

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Новиков Ю.А.<sup>1</sup>, Индутный А. В.<sup>2</sup>, Кравченко Е.Н.<sup>3</sup>

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ КАК ЭЛЕМЕНТ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СИФИЛИСЕ

<sup>1</sup>Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 644001, Омск, Россия;

<sup>2</sup>Кафедра клинической лабораторной диагностики ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 644001, Омск, Россия;

<sup>3</sup>БУЗ ОО «Клинический кожно-венерологический диспансер», 644001, Омск, Россия

*Цель: разработать прогностическую модель поражения нервной системы на основе определения концентрации интерлейкинов-23, 12p40, глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) в ликворе больных различными формами сифилиса. Проведено комплексное лабораторное обследование больных нейросифилисом и сифилисом без специфического поражения нервной системы, которые наблюдались в венерологическом отделении БУЗ ОО «Клинический кожно-венерологический диспансер» г. Омска. Всем пациентам проведено серологическое исследование крови, серологическое и клиническое исследование ликвора, иммунологическое исследование ликвора (интерлейкины – 23, 12p40, GFAP). На основании исследования ИЛ-23, ИЛ-12p40, GFAP, уровня белка и плеоцитоза в ликворе предложена прогностическая модель развития нейросифилиса у больных сифилисом без специфического поражения нервной системы.*

*Анализ иммунологических изменений в ликворе больных показал, что неотъемлемой частью диагностики нейросифилиса может быть и исследование ряда цитокинов и маркёров повреждения нервной ткани в ликворе как наиболее специфичных и достоверных, особенно при отсутствии клинической симптоматики со стороны ЦНС.*

**Ключевые слова:** нейросифилис; сифилис; GFAP; интерлейкин 12p40; интерлейкин 23; прогностическая модель; ликвор.

**Для цитирования:** Новиков Ю.А., Индутный А.В., Кравченко Е.Н. Иммунологические маркёры поражения нервной ткани как элемент прогностической модели поражения нервной системы при сифилисе. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (11): 659-662

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-11-659-662>

Novikov Yu.A.<sup>1</sup>, Indutny A.V.<sup>2</sup>, Kravchenko E.N.<sup>3</sup>

IMMUNOLOGICAL MARKERS OF DEFEAT OF NERVOUS TISSUE AS THE ELEMENT OF PREDICTIVE MODEL OF DAMAGE OF NERVOUS SYSTEM AT SYPHILIS

<sup>1</sup>Department of a dermatovenereology and cosmetology «Omsk state medical university», 644001, Omsk, Russia;

<sup>2</sup>Department of clinical laboratory diagnostics «Omsk state medical university», 644001, Omsk, Russia;

<sup>3</sup>Clinical dermatovenereologic clinic, 644001, Omsk, Russia

*To develop predictive model of damage of nervous system on the basis of definition of concentration of interleukins-23, 12p40 and also a glial fibrillar acid protein (GFAP) in liquor of patients with various forms of syphilis. Comprehensive laboratory examination of patients with neurosyphilis and syphilis without specific damage of nervous system who were observed in venereologic office of BOUZAS of OO «Clinical Dermatovenereologic Clinic» of Omsk is conducted. To all patients were carried out: a serological blood analysis, serological and clinical trial of liquor, and also immunological research of liquor (interleukins – 23, 12p40, and also GFAP). On the basis of the research IL-23, IL-12p40, GFAP, the level of protein and a pleocytosis in liquor the predictive model of development of neurosyphilis in patients with syphilis without specific damage of nervous system is offered. The analysis of immunological changes in liquor of patients showed that the research of a number of cytokines and markers of damage of nervous tissue to liquor as the most specific and reliable, especially in the absence of clinical symptomatology from central nervous system can be an integral part of diagnostics of neurosyphilis also.*

**Key words:** neurosyphilis; syphilis; GFAP; interleukin 12p40; interleukin 23; predictive model; liquor.

**For citation:** Novikov Yu.A., Indutny A.V., Kravchenko E.N. Immunological markers of defeat of nervous tissue as an element of predictive model of damage of nervous system at syphilis. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2019; 64 (11): 659-662 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-11-659-662>

**For correspondence:** Novikov Y.A., MD, PhD, doctor of medical Sciences, Professor, Department of dermatology and venereology and cosmetology; e-mail: [buzoo.kkvd@mail.ru](mailto:buzoo.kkvd@mail.ru)

**Information about authors:**

Novikov Yu.A., <https://orcid.org/0000-0003-0230-6380>.

