

Новиков Ю.А.¹, Охлопков В.А.¹, Индутный А. В.², Кравченко Е.Н.¹.

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ - 23, -12P40 КАК МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ ПРИ НЕЙРОСИФИЛИСЕ

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

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

Цель работы – изучить особенности цитокинов у больных различными формами нейросифилиса. 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, с целью определить концентрацию интерлейкинов – 23, 12p40 в ликворе и оценить их взаимосвязь с течением сифилитической инфекции. Установлено наличие закономерностей и особенностей в отклонении иммунного статуса при нейросифилисе. Анализ иммунологических изменений в ликворе больных показал, что у пациентов с нейросифилисом, вне зависимости от наличия или отсутствия клинических симптомов, уровни IL-23 и IL-12p40 в ликворе значительно превышают аналогичные показатели у пациентов без специфического поражения нервной системы.

Ключевые слова: нейросифилис; сифилис; интерлейкин 12p40; интерлейкин 23; ликвор.

Для цитирования: Новиков Ю.А., Охлопков В.А., Индутный А.В., Кравченко Е.Н. Интерлейкины - 23, -12p40 как маркеры повреждения нервной ткани при нейросифилисе. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64(2): 94-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-64-2-94-97>

Novikov Yu.A.¹, Okhlopkov V.A.¹, Indutny A.V.², Kravchenko E.N.¹.

INTERLEUKINS - 23, -12P40 AS MARKERS OF NEURAL TISSUE DAMAGE IN NEUROSYPHILIS

¹Department of Dermato-venereology Omsk state medical university, Omsk, 644099, Russian Federation;

²Department of clinical laboratory diagnostics Omsk state medical university, Omsk, 644099, Russian Federation

To study the features of cytokines in patients with various forms of neurosyphilis. The complex laboratory examination of patients with neurosyphilis and syphilis without specific lesion of the nervous system was observed in the venereological department of the OSH "Clinical Dermatological and Venereological Dispensary" in Omsk in order to determine the concentration of interleukins - 23, 12p40 in CSF and assess their relationship with the course of syphilitic infection. The presence of regularities and features in the deviation of the immune status in the examined disease was established. Analysis of immunological changes in patients' cerebrospinal fluid showed that in patients with neurosyphilis, regardless of the presence or absence of clinical symptoms, the levels of IL-23 and IL-12p40 in CSF significantly exceed those in patients without specific lesion of the nervous system.

Key words: neurosyphilis; syphilis; interleukin - 12p40; interleukin - 23; liquor.

For citation: Novikov Yu.A., Okhlopkov V.A., Indutny A.V., Kravchenko E.N., Interleukins - 23, -12p40 as markers of neural tissue damage in neurosyphilis. Russian clinical laboratory diagnostics. 2018; 64(2): 94-97. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-2-94-97>

For correspondence: Novikov Yu. A., MD, PhDdocent, doctor of medical Sciences, Professor; e-mail: buzoo.kkvd@mail.ru

Information about authors:

Novikov Yu.A., SPIN-код: 2709-3818;

Ochlopkov V.A., SPIN-код: 1202-6653;

Indutny A.V., SPIN-код: 5458-0238;

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 30.07.2018
Accepted 05.09.2018

Верификация нейросифилиса, несмотря на широкий спектр методов диагностики, продолжает сохранять ряд проблемных моментов [1].

Они обусловлены, прежде всего, некоторыми биологическими особенностями *T.pallidum*, в результате чего высокая вероятность обнаружения собственно

возбудителя возможна лишь на начальных периодах заболевания. В последующем доступной становится только серологическая диагностика. В свою очередь, ее результаты нередко бывают дискордантны, а в ряде случаев даже и противоречивы, что затрудняет их интерпретацию [2,3].

Также следует отметить, что проблема ранней диагностики нейросифилиса всегда стояла остро, поскольку в большинстве случаев сифилитический процесс в центральной нервной системе протекает

Для корреспонденции: Новиков Юрий Александрович, д-р мед. наук, доц., проф.; e-mail: buzoo.kkvd@mail.ru.

