

С.В. Захаров**ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ХВОРИХ
НА РАННІЙ ПРИХОВАНИЙ СИФІЛІС**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра шкірних та венеричних хвороб
(зав. – д. мед. н., проф. А.Д. Дюдюк)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Skin and Venereal diseases
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: zakhar_s@i.ua

Ключові слова: *ранній прихований сифіліс, інтерлейкін 6, інтерлейкін 10***Key words:** *early latent syphilis, interleukin 6, interleukin 10*

Реферат. Цитокиновий профіль у больных раннім скритим сифілісом. Захаров С.В. Целью настоящего исследования было изучение изменения содержания наиболее активных цитокинов (интерлейкинов 6 и 10) в процессе формирования иммунного ответа у больных скритым ранним сифілісом, а также изучение возможной взаимосвязи между концентрациями указанных цитокинов и давностью заболевания. У 50 больных ранним скритым сифілісом была изучена концентрация интерлейкинов 6 и 10 в сыворотке крови. Исследование содержания интерлейкинов в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа. Установлено статистически достоверное повышение в крови больных скритым сифілісом концентрации интерлейкина 6 и уменьшение концентрации интерлейкина 10 по сравнению со здоровыми людьми. В то же время, у больных скритым сифілісом с давностью заражения более 1 года установлена экспрессия интерлейкина 10 по сравнению со здоровыми людьми и, особенно, с лицами, больными сифілісом с давностью заражения до 1 года. Наряду с этим, установлена меньшая степень увеличения концентрации интерлейкина 6 у больных скритым сифілісом с давностью заражения более 1 года по сравнению с больными скритым сифілісом с давностью заражения до 1 года, на фоне его повышенной концентрации в сравнении с группой здоровых лиц.

Abstract. Cytokine profile in patients with early latent syphilis. Zakharov S.V. The purpose of this study was to study the change in the content of the most active cytokines (interleukins 6 and 10) during the formation of the immune response in patients with latent early syphilis, as well as to study the possible relationship between the concentrations of these cytokines and the duration of the disease. In 50 patients with early latent syphilis, the concentration of interleukins 6 and 10 in serum was studied. The serum level of interleukins was studied by the enzyme immunoassay. A statistically significant increase in the concentration of interleukin 6 in the blood of patients with latent syphilis and decrease in the interleukin 10 concentration in comparison with healthy people was established. At the same time, in patients with latent syphilis with term of infection for more than 1 year, interleukin 10 has been expressed, as compared with healthy people and, especially, with patients with syphilis with a duration of infection of up to 1 year. Along with this, a lower degree of increase in the concentration of interleukin 6 in patients with latent syphilis with a duration of infection over 1 year has been established, as compared with patients with latent syphilis with a term of infection up to 1 year, against the background of its increased concentration as compared with a group of healthy individuals.

Актуальність проблеми прихованого сифілісу зумовлена цілою низкою мало вивчених аспектів патогенезу і, врешті, лікуванням цієї форми сифілісу [2, 3]. Останнім часом відмічається збільшення кількості хворих на прихований сифіліс [3]. Серед чинників цього явища обговорюються такі: досить розповсюджене застосування населенням хіміопрепаратів, у тому числі антибіотиків з приводу як сифілісу, так й інших захворювань, розширення спектру високочутливих серологічних методів дослідження, таких як імуноферментний аналіз, зниження вірулентних і патогенних властивостей самої блідої трепонеми та її резистентність до антибіотиків [2].

Наразі деякі дослідники чинниками латентного (прихованого) перебігу сифілісу вважають такі форми блідої трепонеми, як цисти та L-форми [2]. Тому латентний перебіг сифілітичної інфекції напевне слід розглядати як біологічну рівновагу між збудником і організмом людини [2].

Ні в кого не викликає сумніву теза про те, що прогноз багатьох інфекційних захворювань, у тому числі й сифілісу, залежить від стану імунної системи інфікованого. До цього часу немає одноставної думки спеціалістів щодо розуміння закономірностей гуморального і клітинного імунітету, а також чинників неспецифічної резистентності у випадках прихованого сифілісу [3, 4, 6].

