сифилисом, которым ранее не проводилась противосифилитическая терапия и лечение антибиотиками другого заболевания, в том числе 22 пациента с вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек, 21 пациент с ранним скрытым сифилисом (РСС), 16 — с поздним скрытым сифилисом (ПСС);
- 23 пациента, получавшие ранее специфическую терапию и поступившие в клинику с диагнозом «серорезистентность» с целью исключения специфического поражения ЦНС, которым после консультации невролога, ликворологического исследования и анализа клинико-эпидемиологических данных (приложение № 4 приказа МЗ РФ № 291 от 30.07.01) был установ-

лен (13 человек) или исключен (10 человек) диагноз «нейросифилис»; предполагаемая длительность заболевания у этих пациентов находилась в пределах от 3 до 12 лет.

Из исследования были исключены беременные женщины и лица с положительными результатами тестов на маркеры ВИЧ-инфекции, гепатитов В, С. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц, у которых сифилитическая инфекция не выявлена. До момента исследования образцы сыворотки крови хранились при температуре -70 °С.

Всем пациентам проведен комплекс диагностических тестов, регламентированный приказом МЗ РФ «Об утверждении протокола ведения больных «Сифилис» № 327 от 25.07.2003. Количественное определение иммуноглобулинов классов А, М, G проводили методом радиальной иммунодиффузии. Содержание подклассов IgG определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Подклассы IgG-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), IgE — с использованием тест-систем «ИФА-общий IgE» (ООО «Компания Алкор Био», Россия).

Статистическую обработку материала проводили с использованием стандартных программ (Microsoft Excel). Значимость различий средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента, значимость различий удельного веса отклонения от нормальных значений — с помощью критерия  $\chi^2$  с преобразованием долей (процентов) по Фишеру.

**Результаты**

Проведенный анализ изотипического состава общих сывороточных иммуноглобулинов у пациентов с впервые диагностированной сифилитической инфекцией выявил следующие особенности, связанные с клинической формой заболевания и длительностью процесса.

Количество IgM в крови обследуемых было повышено при наличии у них клинических проявлений сифилиса на коже и слизистых оболочках (табл. 1). Среднее значение содержания IgM в группе больных вторичным сифилисом равнялось  $2,13 \pm 0,18$  г/л и было достоверно выше значения в контрольной группе ( $1,54 \pm 0,02$  г/л) и аналогичных показате-

Таблица 1

Содержание основных классов сывороточных иммуноглобулинов больных сифилисом (M ± m)

Показатель	Контрольная группа	Вторичный сифилис	РСС	ПСС
IgM, г/л	1,54 ± 0,02	2,13 ± 0,18*	1,50 ± 0,16	1,28 ± 0,25
IgG, г/л	11,86 ± 0,06	15,78 ± 0,78*	15,36 ± 0,96*	11,75 ± 0,50
IgA, г/л	2,00 ± 0,02	1,94 ± 0,19	2,51 ± 0,20*	1,85 ± 0,32
IgE, МЕ/л	39,64 ± 0,96	140,00 ± 34,83*	277,95 ± 72,84*	166,3 ± 45,03*

Примечание. \* Различия при сравнении с контрольной группой по t-критерию Стьюдента (p < 0,05).

лей у пациентов со скрытым сифилисом (ранним —  $1,50 \pm 0,16$  г/л, поздним —  $1,28 \pm 0,25$  г/л;  $p < 0,05$ ).

Среднее содержание IgG у больных ранними формами сифилиса было выше, чем у лиц контрольной группы и больных поздним сифилисом (соответственно  $15,78 \pm 0,78$  и  $15,36 \pm 0,96$  г/л у больных вторичным сифилисом и РСС против  $11,86 \pm 0,06$  г/л в контрольной группе и  $12,69 \pm 0,72$  г/л у больных ПСС,  $p < 0,05$ ).

Вклад отдельных подклассов в увеличение уровня общего IgG был неодинаков (табл. 2). Так, при вторичном сифилисе в наибольшей степени был увеличен синтез IgG3, что выразилось в повышении не только его абсолютного содержания, но и удельного веса среди других подклассов IgG. Среднее значение содержания IgG3 в этой группе ( $1,19 \pm 0,09$  г/л) было выше такового в контрольной группе ( $0,76 \pm 0,07$  г/л) и в других группах больных ( $0,90 \pm 0,06$  г/л при РСС,  $0,79 \pm 0,06$  г/л при ПСС). В группе РСС также прослеживалась тенденция к увеличению данного показателя, но различия с контрольной группой не достигали статистической значимости. Увеличение уровня IgG3 выше нормальных значений констатировали у каждого второго больного вторичным сифилисом и у каждого четвертого пациента с РСС.

При ранних формах сифилиса отмечали также более интенсивное образование IgG4. Средний уровень его составил  $0,78 \pm 0,06$  г/л при вторичном сифилисе и  $0,77 \pm 0,08$  г/л при РСС против  $0,56 \pm 0,06$  г/л в контрольной группе и  $0,46 \pm 0,07$  г/л при ПСС ( $p < 0,05$ ). Однако значимых различий в относительном содержании данного подкласса IgG не наблюдалось.

