

СИФИЛИС И УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 616.8-002.6-078.33

Новиков Ю.А.¹, Охлопков В.А.¹, Новоселов В.С.², Кидалов М.Б.³, Кравченко Е.Н.¹

МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ В ЛИКВОРЕ БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ НЕЙРОСИФИЛИСА

¹Кафедра дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, г. Омск, Россия;

²кафедра дерматовенерологии и косметологии им. В.А.Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия;

³кафедра неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, г. Омск, Россия

Цель: изучить особенности маркеров поражения нервной ткани и цитокинов у больных различными формами нейросифилиса.

Материал и методы: проведено комплексное клиническое обследование больных сифилисом, которые наблюдались в венерологическом отделении БУЗ ОО «Клинический кожно-венерологический диспансер» г. Омска в период с 2015–2017 гг., с целью выявления признаков поражения нервной системы.

Результаты. Установлено наличие закономерностей и особенностей в отклонении иммунного статуса при нейросифилисе.

Заключение. Анализ иммунологических изменений в ликворе показал, что показатели интерлейкина 12p40 (IL-12p40) достоверно выше в ликворе больных нейросифилисом, при этом максимального значения данные показатели достигают у больных манифестными формами патологии. У больных нейросифилисом статистически значимо повышена концентрация глиального фибриллярного кислого протеина в ликворе по сравнению с группой сравнения.

Ключевые слова: нейросифилис; сифилис; интерлейкин 12p40; глиальный фибриллярный кислый протеин; ликвор.

Для цитирования: 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): 61-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2018-21-1-61-64>

Novikov Yu.A.¹, Okhlopov V.A.¹, Novoselov V.S.², Kidalov M.B.³, Kravchenko E.N.¹

MARKERS OF DAMAGE TO NERVOUS TISSUE IN LIQUOR PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF NEUROSYPHILIS

¹Department of Dermato-venereology Omsk State Medical University, Omsk, 644099, Russian Federation

²Department of Skin and Venereal Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation;

³Department of Neurology and Neurosurgery Omsk State Medical University, Omsk, 644099, Russian Federation

The purpose: to study the features of markers of lesion of nervous tissue and cytokines in patients with various forms of neurosyphilis.

Material and methods. The complex clinical examination of patients with syphilis was carried out in the venereological department of the Clinical dermatovenerologic dispensary in Omsk in the period from 2015 to 2017, in order to identify signs of damage to the nervous system.

Results: the presence of regularities and features in the deviation of the immune status in neurosyphilis was found.

Conclusion. Analysis of the immunological changes in the cerebrospinal fluid showed that the level of interleukin 12p40 is significantly higher in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis, while the maximum values of these indicators are in patients with manifest forms of pathology. In patients with neurosyphilis, the concentration of glial fibrillar acidic protein in CSF was statistically significantly increased then in comparison group.

Key words: neurosyphilis; syphilis; interleukin 12p40; glial fibrillar acidic protein; liquor.

For citation: Novikov Yu.A., Okhlopov V.A., Novoselov V.S., Kidalov V.B., Kravchenko E.N., Markers of damage to nervous tissue in liquor patients with various forms of syphilis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2018; 21(1): 61-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2018-21-1-61-64>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 30 Jan 2018

Accepted 21 March 2018

В настоящее время количество случаев нейросифилиса и особенно ранних форм заболевания возрастает [1]. Патогенез сифилитического поражения нервной системы остается до конца не изученным, и нет целостного взгляда на взаимосвязь иммунных нарушений при нейросифилисе [2, 3].

В отечественной и зарубежной литературе недостаточно полно отражен вопрос о значимости и характере изменений цитокинового профиля и специфических маркеров поражения нервной ткани у больных нейросифилисом. Становятся актуальными вопросы о механизмах поражения нервной системы и возникновения иммунного ответа при сифилисе. Все это, несомненно, доказывает высокую актуальность изучения данной проблемы, тем более что заболевание нейросифилисом приводит к значительной инвалидизации больных [4].

Таким образом, на сегодняшний день сохраняется необходимость поиска дополнительных лабораторных методов диагностики нейросифилиса, особенно показывающих степень вовлеченности нервной ткани в патологический процесс.