Наведені вище дані свідчать про те, що питання класифікації, механізмів виникнення, стану імунної системи у випадку прихованого сифілісу залишаються не вирішеними [3]. Питання вивчення ролі інтерлейкінів при цій формі сифілісу присвячені нечисленні дослідження [4, 6, 8, 9, 11, 12, 13].

У разі хронічного запального процесу, який властивий саме сифілітичній інфекції, змінюється нормальний цитокиновий профіль, що проявляється підвищеною секрецією прозапальних цитокинів у плазмі крові (ІЛ-1 і ІЛ-6) і зменшенням секреції протизапальних цитокинів (ІЛ-10) [1, 10]. ІЛ-6 утворюються в моноцитах або макрофагах, фібробластах і активованих Т-клітинах. Головний ефект ІЛ-6 пов'язаний з його участю в якості кофактора, який впливає на утворення плазматичних клітин з В-лімфоцитів. У свою чергу, у плазматичних клітинах утворюються імуноглобуліни. ІЛ-6 також сприяє експресії рецептору ІЛ-2 на активованих імунітатах, а також індукує утворення ІЛ-2 Т-клітинами і стимулює проліферацію Т-лімфоцитів [1, 10].

ІЛ-6 є одним з найбільш активних цитокинів, які беруть участь у реалізації імунної відповіді. ІЛ-10 виробляється активованими лімфоцитами, макрофагами, базофілами і є одним з головних інгібіторів синтезу прозапальних цитокинів. ІЛ-10 є одним з найважливіших цитокинів, який визначає спрямованість імунної відповіді. Під впливом ІЛ-10 пригнічується клітинна відповідь, яка є результатом активації Th-2.

Аналізуючи біомеханізми найбільш активних цитокинів (ІЛ-6 і ІЛ-10), можна передбачити їх значення для механізму імунної відповіді в разі прихованого сифілісу та прогнозу захворювання (в аспекті виникнення серорезистентності). Саме це й стало в основною метою роботи:

1. Вивчити концентрацію ІЛ-6 і ІЛ-10 у хворих на ранній прихований сифіліс
2. Вивчити концентрацію ІЛ-6 і ІЛ-10 залежно від терміну інфікування та оцінити прогностичну значущість цих цитокинів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У процес дослідження було включено 50 пацієнтів віком від 20 до 40 років з діагнозом «ранній прихований сифіліс», які знаходились на стаціонарному лікуванні у КЗ «Дніпропетровський обласний шкірно-венерологічний диспансер», який є клінічною базою ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». За гендерним розподілом жінок було 33, чоловіків – 17. Середній вік $29,4 \pm 1,2$ року. Група порівняння –

15 практично здорових осіб, за статтю та віком відповідали одна одній.

Критеріями включення до дослідження були: вік від 20 до 40 років, відповідність критеріям діагностики раннього прихованого сифілісу, а саме: неодноразово позитивні КСР, РІФ-200, РІФ-абс, ІФА, термін інфікування до 2 років. До критеріїв виключення з дослідження входили хворі на пізній прихований сифіліс, вагітні жінки, хворі на туберкульоз, вірусні гепатити, ВІЛ/СНІД, а також пацієнти, які протягом 3 місяців вживали антибіотики.

Аналіз концентрації ІЛ-6 і ІЛ-10 проводився:

1 група – 50 хворих на ранній прихований сифіліс терміном інфікування від 3 місяців до 2 років;

2 група - 25 хворих на ранній прихований сифіліс терміном інфікування до 1 року;

3 група - 25 хворих на ранній прихований сифіліс терміном інфікування понад 1 рік.

Контрольну групу склали 15 клінічно здорових осіб, з них 9 жінок (60%) і 6 чоловіків (40%), середній вік $28,5 \pm 1,1$ року.

Основні й контрольні групи були статистично порівняними за віком і статтю – $p > 0,05$ при усіх порівняннях між групами.

Дослідження крові проводили методом імуноферментного аналізу [5] за відомими методиками з використанням діагностичних тест-систем ЗАТ «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія).

