

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ НЕЙРОСИФИЛИСОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛОР-ОРГАНОВ

М.К. Балтабаев, М.Д. Нурлаев

Обсуждаются вопросы состояния иммунной системы и функционального состояния ЛОР-органов у больных нейросифилисом и возможности оптимизации данной проблемы.

Ключевые слова: нейросифилис; иммунная система; ЛОР-органы.

В последние годы наблюдается рост заболеваний сифилисом и других инфекций, передающихся половым путем (ИППП) [1]. Причина – крайне неблагоприятная эпидемиологическая ситуация, повышенная миграция населения, снижение жизненного уровня, безработица, проституция, алкоголизм, наркомания, падение моральных устоев, а также ухудшение качества медицинской помощи [2–4]. В 1998 го-

ду был зарегистрирован один случай больного нейросифилисом в КР, в 2003, 2004 и 2005 годы соответственно – 9 и 13 человек, в 2008 и 2009 годах – 15 и 6 пациентов. Увеличение числа больных нейросифилисом произошло в результате несвоевременной диагностики поздних форм болезни, а также их нерациональная терапия препаратами пролонгированного пенициллина.

Диагностика этой патологии представляет большие трудности, связанные с неспецифичностью симптомов поражения нервной системы как при ранних, так и при поздних формах сифилиса, атипизмом и стертостью клинических проявлений и увеличением скрытых форм сифилиса нервной системы [6].

Большой научный и практический интерес вызывает изучение иммунной резистентности организма при сифилитической инфекции. Несмотря на многочисленные сообщения авторов по исследованию состояния как клеточного, так и гуморального иммунитета у больных разными клиническими формами сифилиса [7], недостаточно сообщений, учитывающих состояние иммунной системы у больных поздними формами сифилиса, сопровождающимся поражением нервной системы [8]. При этом имеет большое значение возрастные факторы, половая и социальная принадлежность больных, тяжесть течения заболевания. Все выше изложенное определило актуальность изучаемой проблемы.

Под нашим клиническим наблюдением находилось 55 больных, страдающих различными формами позднего сифилиса, из них у 42 обнаружено сифилитическое поражение нервной системы. Больные преимущественно наблюдались в неврологическом отделении Национального госпиталя и Республиканского центра дерматовенерологии КР. Ранний нейросифилис диагностировали у 34 больных, у остальных – поздние формы заболевания. Возраст больных составил от 19 до 56 лет. Из наблюдаемых больных было только семь женщин. Больные ранним нейросифилисом распределены на следующие клинические формы: асимптомный сифилитический менингит – 4, менигговаскулярная форма – у 26 и сифилитический базальный менингит – у 4 больных.

Всем больным проведено комплексное иммунологическое обследование как до, так и после патогенетического лечения, а также функциональное исследование ЛОР-статуса. В исследование клеточного иммунитета включали определение числа популяций Т и В-лимфоцитов и их субпопуляций: Т-хелперов, Т-супрессоров и естественных киллеров с использованием панели моноклональных антител к дифференцированным антигенам CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺ в лимфоцитотоксическом тесте. Подсчитывался индекс CD4⁺/CD8⁺ соотношение иммунорегуляторных субпопуляций хелперов и супрессоров (ИРИ), а также гуморального звена с определением концентрации

иммуноглобулинов классов А, G, М в сыворотках крови обследованных больных по L. Mancini [5], методом иммунодиффузии в агаре. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определялся методом преципитации раствором полиэтиленгликоля. Больные, страдающие различными клиническими формами нейросифилиса, получали традиционное лечение согласно клиническим протоколам МЗ КР, которое включало применение натриевой соли пенициллина в дозе 10–12 млн.Ед. внутривенно на физиологическом растворе дважды в день на протяжении 14 дней терапии. Помимо пенициллина применялся преднизолон по схеме. Всем больным проводилась витаминотерапия группы А и В.

Больные при поступлении предъявляли жалобы на интенсивную головную боль, головокружение, болезненность при движении глазных яблок и симптомы интоксикации. В объективном статусе выявлялись менингеальные симптомы. Специфических жалоб со стороны ЛОР-органов больные не предъявляли.

Объективным обследованием ЛОР-органов: при отоскопии, передней риноскопии и отофарингоскопии – патологических изменений не обнаружено. Результаты общеклинических исследований показали лейкоцитоз и увеличение СОЭ в крови. Изменения в цереброспинальной жидкости были представлены лимфоцитарным цитозом (50–100 клеток в 1 мкл), положительными реакциями Панди, белок от 0,5 до 1,5 г/л.

Реакции Вассермана, РПГА и ИФА у всех больных были положительными. Результаты магнитно-резонансной томографии зависели от формы нейросифилиса.

Параллельно с общепринятыми методами обследования все больные подвергались сурдологическому, электрогустометрическому и ольфактометрическому исследованию. При проведении акуметрии специфических изменений выявлено не было, шепотная и разговорная речь в пределах допустимой нормы. Однако при аудиометрическом исследовании нами выявлен ряд особенностей.