С этой точки зрения определенный интерес могут представлять специфические маркеры поражения нервной ткани – интерлейкины (IL). Мы уделили внимание глияльному фибриллярному кислому протеину (Glial Fibrillary Acidic Protein – GFAP), который является специфическим маркером поражения нервной ткани, и IL-12p40 [5, 6].

Глияльный фибриллярный кислый протеин принадлежит семейству белков цитоскелета, является основным промежуточным 8–9 нм филаментом зрелых астроцитов центральной нервной системы (ЦНС) [5].

GFAP высвобождается после травмы, сопровождается повреждением головного мозга, и попадает в кровоток очень быстро после травматического повреждения головного мозга, но GFAP не высвобождается при множественной травме, не сопровождается повреждением мозга [5, 7]. Благодаря высокой специфичности по отношению к ткани мозга и раннему релизу в ликворе GFAP может быть полезным маркером ранней диагностики [5, 7]. IL-12p40 является провоспалительным цитокином, отвечает за активность воспалительного процесса в головном мозге и степень демиелинизации [7,8].

Цель работы – изучить особенности маркеров поражения нервной ткани и цитокинов у больных различными формами нейросифилиса.

Для корреспонденции:

Новиков Юрий Александрович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644001, г. Омск, Россия. E-mail: buzoo.kkvd@mail.ru

For correspondence:

Novikov Yuriy A., MD, PhD, docent, doctor of medical Sciences, Professor, Department of dermatology and venereology and cosmetology of Omsk State Medical University, Omsk, 644001, Russian Federation. E-mail: buzoo.kkvd@mail.ru

Information about authors:

Novikov Yu.A., SPIN-код: 2709-3818;
Ochlopkov V.A., SPIN-код: 1202-6653;
Novoselov V.S., SPIN-код: 3950-2870;
Kidalov M.B., SPIN-код: 6962-5223;
Kravchenko E.N., <http://orcid.org/0000-0001-8625-8237>.

Материалы и методы

Обследован 81 больной сифилисом (55 мужчин и 26 женщин), которые наблюдались в венерологическом отделении БУЗОО «Клинический кожно-венерологический диспансер» в 2015–2017 гг. Пациенты были распределены на две основные группы. В 1-ю группу ($n = 35$) включили больных нейросифилисом: асимптомным нейросифилисом (группа 1а; $n = 21$) и больных нейросифилисом с симптомами (группа 1б; $n = 14$). Во 2-ю группу ($n = 46$) включили больных сифилисом без поражения нервной системы. Средний возраст составил 39,6 года. Распределение больных по группам исследования, полу и возрасту представлено в **табл. 1**.

При обследовании пациентов тщательно изучали жалобы, анамнез и историю заболевания.

Диагноз сифилиса устанавливали соответственно положению о диагностике сифилиса регламентировано приказом № 87 Минздрава РФ от 26.03.2001 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса» [9].

Для установления диагноза нейросифилиса также использовали клинические, эпидемиологические и лабораторные данные (серологическое исследование ликвора: реакция микропреципитации (РМП), реакция иммунофлуоресценции с цельной цереброспинальной жидкостью (РИФц), иммуноферментный анализ (ИФА), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА). Основные положения о диагностике специфического поражения нервной системы отражены в «Федеральных клинических рекомендациях по дерматовенерологии» (2015 г.) [10].

Определение IL-12p40 и GFAP в ликворе больных проводили с помощью наборов реагентов для количественного определения глияльного фибриллярного кислого протеина и IL-12p40 методом иммуноферментного анализа.

Анализ собственных наблюдений проводили с использованием программных пакетов MS Excel, Statistica for Windows 10. Так как рассматривались количественные характеристики групп больных, были определены медианные и квартильные значения. Для корреляционного анализа проводили ранговую корреляцию по Спирмену. Для сравнения двух независимых выборок использовали критерий Манна–Уитни. Значения $p \leq 0,05$ признавали приемлемой границей статистической значимости.