Систематична обробка результатів проводилась з використанням пакету програм Statistika 6.0. Вірогідною вважали різницю показників при $p < 0,05$. Для виявлення зв'язків між показниками застосовували непараметричний дисперсійний аналіз Фрідмана з визначенням X^2 , залежність між показниками вважали вірогідною, якщо його значення перевищувало критичне ($X^2 = 3,84$) [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих 1 групи (50 хворих на ранній прихований сифіліс) встановлене вірогідне зростання концентрації ІЛ-6 у сироватці крові майже в 7 разів (34,84 до 33,18 пг/мл) на тлі достовірного зниження концентрації ІЛ-10 у сироватці крові майже в 3 рази (15,2 до 4,11 пг/мл). (рис. 1, 2)

Дослідження концентрації в сироватці крові ІЛ-6 і ІЛ-10 у 2 і 3 групах наведені на рисунках 3 і 4.

Диференційоване вивчення концентрації ІЛ-6 і ІЛ-10 у сироватці крові хворих на ранній прихований сифіліс виявило їх залежність від терміну інфікування. Так, найбільш істотні відхилення концентрації ІЛ-6 у сироватці крові в бік її збільшення порівняно з контрольною групою

($4,84 \pm 0,2$ пг/мл) виявлені в 2 групі ($48,3 \pm 1,2$ пг/мл термін інфікування до 1 року), тобто в 9,6 разу. Концентрація ІЛ-6 у сироватці крові ($15,0 \pm 0,5$ пг/мл) у хворих 3 групи (термін

інфікування понад 1 рік) істотно зменшується порівняно з 2 групою більше ніж у 3 рази і залишається суттєво підвищеною, ніж у здорових осіб ($15,0 \pm 0,5$ пг/мл та $4,84 \pm 0,2$ пг/мл відповідно).

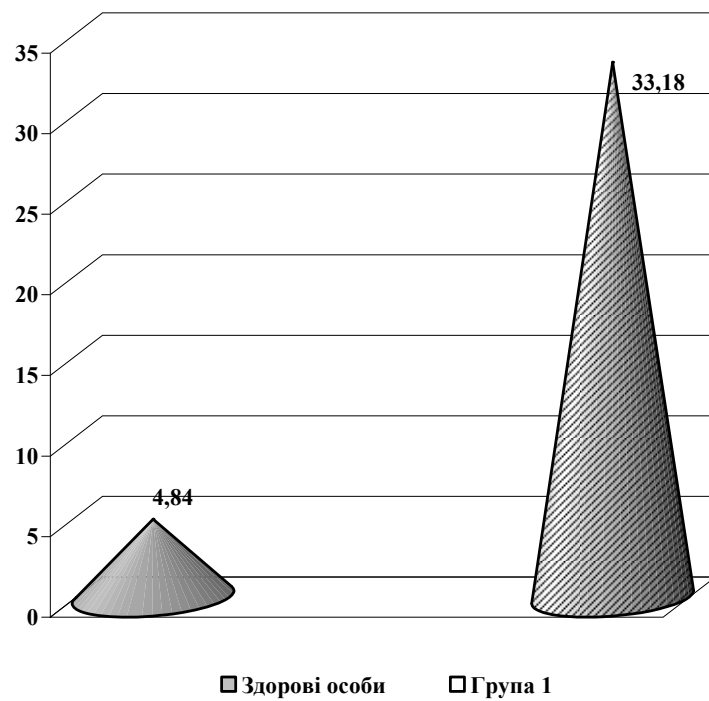


Рис. 1. Концентрація (пг/мл) ІЛ-6 у плазмі крові хворих на ранній прихований сифіліс