Indutny A.V., <https://orcid.org/0000-0003-1951-5824>.

Kravchenko E.N., <http://orcid.org/0000-0001-8625-8237>.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 10.10.2019  
Accepted 14.10.2019

**Для корреспонденции:** Новиков Юрий Александрович, д-р мед. наук, доц., зав. каф. дерматовенерологии и косметологии; e-mail: [buzoo.kkvd@mail.ru](mailto:buzoo.kkvd@mail.ru)

Прогноз заболеваемости нейросифилисом на современном этапе свидетельствует о том, что количество случаев нейросифилиса в год возрастает примерно на 15–25% [6]. Обращает на себя внимание увеличение случаев менингovasкулярных форм раннего нейросифилиса, что свидетельствует о значительном сокращении сроков развития заболевания [5]. Участились случаи

злокачественного течения инфекции и доля больных со скрытым течением заболевания [5].

В литературе описываются преимущественно клинические случаи нейросифилиса, а не новые диагностические подходы [1]. Большинство современных методов диагностики нейросифилиса основаны на ИФА и предназначены для первичных скрининговых исследований [4]. Потребности практической медицины в отношении диагностики нейросифилиса обуславливают необходимость разработки дополнительных доступных высокоинформативных тестов, пригодных для решения сложных диагностических ситуаций, что подтверждает актуальность изучения данной проблемы.

**Материал и методы.** Проведено открытое, когортное, плацебо не контролируемое, сравнительное исследование методом одномоментного поперечного среза. Сформированы две группы: основная, больные нейросифилисом ( $n=46$ ), и группа сравнения ( $n=41$ ), больные сифилисом без поражения нервной системы. Набор клинического материала осуществлялся на базе венерологического отделения БУЗ ОО «Клинический кожно-венерологический диспансер» (БУЗОО «ККВД»). Для установления диагноза нейросифилиса использованы клинические, эпидемиологические, лабораторные данные (серологическое и клиническое исследование ликвора: цитоз, содержание белка, РМП, РИФц, ИФА, РПГА). Всем пациентам проведено иммунологическое исследование ликвора: интерлейкин-23, интерлейкин-12p40, глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP). Данные показатели рассматриваются многими учёными как маркёры повреждения нервной ткани, носящие в достаточной степени избирательный характер [2, 3].

Полученные данные обработаны с помощью методов системного анализа с использованием программ «Microsoft Excel», «Statistica 6.0», SPSS 16.0 согласно требованиям к проведению анализа медицинских данных на персональном компьютере Acer. Для составления прогноза использованы модули программы SPSS 16.0, ROC-анализ с построением ROC-кривых и анализом площади под кривыми (AUC), что помогло выявить наиболее значимые параметры, используемые в дальнейшем для прогнозирования. ROC-анализ оценивает взаимодействие чувствительности и специфичности каждого параметра, его диагностическую ценность. Кривая ROC отражает точность прогнозирования результатов теста: чем больше она выгнута, тем точнее прогноз. Площадь под кривой ROC для теста с нулевой степенью прогнозирования равна 0,5, для случая с максимальной степенью прогнозирования равна 1. Для расчёта вероятности развития поражения нервной системы у пациентов с сифилисом создана модель прогноза с помощью метода бинарной логистической регрессии, которая исследует зависимость дихотомических переменных от независимых переменных, имеющих любой вид шкалы. Использован пошаговый метод включения переменных в анализ [6].

**Результаты и обсуждение.** Для определения диагностических критериев и предикторов поражения нервной системы при сифилисе проведён комплексный анализ полученных результатов. Ликворологическое исследование является весьма информативным для диагностики нейросифилиса.