бессимптомно и не имеет четких клинических признаков. Однако основные трудности в решении вопроса о наличии специфического поражения нервной системы возникают все же при трактовке результатов специфических сифилитических тестов крови и ликвора, которые, как известно, являются косвенными. Различные данные о чувствительности и специфичности методов лабораторной диагностики нейросифилиса также затрудняют корректную оценку степени повреждения нервной ткани [1,4]. Следует отметить, что не решена и проблема прогнозирования течения нейросифилиса. Недостаточно изучена и систематизирована роль иммунных процессов и их значение в прогрессировании повреждения нервной системы [4].

Таким образом, на сегодняшний день сохраняется необходимость поиска дополнительных лабораторных критериев в диагностике нейросифилиса.

С этой точки зрения определенный интерес могут представлять интерлейкины.

Интерлейкины – это белки, продуцируемые активированными клетками иммунной системы и осуществляющие контроль иммунных реакций [5]. Мы уделили внимание изучению интерлейкина (IL) – 23 и – 12p40 по следующим причинам.

Известно, что ИЛ-23 продуцируется дендридными клетками, и имеет важное значение в патогенезе развития поражения нервной системы. Дендридные клетки пациентов с поражением нервной системы продуцируют большее количество ИЛ-23, чем дендридные клетки здоровых людей [6,7,9]. На данном этапе изменения концентрации ИЛ -23 в ликворе при различных заболеваниях мало изучены.

ИЛ-12 является ключевым цитокином для усиления клеточно - опосредованного иммунного ответа и инициации эффективной противовоспалительной защиты [8,9]. Кроме того, есть сведения о том, что данный цитокин может мобилизовать натуральные киллеры лимфоидных органов при развитии аутоиммунного процесса, что также вызывает большой интерес исследователей [6-9].

В своей работе мы изучали особенности иммунологических изменений в цереброспинальной жидкости (на примере ИЛ-23, ИЛ-12p40) при нейросифилисе и сифилисе без доказанного поражения нервной системы.

Материал и методы. Нами было обследовано 87 пациентов, из них 46 больных нейросифилисом (группа 1) и 41 больной сифилисом без поражения нервной системы (группа 2). В свою очередь, группа 1 была разделена на две подгруппы: 1а - больные асимптомным нейросифилисом ($n=32$) и 1б - больные нейросифилисом с симптомами ($n=14$). Набор клинического материала осуществлялся на базе венерологического отделения БУЗ ОО «Клинического кожно-венерологического диспансера». Средний возраст больных составил $42,8 \pm 11,9$ лет (от 19 до 68 лет).

Критериями включения были следующие:

Возраст 18-68 лет.

Обязательное добровольное письменное согласие пациента или его доверенного лица на участие в исследовании.

Наличие положительных серологических реакций в сыворотке крови, неврологических симптомов или сифилиса в скрытой или поздней форме, или вторичного сифилиса с проявлениями в виде алопеции и лейкодермы.

Заключение невролога о необходимости проведения ликвородиагностики и отсутствии сопутствующих заболеваний, влияющих на исследование.

Критериями исключения являлись:

Наличие у больного документально подтвержденного сопутствующего заболевания, способного повлиять на результат исследования.

Наличие в анамнезе у больного повреждения головного мозга при черепно-мозговых травмах.

Отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациента, отказ пациента от участия в исследовании.

Помимо стандартной серологической диагностики крови и ликвора, у всех обследуемых в ликворе дополнительно определяли концентрацию цитокинов ИЛ-23 и ИЛ- 12p40 иммуноферментным методом с помощью тест-систем «eBioscience» («Bender Med-Systems», США) на планшетном фотометре «iMark», («BIORAD», США). Взятие крови и ликвора у одного больного проводили в течение первых суток от момента госпитализации и до начала терапии с интервалом не более 30 минут.

Статистическая обработка осуществлялась в программе «Statistica 6.0». Числовые значения изученных параметров представлены в виде $Me (0,25; 0,75)$. При сравнении количественных признаков двух анализируемых совокупностей не связанных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t -критерий Стьюдента. Критерий Манна-Уитни применяли в тех случаях, когда сравниваемые совокупности не подчинялись закону нормального распределения. Для категориальных переменных строили таблицы сопряженности и применяли Хи-квадрат (X^2). При частотах меньше 10 использовали X^2 с поправкой Йетса на непрерывность. При ожидаемых частотах меньше 5 дополнительно использовали двусторонний точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициентов Гамма (Γ) и Спирмена (R). Использовалась следующая классификация силы корреляции в зависимости от значения коэффициента корреляции $G (R)$:

$G(R) \leq 0,25$ — слабая корреляция,

$0,25 < G(R) < 0,75$ — умеренная (средняя) корреляция,

$G \geq 0,75 (R)$ — сильная корреляция.