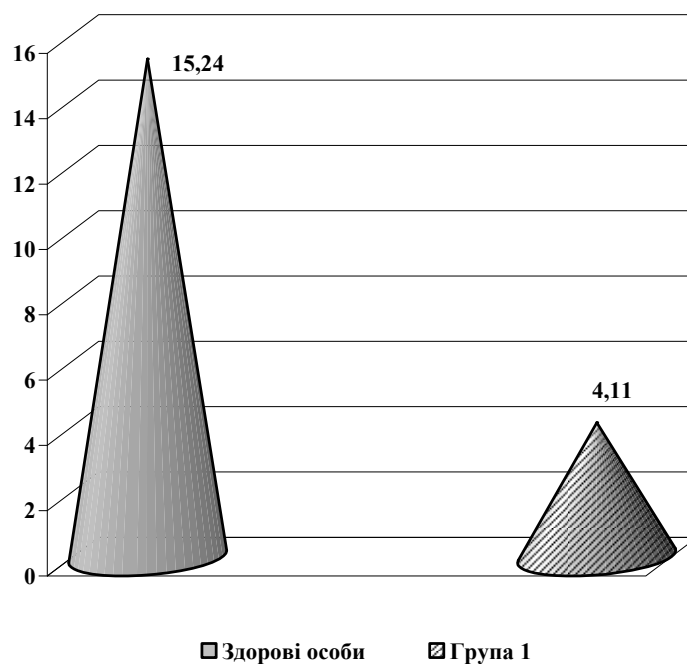


Рис. 2. Концентрація ІЛ-10 (пг/мл) у плазмі крові хворих на ранній прихований сифіліс

Щодо відхилень концентрації в сироватці крові хворих на ранній прихований сифіліс ІЛ-10, то його динаміка була такою: у хворих 2 групи концентрація його зменшувалась на 52%, а

у хворих 3 групи навпаки, підвищувалась у 2 рази порівняно з 2 групою і достовірно перевищувала концентрацію у здорових осіб ($15,24 \pm 0,7$ пг/мл та $22,4 \pm 1,0$ пг/мл відповідно).

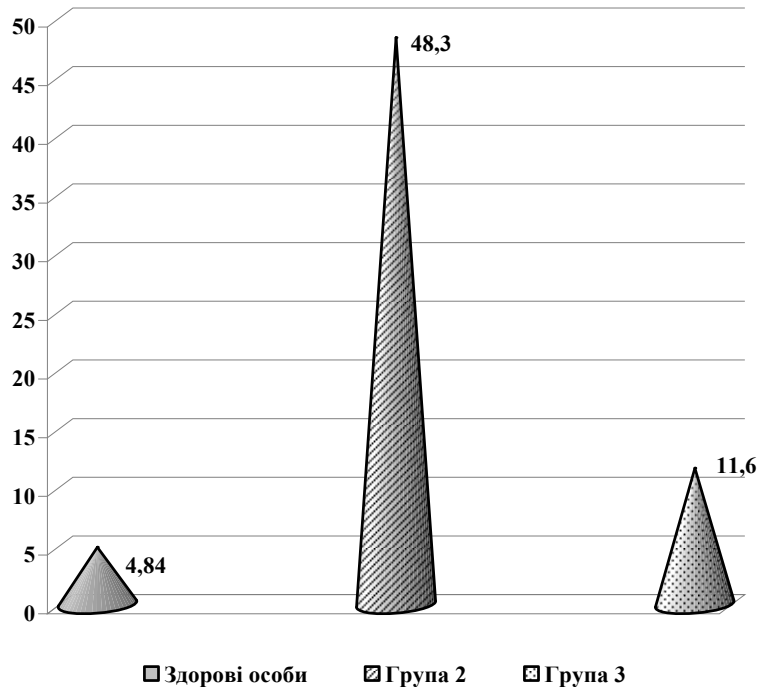


Рис. 3. Концентрація ІЛ-6 (пг/мл) у плазмі крові хворих на ранній прихований сифіліс залежно від терміну інфікування