Выраженные изменения количества IgA были характерны для больных РСС (см. табл. 1). В группах вторичного сифилиса и ПСС средние показатели IgA не отличались от таковых в контрольной груп-

пе ( $1,94 \pm 0,19$ ,  $1,85 \pm 0,32$  и  $2,00 \pm 0,02$  г/л соответственно), тогда как содержание иммуноглобулинов данного класса у пациентов с РСС было достоверно повышено ( $2,51 \pm 0,20$  г/л против  $2,00 \pm 0,02$  г/л в контрольной группе;  $p < 0,05$ ).

В отличие от вышеперечисленных изотипов зависимости содержания IgE от клинических особенностей заболевания не выявлено. Средние величины данного показателя во всех сравниваемых группах достоверно отличались от значений контрольной группы, примерно у каждого второго пациента фиксировали уровень IgE, превышающий порог нормальных значений (100 МЕ/л).

При анализе содержания изотипов иммуноглобулинов у пациентов с наличием серорезистентности в группах с исключенным и установленным диагнозом нейросифилиса выявлены следующие зависимости. У пациентов, которым был поставлен диагноз «нейросифилис», обнаружены более низкие показатели содержания IgM (табл. 3). Среднее значение уровня IgM в данной группе достоверно отличалось от аналогичных показателей как контрольной группы, так и группы больных с исключенным диагнозом нейросифилиса ( $1,18 \pm 0,15$  г/л против  $1,54 \pm 0,02$  и  $1,76 \pm 0,17$  г/л соответственно;  $p < 0,025$ ).

Значимых изменений количества общего IgG у пациентов с наличием серорезистентности не обнаружили, но удельный вес IgG3 был увеличен по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе у больных как с исключенным, так и с установленным диагнозом нейросифилиса (табл. 4).

Отличия указанных групп больных заключались в разном соотношении подклассов IgG1 и IgG2. Хотя изменения удельного веса этих подклассов и не были статистически значимыми при сравнении с контрольной группой, в группе с исключенным диагнозом сифилиса наблюдали более высокие

Таблица 2

Сравнительная характеристика содержания подклассов IgG в сыворотке крови больных сифилисом ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа	Вторичный сифилис	РСС	ПСС
IgG1, г/л	$6,03 \pm 0,45$	$7,25 \pm 0,43$	$7,01 \pm 0,64$	$6,30 \pm 0,35$
IgG2, г/л	$3,98 \pm 0,39$	$4,61 \pm 0,36$	$4,22 \pm 0,30$	$3,42 \pm 0,20$
IgG3, г/л	$0,76 \pm 0,07$	$1,19 \pm 0,09^*$	$0,88 \pm 0,06$	$0,79 \pm 0,06$
IgG4, г/л	$0,56 \pm 0,6$	$0,78 \pm 0,06^*$	$0,77 \pm 0,08^*$	$0,46 \pm 0,07$
IgG1, %	$53,4 \pm 1,7$	$52,8 \pm 1,1$	$53,5 \pm 1,1$	$57,4 \pm 1,9$
IgG2, %	$34,8 \pm 1,5$	$33,1 \pm 1,1$	$33,2 \pm 1,0$	$31,2 \pm 1,7$
IgG3, %	$6,7 \pm 0,2$	$8,6 \pm 0,2^*$	$7,1 \pm 0,2$	$7,2 \pm 0,7$
IgG4, %	$5,1 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,5$

Примечание. \* Различия при сравнении с контрольной группой по *t*-критерию Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Содержание основных классов сывороточных иммуноглобулинов у пациентов с наличием серорезистентности в зависимости от специфического поражения ЦНС ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа	Больные с исключенным диагнозом «нейросифилис»	Больные с установленным диагнозом «нейросифилис»
IgA, г/л	2,10 ± 0,02	2,39 ± 0,35	2,22 ± 0,25
IgM, г/л	1,54 ± 0,02	1,76 ± 0,17	1,18 ± 0,15*
IgG, г/л	11,86 ± 0,06	12,86 ± 1,32	12,57 ± 0,81
IgE, МЕ/л	39,64 ± 0,96	106,08 ± 25,65*	161,89 ± 40,32*

Примечание. \* Различия при сравнении с контрольной группой по *t*-критерию Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4

Сравнительная характеристика содержания подклассов IgG в сыворотке крови пациентов с установленной серорезистентностью в зависимости от наличия специфического поражения ЦНС ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа	Больные с исключенным диагнозом «нейросифилис»	Больные с установленным диагнозом «нейросифилис»
IgG1, г/л	6,03 ± 0,45	5,63 ± 0,51	6,71 ± 0,94
IgG2, г/л	3,98 ± 0,39	4,23 ± 0,32	3,80 ± 0,29
IgG3, (г/л)	0,76 ± 0,07	0,96 ± 0,06	0,93 ± 0,08
IgG4, г/л	0,56 ± 0,6	0,60 ± 0,06	0,70 ± 0,09
IgG1, %	53,4 ± 1,7	48,7 ± 1,3	54,1 ± 1,9
IgG2, %	34,8 ± 1,5	37,3 ± 0,9	32,2 ± 1,6
IgG3, %	6,7 ± 0,2	8,6 ± 0,5*	7,8 ± 0,4*
IgG4, %	5,1 ± 0,4	5,3 ± 0,5	5,9 ± 0,6