Результаты

Исследованию подлежал биологический материал (ликвор) 81 пациента (55 мужчин и 26 женщин), средний возраст составил 39,6 года. Основную группу составили больные нейросифилисом ($n = 35$), которая, в свою очередь, состояла из двух подгрупп: 21 больной асимптомным нейросифилисом (группа 1а) и 14 больных нейросифилисом с симптомами (группа 1б). В группу сравнения (контрольная группа) включили 46 больных сифилисом без поражения нервной системы.

Больные нейросифилисом с симптомами – группа 1б ($n = 14$) при наличии неврологической симптоматики и изменений в общем анализе ликвора были обследованы врачом-неврологом. Среди больных данной группы наиболее часто встречались следующие клинические проявления: энцефалопатии с выраженными

Таблица 1

Распределение больных по группам, возрасту и полу

Возраст, годы	1-я группа								2-я группа			
	а				б				мужчины		женщины	
	мужчины		женщины		мужчины		женщины					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 20	1	4,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21–35	0	0	1	4,8	0	0	0	0	6	13	6	13
36–54	9	42,8	5	23,8	6	42,8	4	28,6	16	34,8	10	21,9
54 и старше	3	14,3	2	9,52	3	21,4	1	7,14	6	13	2	4,3
Итого	13	61,9	8	38,1	9	64,2	5	35,8	28	60,8	18	39,2

когнитивными нарушениями и ухудшение памяти – у 3 (21,4%), сифилитический менингит и поражения зрительного – у 2 (14,3%) и слухового анализаторов – у 2 (14,3%), прогрессивный паралич диагностирован у 1 (7,1%) больного.

Большинство – 17 (80,9%) больных с асимптомным нейросифилисом (группа Ia) не имели клинических проявлений, у 3 (10,9%) имелись поражения зрительного и слухового анализаторов.

У больных из группы сравнения ($n = 46$) также отмечались немногочисленные клинические проявления: ухудшение памяти и энцефалопатии – у 3 (6,5%), поражения зрительного и слухового анализаторов – у 2 (по 4,3%). В результате комплексного исследования у данных пациентов диагноз нейросифилиса не был установлен.

Показатели IL-12p40 в ликворе были статистически значимо выше в группе больных нейросифилисом (1-я группа) и составили 42,51 (35,92; 44,77) пг/мл, в группе сравнения данный показатель составил 34,86 (30,71; 39,17) пг/мл ($U = 82,5; p = 0,036$). При оценке различий между группами с уточнением диагноза (Ia, Ib) и группой сравнения также получены ($H = 18,58; p = 0,032$). **табл. 2.**

В ликворе GFAP определялись в более высоких значениях у больных 1-й группы – 1,98; (1,022; 1,584) пг/мл в сравнении с показателями 2-й группы – 0,032; 0,03; 0,49 пг/мл ($U = 10; p < 0,01$).

Различие же содержания GFAP в ликворе больных нейросифилисом с симптомами и асимптомным нейросифилисом было статистически незначимо. Так, у больных Ia группы концентрация данного маркера

составила 1,329 (1,022; 1,584) пг/мл, при том же показателе в 1б группе 1,78 (1,34; 3,835) пг/мл ($U = 91; p \geq 0,05$). **табл. 2.**