У подавляющего большинства больных (24 чел. – 57,1%) на аудиограмме отмечалось повышение порогов звуковосприятия по кости в среднем до 17±3,6 Дб, у 12 пациентов кривая имела нисходящий характер в сторону высоких частот. Выявленные пороги звуковосприятия по воздуху не показали существенных изменений и были в пределах нормы. Исключение составили двое больных с повышенными порогоми до 35–40 Дб. Результаты SISI теста показали в среднем 71%.

Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных нейросифилисом до и после патогенетического лечения (42 чел.)

Параметры	До лечения	После лечения	Контрольные величины
CD3+(%)	34,04±0,47 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	38,37±0,70 p ₃ <0,001	62,5±1,71
CD3+ (абс.)	0,482±0,025 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,627±0,026 p ₃ <0,001	1,580±0,060 (x10 ⁹ /л)
CD4+(%)	15,2±0,37 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	20,20±0,47 p ₃ <0,001	45,4±1,93
CD4+ (абс.)	0,211±0,015 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,332±0,015 p ₃ <0,001	0,770±0,050 (x10 ⁹ /л)
CD8+(%)	18,4±0,23 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	17,59±0,30 p ₃ <0,001	24,6±1,2
CD8+ (абс.)	0,258±0,013 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01	0,283±0,010 p ₃ <0,05	0,380±0,040 (x10 ⁹ /л)
CD19+(%)	23,96±0,50 p ₁ <0,001 p ₂ >0,1	20,24±0,50 p ₃ >0,1	22,0±1,1
CD19+(абс.)	0,334±0,017 p ₁ >0,1 p ₂ >0,1	0,322±0,012 p ₃ >0,1	0,410±0,090 (x10 ⁹ /л)
CD16+(%)	14,06±0,47 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	15,78±0,33 p ₃ <0,001	13,0±0,08
CD16+ (абс.)	0,196±0,011 p ₁ <0,001 p ₂ >0,1	0,257±0,010 p ₃ <0,05	0,211±0,014 (x10 ⁹ /л)
ИРИ	0,83±0,028 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1,15±0,04 p ₃ <0,001	1,8±0,08
ЦИК	151,80±3,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	124,26±3,30 p ₃ <0,001	72,4±2,80 усл. ед.
IgA	2,55±0,14 p ₁ <0,05 p ₂ >0,1	2,17±0,13 p ₃ <0,05	2,56±0,09 г/л
IgM	1,66±0,08 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	1,43±0,07 p ₃ >0,1	1,41±0,06 г/л
IgG	13,92±0,75 p ₁ >0,1 p ₂ >0,1	13,25±0,70 p ₃ >0,1	12,97±0,29 г/л

p₁ – статистические различия показателей до лечения по сравнению с показателями после лечения;

p₂ – статистические различия показателей до лечения с контрольными величинами;

p₃ – статистические различия показателей после лечения с контрольными величинами.

Причем следует указать, что процесс имел как односторонний (25%), так и двусторонний характер (75%) при отсутствии субъективных жалоб.

При исследовании обоняния нами использовался набор пахучих средств: настойка валерианы, молотый кофе, 2%-й раствор нашатырного спирта, ментол, 40%-й раствор уксусной кислоты, хлороформ. С помощью ольфактометрии нами определялся порог восприятия и порог распознавания пахучих веществ, время утомления и время восстановления.

При тщательном наблюдении обследуемых было выявлено различной степени нарушение функции обоняния, извращение восприятия пахучих веществ, гипосмия и какосмия. Повышение порогов ощущения запахов в той или иной мере определялись у всей исследуемой группы. В 70% случаев порог ощущения составил в среднем $6,0 \text{ см}^3$, а порог распознавания – $16,0 \text{ см}^3$, что расценивается нами как незначительные изменения обонятельного анализатора. Обратная картина выявлена у 30% больных, где аналогичные исследования показали значительные нарушения функционального состояния (в среднем $4,45 \text{ см}^3$ и $8,87 \text{ см}^3$ соответственно).

При исследовании вкусовой чувствительности мы использовали капельный метод и метод электрогустометрии. В нашем исследовании ни один из больных жалоб на нарушение вкуса не предъявлял, однако при исследовании вкусовой чувствительности, особенно методом электрогустометрии, мы выявили у 26 обследованных (61,9%) повышение порога восприятия вкуса.