Для сравнения различных методов диагностики использовали расчет чувствительности (Se), который определялся по формуле:

$$Se = A/N \cdot 100\%, \quad (1)$$

где A – количество пациентов с истинно положительным результатом, N - общее количество обследованных пациентов.

Результаты. Из 87 обследованных пациентов 56 (65,1%) составили мужчины. 29 (63%) пациентов 1 группы и 37 (90,2%) пациентов 2 группы не предъявляли каких-либо жалоб. Среди клинических проявлений нейросифилиса у больных наиболее часто встре-

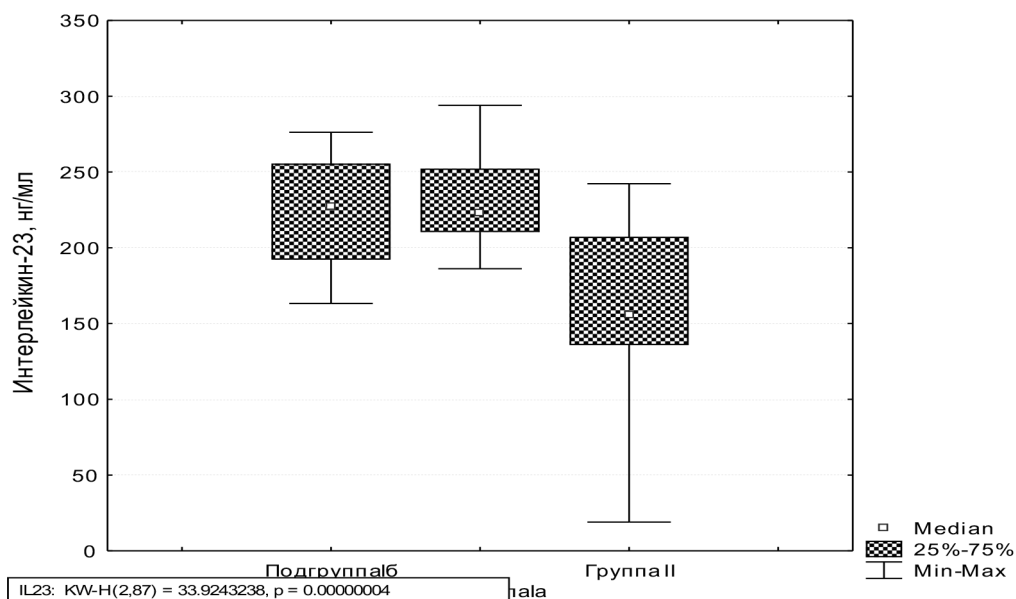


Рис. 1. Уровень IL-23 в ликворе у пациентов.

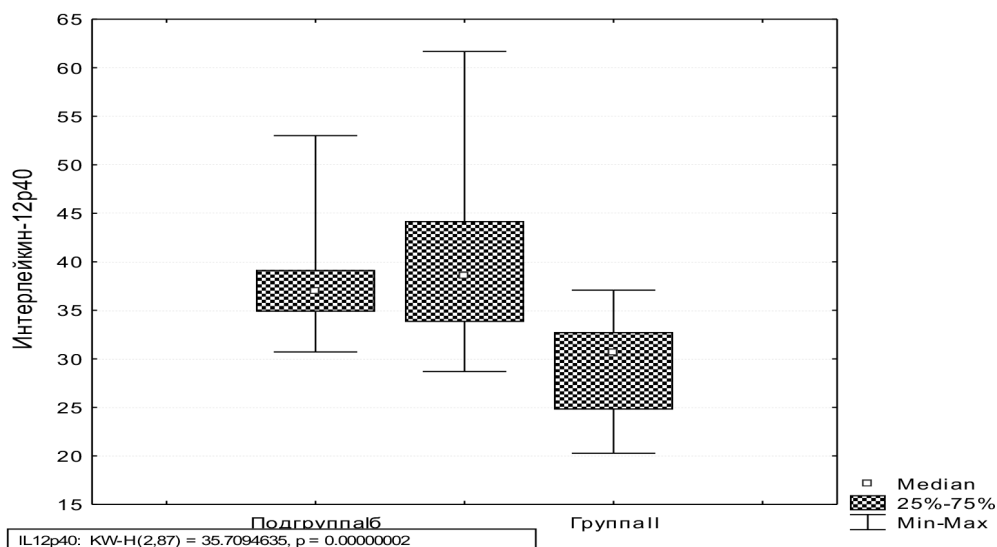


Рис. 2. Уровень IL-12p40 в ликворе у пациентов.