Таким образом, лабораторные анализы крови и ликвора играют важную роль в диагностике нейросифилиса. Вместе с тем сохраняется потребность и в разработке дополнительных лабораторных критериев, которые могли бы повысить степень объективизации при установлении данного диагноза. С этой точки зрения нами было изучено содержание GFAP и IL-12p40 в ликворе больных различными формами нейросифилиса. Показатели IL-12p40 оказались значимо выше у больных нейросифилисом, чем у больными без специфического поражения нервной системы, при этом максимального значения данный показатель достигает у больных манифестными формами патологии. У больных нейросифилисом с симптомами, так же как и у больных асимптомным нейросифилисом, статистически значимо повышена концентрация GFAP по сравнению с группой больных без специфического поражения нервной системы. Таким образом, можно сделать вывод о том, что исследуемые показатели достаточно информативны и могут использоваться как дополнительные методы в диагностике нейросифилиса, особенно в случае бессимптомного течения патологического процесса.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Новиков Ю.А., Охлопков В.А., Кравченко Е.Н. Клинико-эпидемиологический анализ заболеваемости нейросифилисом в Омской области. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2017; 20(3): 184–7.
- Баткаева Н.В. Эпидемиологические особенности сифилитической инфекции в настоящее время. *Практическая медицина.* 2009; 37(5): 84–93.
- Новиков А.И., Новиков Ю.А., Кидалов М.Б., Романов А.А., Радул Е.В., Чермошенцев А.А. и др. Особенности течения нейросифилиса на современном этапе. *Омский научный вестник. Сер. Общество. История. Современность.* 2010; 94(1): 103–6.
- Новиков Ю.А., Новгородова Т.И., Кидалов М.Б., Чермошенцев А.А., Филиппов С.О., Орлова Л.И. Особенности иммунного реагирования при нейросифилисе. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2012; 6: 43–47.
- Дюйзен И.В., Иванис В.А., Михайлов А.С., Менчинская

Таблица 2
Активность GFAP и IL-12p40 у больных различными формами нейросифилиса и сифилисом без специфического поражения нервной системы

Маркер	Биосубстрат	Группа	n	Me	Q1–Q3
GFAP	Ликвор	Ia	21	1,329	1,022–1,584
		Iб	14	1,780	1,34–3,835
		II	46	0,032	0,03–0,49
IL-12p40	Ликвор	Ia	21	42,51	35,92–44,77
		Iб	14	37,53	35,92–41,94
		II	46	34,86	30,71–39,17

- Е.С., Манжуло Н.В., Огурцова О.С. Исследование содержания нейрональных маркеров при некоторых инфекционных заболеваниях. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015; 2: 27–30.
- Маркушин С.Г. Особенности врожденного иммунитета при вирусных инфекциях. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012; 65(1): 72–9.
 - Черешнев В.А., Патрушева Н.Б., Бейкин Я.Б., Медведская Д.Р., Марченко Н.В. *Сифилис: Иммунитет и лабораторная диагностика*. Екатеринбург: УрО РАН; 2006. 45–87.
 - Малов С.И. Полиморфизм генов цитокинов и его клиническое значение при вирусном гепатите. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015; 5: 7–10.
 - Постановка отборочных и диагностических тестов на сифилис. Методические указания. Приказ № 87 Минздравсоцразвития РФ от 26.03.2001. КонсультантПлюс: справочно-правовая система. Доступно на: <http://www.consultant.ru>.
 - Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология, 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Деловой экспресс; 2016.
 - Novikov Yu.A., Okhlopov V.A., Kravchenko E.N. Clinical and epidemiological analysis of the incidence of neurosyphilis in the Omsk region. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2017; 20(3): 184–7. (in Russian)
 - Batkaeva N.V. Epidemiological features of syphilitic infection at present. *Russian Journal of Practical Medicine (Prakticheskaya meditsina)*. 2009; 37: 84–93. (in Russian)
 - Novikov A.I., Novikov Yu.A., Kidalov M.B., Romanov A.A., Radul E.V., Chermoshentsev A.A., et al. The features of neurosyphilis at the present stage. *Russian Journal Omsk Scientific Bulletin. Series Society. History. Modernity Omsk Scientific Bulletin. Russian Journal (Omskiy Nauchnyy Vestnik. Seriya Obshchestvo. Istoriya. Sovremennost)*. 2010; 94(1): 103–6. (in Russian)
 - Novikov Yu.A., Novgorodova T.I., Kidalov M.B., Chermoshentsev A.A., Filippov S.O., Orlova L.I. Features of immune reaction at neurosyphilis. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 2012; 6: 43–7. (in Russian)
 - Dyuyzen I.V., Ivanis V.A., Mikhaylov A.S., Menchinskaya E.S., Mangrulo N.V., Ogurtsova O.S. Isledovaniye of contents the neyronalnykh of markers at some infectious diseases. *Russian Pacific Medical Journal (Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal)*. 2015; 2: 27–30. (in Russian)
 - Markushin S. G. Features of congenital immunity at viral infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention. Russian Journal (Epidemiologiya i vaksino profilaktika)*. 2012; 65(1): 72–9. (in Russian)
 - Chereshnev V.A., Patrusheva N.B., Beykin Ya.B., Medvedskaya D.R., Marchenko N.V. Sifilis: Immunity and laboratory diagnostics. Ekaterinburg: Ural branch of the Russian Academy of Sciences; 2006: 45–87. (in Russian)
 - Malov S.I. Cytokine genes polymorphism and its clinical impact in viral hepatitis. *Siberian Medical Journal (Irkutsk). Russian Journal (Sibirskiy meditsinskiy zhurnal)*. 2015; 136(5): 7–10. (in Russian)
 - Statement of selection and diagnostic tests on syphilis: method. instructions: the order No 87 from 26 March 2001. Medicin health care and social development of the Russian Federation. ConsultantPlus. Available at: <http://www.consultant.ru>. (in Russian)
 - Federal clinical recommendations. Dermatovenereology (2015): Skin diseases. Infections, sexually transmitted. Moscow: Business express; 2016. (in Russian)