Помимо определения уровня белка и цитогаммы ликвора, которые демонстрируют корреляционные связи средней степени с наличием поражения нервной системы, проведено исследование уровня GFAP,

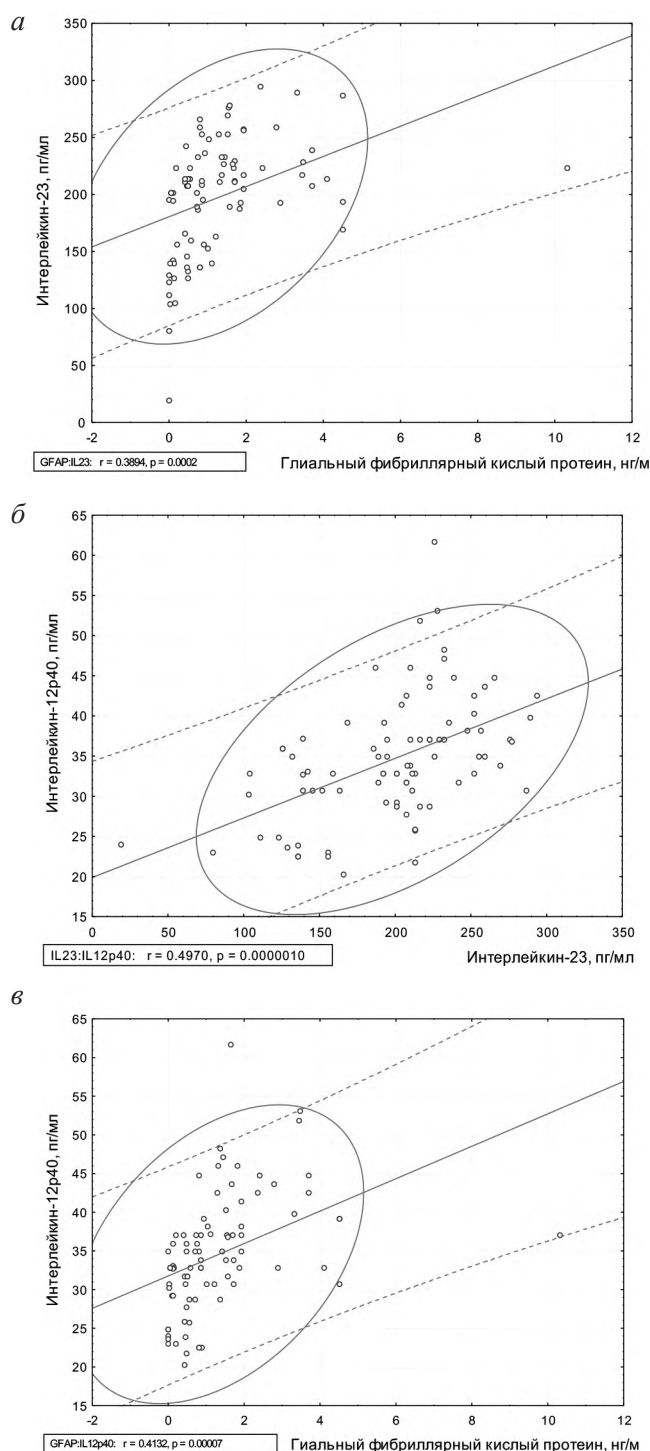


Рис. 1. Корреляционная связь между уровнями GFAP (а), ИЛ-23 (б), ИЛ-12p40 (в) в ликворе пациентов с сифилисом.

ROC-анализ предикторов развития поражения нервной системы при сифилисе

Показатель	AUC (95% ДИ)	p-level	Порог отсечения	Чувствительность (ДИ) %	Специфичность (ДИ) %
Белок, г/л	0,641 (0,525-0,758)	0,024	0,315	45 (26-65)	67 (47-87)
Цитоз, клеток в 1 мм <sup>3</sup>	0,800 (0,705-0,896)	0,0001	3,5	32 (17-48)	87 (74-99)
Глиальный фибриллярный кис- лый протеин, нг/мл	0,979 (0,958-1,001)	0,0001	0,839	73 (66-81)	77 (69-84)
Интерлейкин-23 нг/мл	0,862 (0,788-0,937)	0,0001	207,8	65 (56-76)	66 (58-75)
Интерлейкин-12p40	0,872 (0,801-0,942)	0,0001	35,6	63 (52-73)	65 (56-74)