Исследование клеточного иммунитета у больных нейросифилисом до начала патогенетического лечения позволило выявить следующие изменения в иммунологических параметрах (см. таблицу). Отмечено достоверное снижение популяций CD3^+ и CD4^+ лимфоцитов как в относительных, так и в абсолютных показателях ($p < 0.001$). Уровень CD8^+ клеток в периферической крови больных нейросифилисом был также снижен, но не на столько, как в вышеуказанных пропорциях. Количество популяций CD19^+ и CD16^+ практически не изменилось до начала лечения по сравнению с контрольными величинами. Концентрация иммуноглобулинов А и G статистически не отличалась от контрольных величин, лишь наблюдалось достоверное повышение уровня IgM и ЦИК в сыворотках крови больных нейросифилисом. Иммунорегуляторный индекс у больных нейросифилисом до начала патогенетической терапии также был статистически

сниженным. Указанные выше данные свидетельствовали о значительных изменениях у больных поздними формами сифилиса с поражением нервной системы со стороны как клеточного, так и гуморального иммунитета.

Проведение комплексного патогенетического лечения больным нейросифилисом не способствовало значительному улучшению параметров функционального состояния ЛОР-органов, особенно, иммунной системы, по некоторым из них они не достигли показателей контрольных величин.

Уровень общей популяции Т-лимфоцитов (CD3^+), Т-хелперов (CD4^+) и Т-супрессоров (CD8^+) в периферической крови после проведенного лечения был статистически различным по сравнению с контрольными величинами (см. таблицу). Количество В-лимфоцитов в процессе лечения практически не изменилось ($p > 0.1$). Содержание количества естественных киллеров (CD16^+) после лечения несколько повысилось и было отличным от показателей как до лечения, так и по сравнению с контрольными величинами. Иммунорегуляторный индекс у больных, страдающих сифилисом нервной системы изменился в процессе лечения, и статистически был отличным от показателя до начала последнего, но следует отметить, что ИРИ не достиг параметра контрольных величин. Проведение патогенетического лечения способствовало снижению уровня концентрации ЦИК в периферической крови наблюдавшихся больных, который был достоверно сниженным по сравнению с показателями до лечения. Но проведенное лечение не способствовало снижению уровня последнего до контрольных величин. При анализе показателей концентрации иммуноглобулинов после лечения не были отличными от показателей контроля, хотя имелась тенденция к их снижению, особенно классов А и М.

Таким образом, исследование клеточного и гуморального иммунитета у больных нейросифилисом выявило определенные изменения в параметрах популяций Т-лимфоцитов, которые не восстанавливались до исходных показателей контрольных величин. Увеличение ЦИК до лечения позволило утверждать, что у больных с поражением нервной системы отмечается активация аутоиммунного процесса, который имел тенденцию к своему регрессу, но не достиг параметра контроля.

Выводы

1. Исследование популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов у больных нейросифилисом позволило выявить значительные изменения

в балансе клеточного иммунитета, которые не восстанавливались до уровня контрольных величин, несмотря на проведение патогенетически обоснованного лечения.

2. Значительные изменения в структуре клеточного иммунитета у больных нейросифилисом предлагают создание новых методов лечения, способствующих нормализации исходных параметров Т- популяций лимфоцитов.

3. Несмотря на отсутствие явных клинических проявлений поражения ЛОР-органов у больных нейросифилисом, отмечены изменения их функционального состояния, которые выявлялись при специальных методах исследований, сопровождавшихся повышением порогов звуковосприятия (57,1%), вкуса (61,9%) и обоняния (30% случаев).

Литература

1. *Мурзалиев А.М., Андреева В.В., Юсупов Ф.А.* О двух случаях нейросифилиса // Сб. науч. тр. Матер. междунаrodn. научн-практич. конф. “Современное состояние дерматовенерологической службы КР и перспективы ее развития”. Бишкек, 1998. С.56–59.
2. *Штульман Д.Р., Лосева О.К., Тактамышева Э.Ш., Михелашивили Н.А.* Цереброваскулярный сифилис // Вестн. дерматол. и венерол., 1999. № 2. С. 71–75.
3. *Ходжаев А.И., Юлдашев К.А., Бескровная А.Ю., Бескровная Л.В.* Диагностика и варианты течения нейросифилиса // Вестн. дерматол. и венерол., 2003. №6. С. 29–30.
4. *Лосева О.К., Тактамышева Э.Ш., Куприянова Л.В., Шишов А.С. и др.* Анализ методов диагностики и лечения нейросифилиса в Москве в 1995–1996 гг. // Вестн. дерматол. и венерол., 1997. №3. С. 42–45.
5. *Mancini L., Carbonare A., Heremans J.* Immunochemical quantization of antigens by single radial diffusion. *Immunochemistry* 1965; V. 2. S. 235–254.
6. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении / Под ред. А.В. Самцова. СПб.: Изд-во СпецЛит, 2006. 126 с.
7. *Атабаев Б.С.* Изменение иммунного статуса и серотестов у больных серорезистентным сифилисом под влиянием сеансов лечебного плазмафереза. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Бишкек, 2008. 19 с.
8. *Волков А.И.* Клинико-иммунологические параллели при нейросифилисе и скрытых формах сифилиса: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1985.