REFERENCES

- Novikov Yu.A., Okhlopov V.A., Kravchenko E.N. Clinical and epidemiological analysis of the incidence of neurosyphilis in the Omsk region. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2017; 20(3): 184–7. (in Russian)
- Batkaeva N.V. Epidemiological features of syphilitic infection at present. *Russian Journal of Practical Medicine (Prakticheskaya meditsina)*. 2009; 37: 84–93. (in Russian)
- Novikov A.I., Novikov Yu.A., Kidalov M.B., Romanov A.A., Radul E.V., Chermoshentsev A.A., et al. The features of neurosyphilis at the present stage. *Russian Journal Omsk Scientific Bulletin. Series Society. History. Modernity Omsk Scientific Bulletin. Russian Journal (Omskiy Nauchnyy Vestnik. Seriya Obshchestvo. Istoriya. Sovremennost)*. 2010; 94(1): 103–6. (in Russian)
- Novikov Yu.A., Novgorodova T.I., Kidalov M.B., Chermoshentsev A.A., Filippov S.O., Orlova L.I. Features of immune reaction at neurosyphilis. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 2012; 6: 43–7. (in Russian)
- Dyuyzen I.V., Ivanis V.A., Mikhaylov A.S., Menchinskaya E.S., Mangrulo N.V., Ogurtsova O.S. Isledovaniye of contents the neyronalnykh of markers at some infectious diseases. *Russian Pacific Medical Journal (Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal)*. 2015; 2: 27–30. (in Russian)
- Markushin S. G. Features of congenital immunity at viral infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention. Russian Journal (Epidemiologiya i vaksino profilaktika)*. 2012; 65(1): 72–9. (in Russian)
- Chereshnev V.A., Patrusheva N.B., Beykin Ya.B., Medvedskaya D.R., Marchenko N.V. Sifilis: Immunity and laboratory diagnostics. Ekaterinburg: Ural branch of the Russian Academy of Sciences; 2006: 45–87. (in Russian)
- Malov S.I. Cytokine genes polymorphism and its clinical impact in viral hepatitis. *Siberian Medical Journal (Irkutsk). Russian Journal (Sibirskiy meditsinskiy zhurnal)*. 2015; 136(5): 7–10. (in Russian)
- Statement of selection and diagnostic tests on syphilis: method. instructions: the order No 87 from 26 March 2001. Medicin health care and social development of the Russian Federation. ConsultantPlus. Available at: <http://www.consultant.ru>. (in Russian)
- Federal clinical recommendations. Dermatovenereology (2015): Skin diseases. Infections, sexually transmitted. Moscow: Business express; 2016. (in Russian)

Поступила 30.01.18
Принята к печати 21.03.18

Уважаемые авторы и читатели журнала!

Приглашаем Вас на обновленный сайт нашего журнала, новый адрес сайта:

www.medlit.ru/journalsview/skindisease

Теперь вы можете подписаться через наш сайт на электронную версию журнала или купить отдельные статьи по издательской цене.