Таблица 2

Модель прогноза вероятности развития поражения нервной системы на основе показателя ИЛ-23 в ликворе пациентов с сифилисом

Признак	Показатели анализа			
	B (Коэффициент регрессии)	S.E. (Стандартная ошибка)	df	Sig. (Значимость)
Интерлейкин-23	-0,045	0,01	1	0,000
Constant	8,817	2,048	1	0,000
Chi-sq=44,4 df=1 p<0,0001				
Корректность предсказания: 72,4%				

ИЛ-23, ИЛ-12p40 в ликворе. У пациентов с нейросифилисом, вне зависимости от наличия клинических симптомов, уровни GFAP, ИЛ-23, ИЛ-12p40 в ликворе значительно превышают аналогичные показатели у пациентов без специфического поражения нервной системы. Это подтверждается данными корреляционного анализа о наличии связи высокой степени между уровнями данных показателей и поражением нервной системы ( $G=-0,96, p=0,000001, G=-0,73, p=0,000001, G=-0,77, p=0,000001$  соответственно), а также между собой (рис. 1).

ROC-анализ с построением ROC-кривых и анализом площади под кривыми (AUC) подтвердил возможность прогнозирования поражения нервной системы при сифилисе на основании уровней белка, цитоза, GFAP, ИЛ-23, ИЛ-12p40 в ликворе пациентов (табл. 1, рис. 2).

Можно утверждать, что при уровне белка в ликворе более 0,315 г/л, GFAP более 0,839 нг/мл, ИЛ-23 более 207,8 пг/мл, ИЛ-12p40 более 35,6 пг/мл, цитозе более 3,5 клеточных элементов в 1 мм<sup>3</sup> существует высокая вероятность поражения нервной системы при сифилисе.

Разделив исходы на два возможных (бинарный признак): развитие поражения нервной системы и отсутствие поражения нервной системы при сифилисе, для составления прогноза использована бинарная логистическая регрессия. На основе результатов логистической регрессии непрерывных признаков с пошаговым включением в анализ построена прогностическая модель вероятности развития поражения нервной системы (табл. 2).

Вероятность ( $p$ ) поражения нервной системы при сифилисе на основании этой модели прогноза составляет:

$$p=1/(1+e^{8,817-ИЛ-23 \times 0,045}),$$

где

$e$  – основание натурального логарифма, математическая константа, равная примерно 2,718. Так при уровне ИЛ-23 в ликворе 290 пг/мл вероятность развития пора-

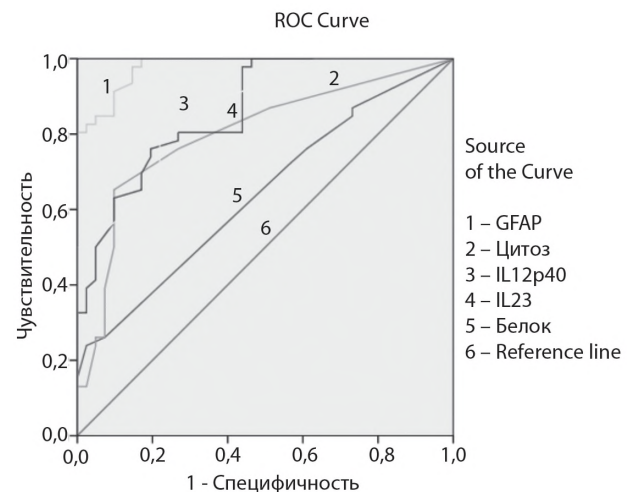


Рис. 2. ROC-кривая, построенная при анализе чувствительности и специфичности показателей ликвора у пациентов с сифилисом.

жения нервной системы при сифилисе составляет 0,126 или 12,6%, при уровне 120 пг/мл – 0,0318 или 3,18%.

Добавив в модель показатель уровня GFAP в ликворе, получены следующие результаты (табл. 3).