чались снижение зрения (15,6%), снижение памяти (6,25%), головная боль (6,25%).

У пациентов с нейросифилисом уровень IL-23 в среднем составлял 224,49 (208,3; 252,28) пг/мл. Таким образом, в группе 1 уровень IL-23 был на 44,2% выше по сравнению с группой 2 ($p=0,000001$).

У пациентов с асимптомным течением нейросифилиса уровень IL-23 в среднем составлял 222,9 (210,4; 252,3) пг/мл. У пациентов с клиническими проявлениями нейросифилиса уровень IL-23 в среднем составлял 227,1 (192,1; 255,6) пг/мл (рис. 1). Статистически значимой разницы между этими показателями не было. Корреляционной связи между наличием клинических проявлений болезни и уровнем IL-23 также не выявлено ($G=0,068$, $p=0,66$).

У пациентов с нейросифилисом уровень IL-12p40 в среднем составлял 37,5 (33,8; 43,6) пг/мл, что было на 22,1% выше в сравнении с группой больных сифилисом без доказанного поражения нервной системы ($p=0,000001$).

У пациентов с асимптомным течением нейросифилиса уровень IL-12p40 в среднем составлял 38,6 (33,8; 44,2) пг/мл. У пациентов с клиническими проявлениями нейросифилиса уровень IL-12p40 в среднем составлял 37,0 (34,9; 39,2) пг/мл (рис. 2). Статистически значимой разницы между этими показателями не было. В настоящем исследовании корреляционной связи между наличием клинических проявлений болезни и уровнем IL-12p40 не выявлено ($G=0,10$, $p=0,52$).

Отмечено, что у пациентов с нейросифилисом, вне

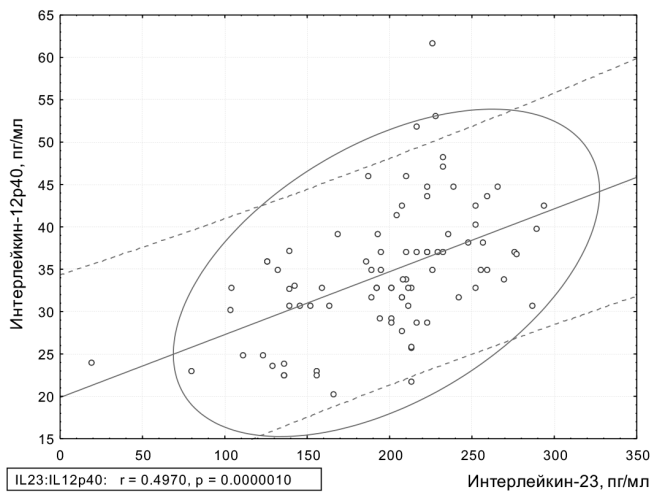


Рис. 3. Корреляционная связь между уровнями ИЛ-23 и ИЛ-12p40 в ликворе пациентов с сифилисом.

зависимости от наличия или отсутствия клинических симптомов, уровни ИЛ-23 и ИЛ-12p40 в ликворе значительно превышали аналогичные показатели у пациентов без специфического поражения нервной системы. Это подтверждается и данными корреляционного анализа о наличии связи высокой степени между уровнями данных показателей и поражением нервной системы ($G=-0,73$, $p=0,000001$, $G=-0,77$, $p=0,000001$ соответственно), а также между собой (рис. 3).

Заключение. Следует отметить, что диагностическое и прогностическое значение цитокинов в различных клинических ситуациях является предметом многочисленных научных исследований. Современные технологии предлагают достаточно широкий выбор препаратов для диагностики нейросифилиса [8]. В то же время, потребности практической медицины в отношении методов лабораторной диагностики нейросифилиса обуславливают необходимость разработки не только скрининговых вариантов диагностических методов, но и других высокоинформативных тестов, позволяющих решать сложные диагностические задачи [9]. Анализ полученных результатов позволяет констатировать высокую диагностическую и прогностическую значимость определения концентрации ИЛ-23, ИЛ-12p40 в ликворе больных с целью ранней диагностики нейросифилиса.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков А.И., Новиков Ю.А., Кидалов М.Б., Романов А.А., Радул Е.В., Чермошентцев А.А. и др. Особенности течения нейросифилиса на современном этапе. *Омский научный вестник*. 2010; 94 (1): 103–6.