Примечание.\* Различия при сравнении с контрольной группой по *t*-критерию Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

относительные значения IgG2 ( $37,3 \pm 0,9\%$  против  $32,2 \pm 1,6\%$ ;  $p < 0,05$ ), а в группе с установленным диагнозом нейросифилиса — IgG1 ( $54,1 \pm 1,9\%$  против  $48,7 \pm 1,3\%$ ).

Каких-либо изменений содержания IgA у пациентов с наличием серорезистентности не выявили, в то же время уровень IgE был повышен в обеих указанных группах.

### Обсуждение

Специфика биологического цикла *Treponema pallidum* и стадийность течения инфекционного процесса находят отражение в особенностях антителообразования у больных сифилисом. В стадию диссеминации возбудителя, когда он находится в лимфо- и кровотоке и в свободном состоянии в межклеточном пространстве, обеспечивается высокая доступность антигенного материала и, как следствие, реализуется выраженный антительный ответ. Это проявляется в значительном повышении уровня иммуноглобулинов у пациентов с вторич-

ным и ранним скрытым сифилисом, что согласуется с данными других исследователей [6].

Однако характер изменений иммуноглобулинов неодинаков. Хотя и у больных вторичным сифилисом, и у больных РСС происходит активный синтез IgG (основного иммуноглобулина, осуществляющего защиту внутренней среды организма), при вторичном сифилисе выявляется более интенсивное образование изотипа IgG3, обладающего самым высоким цитопатогенным потенциалом, обусловленным выраженной способностью активировать комплемент и запускать комплементзависимое разрушение клеток и соответственно воспалительную реакцию. Кроме того, вторичный сифилис характеризуется значительно более выраженным синтезом IgM, что свидетельствует, с одной стороны, о привлечении к иммунному ответу наивных В-клеток, а с другой — об обеспечении воспалительных реакций.

Наряду с тем что у больных РСС не наблюдается стимуляции образования провоспалительных изотипов IgG3 и IgM, при данной форме заболевания

отмечается повышенный синтез IgA, противовоспалительного изотипа, характеризующегося минимальным эффекторным действием, практически единственной функцией которого является обезвреживание и выведение антигена.

Что же является причиной отмеченных различий: генетическая предрасположенность к определенным типам иммунных реакций либо особенности распространения возбудителя? Этот вопрос является предметом дальнейших исследований.

Поздние формы сифилиса характеризуются значительным затуханием иммунного ответа, что обусловлено отсутствием трепонемы в системной циркуляции и ее миграцией в зоны, плохо доступные для факторов иммунной защиты.

Одной из таких зон является центральная нервная система. Вероятность внедрения в нее трепонемы очень велика во время стадии гематогенной диссеминации. Возможно, что выявленная особенность в виде более низкой продукции IgM у пациентов с установленным диагнозом «нейросифилис» является фактором, способствующим проникновению трепонемы в ЦНС, так как данный изотип иммуноглобулинов вследствие своей большой величины обеспечивает защиту от проникновения возбудителя через различные гематоорганные (в том числе и гематоэнцефалический) барьеры.

### Заключение

Анализ содержания изотипов общих иммуноглобулинов у пациентов с сифилисом и наличием серорезистентности выявил особенности, зависящие от клинической формы заболевания и длительности патологического процесса, а также ассоциации с развитием специфического поражения ЦНС. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований в этом направлении для создания системы иммунологического мониторинга сифилитической инфекции.

### Литература

1. Кубанова А.А. Анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости ИППП, болезнями кожи и подкожной клетчатки населения РФ, по данным официальной государственной статистики. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2008; 5: 8—18.
2. Лосева О. К., Катунин Г. Л. Скрытый сифилис и серорезистентность. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2004; 5: 42—43.
3. Сурганова В.И. Социально-эпидемиологический и клинико-серологический портрет больных поздним нейросифилисом в начале XXI в. *Совр. пробл. дерматовенерол., иммунол. и врач. косметол.* 2007; 1: 40—45.
4. Прохоренков В.И., Гринштейн А.Б., Родиков М.В. К проблеме диагностики нейросифилиса. *Вестн. дерматол. и венерол.* 1998; 1: 35—38.
5. Левчик Н.К., Пономарева М.В., Сурганова В.И. Лабораторная диагностика сифилиса: иммунологические аспекты. *Совр. пробл. дерматовенерол., иммунол. и врач. косметол.* 2009; 1: 40—45.
6. Дмитриев Г.А., Фриго Н.В. Сифилис. Дифференциальный клинико-лабораторный диагноз. М.: Медицинская книга, 2004.