Добавление в модель параметра «Уровень GFAP в ликворе» увеличивает значимость модели. Вероятность ( $p$ ) развития поражения нервной системы на основании этой модели прогноза составляет:

$$p=1/(1+e^{20,8-1,08GFAP-0,058ИЛ-23}).$$

Так при уровне ИЛ-23 в ликворе 290 пг/мл и уровне GFAP 2 нг/мл вероятность развития поражения нервной системы при сифилисе составляет 0,139 или 13,9%, при уровнях 120 пг/мл и 1 нг/мл соответствен-

Модель прогноза вероятности развития поражения нервной системы на основе показателей уровня ИЛ-23 и GFAP в ликворе пациентов с сифилисом

Признак	Показатели анализа			
	B (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	df	Sig. (Значимость)
Глиальный фибриллярный кислый протеин	-1,08	0,392	1	0,006
Интерлейкин-23	-0,058	0,024	1	0,016
Constant	20,8	7,27	1	0,004
Chi-sq=102,8 df=2 p<0,0001				
Корректность предсказания: 96,6%				

но – 0,045 или 4,5%. Модель, представленная в табл. 2, может с вероятностью до 96,6% предсказать вероятность поражения нервной системы при сифилисе.

Алгоритмы диагностики нейросифилиса должны носить комплексный характер и базироваться на всем арсенале клинико-лабораторных данных. Считаем, что неотъемлемой частью диагностики нейросифилиса может быть исследование ряда цитокинов и маркеров повреждения нервной ткани в ликворе как наиболее специфичных и достоверных, особенно при отсутствии клинической симптоматики со стороны ЦНС.

По результатам исследования прогнозируется успешное использование представленной прогностической модели при решении диагностических задач при нейросифилисе.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриев Г.А., Фриго Н.В. Сифилис. Дифференциальный клинико-лабораторный диагноз. М.: Медицинская книга, 2004.
2. Новиков Ю.А., Охлопков В.А., Индутный А.В., Кравченко Е.Н. Интерлейкины-23, -12p40 как маркеры повреждения нервной ткани при нейросифилисе. *Иммунология*. 2018; 39 (5-6): 287-9.
3. Новиков Ю.А., Охлопков В.А., Новоселов В.С., Кидалов М.Б., Кравченко Е.Н. Маркеры повреждения нервной ткани в ликворе

больных различными формами нейросифилиса. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2018; 21 (1): 61-4.

4. О совершенствовании серологической диагностики сифилиса. Приказ Минздрава РФ № 87 от 26.05. 2001. М.: Минздрав РФ; 2001.
5. Одинак О.М. Неврологические особенности течения сифилиса в современных условиях. Дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 1999.
6. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. Учебник. 3-е изд. М.: ООО «Бином-Пресс»; 2008.

#### REFERENCES

1. Dmitriyev, G.A., Frigo N.V. Syphilis. Differential clinical laboratory diagnosis [Sifilis. Differentsial'nyi kliniko-laboratornyi diagnoz]. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2004. (in Russian)
2. Novikov Yu.A., Okhlopkov V. A., Indutny A.V., Kravchenko E. N. Interleukins-23, - 12p40 as markers of damage of nervous tissue at neurosyphilis. *Immunologiya*. 2018; 39 (5-6): 287-9. (in Russian)
3. Novikov Yu.A., Okhlopkov V. A., Novoselov V.S., Kidalov M.B., Kravchenko E. N. Markers of damage of nervous tissue to liquor of patients with various forms of neurosyphilis; *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh I venericheskikh bolezney*. 2018; 21 (1): 61-4. (in Russian)
4. About improvement of serological diagnostics the Syphilis .Order M.Z. Russian Federation № 87: 26. 05.2001. Moscow: Minzdrav Russian Federation; 2001. (in Russian)
5. Odnak O. M. Neurologic features of a course of syphilis in modern conditions medical sc Diss. St. Petersburg;1999. (in Russian)
6. Halafyan A.A. STATISTICA 6. Statistical analysis of data: textbook [Statiskicheskii analiz dannykh]. 3<sup>rd</sup> ed. Moscow: Binom-Press; 2008. (in Russian)

Поступила 10.10.19

Принята к печати 14.10.19