2. Бурдак В.Н., Федотов В.П., Мануйлова Л.А., Погорелов В.В. Клинико-лабораторные параллели изменений спинномозговой жидкости и состояния иммунного статуса у больных ранними стадиями сифилиса. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1989; 10: 10–13.

3. Борисенко К.К., Басинская Н.М., Михеев Н.А. Клинико-иммунологическая характеристика больных сифилисом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1985; 7: 24–8.

4. Дюйзен И.В., Иванис В.А., Михайлов А.С., Менчинская Е.С., Манжуло Н.В., Огурцова О.С. Исследование содержания нейрональных маркеров при некоторых инфекционных заболеваниях. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015; 2: 27–30.

5. Есимова И.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Хасанова Р.Р., Филинук О.В. Секретция интерлейкинов ИЛ-12, ИЛ-27 мононуклеарными лейкоцитами и экспрессия их рецепторов на Т-лимфоцитах в условиях направленной индукции клеток *in vitro* при туберкулезе легких. *Медицинская иммунология*. 2014; 3: 60–2.

6. Маркелова Е.В., Турмова Е.П., Силаев А.А., Андреев Д.Б., Волков В.В. Роль цитокинов в развитии пневмонии после аортокоронарного шунтирования у больных с ишемической болезнью сердца. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2006; 2: 12–5.

7. Kawanokuchi J. Production and function of IL-17 in microglia. *J. Neuroimmunol.* 2008; 194: 54–61.

8. Постановка отборочных и диагностических тестов на сифилис. Методические указания. Приказ № 87 Минздравсоцразвития РФ от 26.03.2001. КонсультантПлюс: справочно-правовая система. – <http://www.consultant.ru>

9. Young H. Syphilis serology. *Dermatol. Clin.* 1998; 16 (4): 691–8.

REFERENCES

1. Novikov A.I., Novikov Yu.A., Kidalov M.B., Romanov A.A., Radul E.V., Chermoshentsev A.A., etc. Features of a course of neurosyphilis at the present stage. *Omskiy nauchnyy vestnik*. 2010; 1(94): 103 -- 6. (in Russian)

2. Burdak V.N., Fedotov V.P., Manylova L.A., Pogorelov V.V. Clinical and laboratory parallels of changes in cerebrospinal fluid and the state of immune status in patients with early stages of syphilis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1989; 10: 10--3. (in Russian)

3. Borisenko K.K., Basinskaya N.M., Mikheev N.A. Clinical and immunological characteristics of patients with syphilis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1985; 7: 24--8. (in Russian)

4. Dyuzen I.V., Ivanis V.A., Mikhailov A.S., Menchinskaya E.S., Manzhulo N.V., Ogurtsova O.S. Investigation of the content of neuronal markers in certain infectious diseases. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 2: 27--30. (in Russian)

5. Esimova I.E., Urazova O.I., Novitsky V.V., Khasanova R.R., Filinyuk O.V. Secretion of interleukins IL-12, IL-27 by mononuclear leukocytes and expression of their receptors on T-lymphocytes under direct induction of cells *in vitro* in pulmonary tuberculosis. *Meditsinskaya immunologiya*. 2014; 3: 60--2. (in Russian)

6. Markelova E.V., Turmova E.P., Silaev A.A., Andreev D.B., Volkov V.V. The role of cytokines in the development of pneumonia after coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; 2: 12--5. (in Russian)

7. Kawanokuchi J. Production and function of IL-17 in microglia. *J. Neuroimmunol.* 2008; 194: 54-61.

8. Statement of selection and diagnostic tests on syphilis: method. instructions: the order from 3/26/2001 No. 87. Medicin health care and social development of the Russian Federation. ConsultantPlus: – <http://www.consultant.ru> (in Russian)

9. Young H. Syphilis serology. *Dermatol. Clin.* 1998; 16 (4): 691-8.

Поступила 30.07.18

Принята к печати 05.09.18