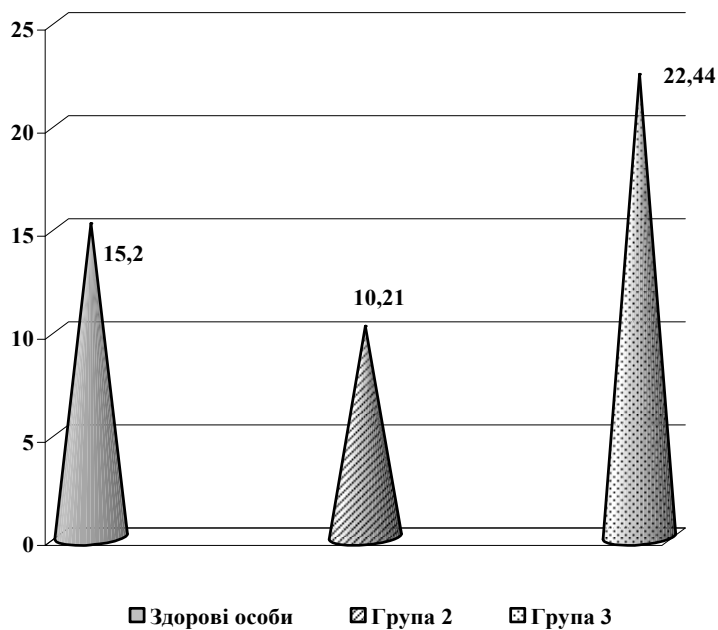


Рис. 4. Концентрація ІЛ-10 (пг/мл) у плазмі крові хворих на ранній прихований сифіліс залежно від терміну інфікування

ВИСНОВКИ

1. Встановлено статистично достовірне підвищення в крові хворих на прихований сифіліс концентрації інтерлейкіну 6 та зменшення концентрації інтерлейкіну 10 порівняно зі здоровими особами.

2. У той же час, у хворих на ранній прихований сифіліс з давністю захворювання більше 1 року встановлена експресія інтерлейкіну 10 порівняно зі здоровими людьми й, особливо, з

особами, хворими на сифіліс з давністю захворювання до 1 року. Поряд з цим, встановлено менший ступінь збільшення концентрації інтерлейкіну 6 у хворих на прихований сифіліс з давністю зараження на сифіліс більше 1 року порівняно з хворими на прихований сифіліс з давністю захворювання до 1 року, на тлі його підвищеної концентрації порівняно з групою здорових осіб.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бурместер Г.-Р. Наглядная иммунология / Г. Бурместер, А. Пецутто. – Москва: Бином, 2014. – 320 с.
2. Дмитриев Г.А. Сифилис. Дифференциальный клинико-лабораторный диагноз / Г.А. Дмитриев, Н.В. Фриго. – Москва: Мед. книга, 2004. – 363 с.
3. Захаров В.К. Прихований сифіліс / В.К. Захаров, А.Д. Дюдюк, С.В. Захаров.-Дніпропетровськ, 2011.-119 с.
4. Захаров С.В. Особливості рівня інтерлейкіну-6 у хворих на прихований сифіліс / С.В. Захаров, В.К. Захаров, А.Д. Дюдюк // Матеріали наук.-практ. конф. «Дерматовенерологія в аспекті сімейного лікаря». – Київ, 2008. – 35 с.
5. Камышников В.С. Справочник по клинико-химической лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – Москва: МЕДпресс-информ, 2009. – 896с.
6. Мавров Г.И. Роль цитокинов в патогенезе скрытого сифилиса / Г.И. Мавров, Ю.В. Щербакова // Тез. доп. наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми дерматології і венерології». – Одесса, 2003. – С. 75-77.
7. Мінцер О.П. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині: навч. посіб. / О.П. Мінцер, Ю.В. Вороненко, В.В. Власов. – Київ: Вища шк., 2003. – 350 с.

8. Щербакова Ю.В. Цитокини в патогенезі прихованого сифілісу / Ю.В. Щербакова // Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених «Внесок молодих вчених в медичну науку». – Харків, 2003. – С. 70-71.
9. Carlson J. A. The immunopathobiology of syphilis: the manifestations and course of syphilis are determined by the level of delayed-type hypersensitivity / J.A. Carlson, G. Dabiri, B. Cribier, S. Sell // Am. J. Dermatopathol. – 2011. – Vol. 33, N 5. – P. 433-460.
10. Dinarello C. Proinflammatory cytokines / C. Dinarello // Chest. – 2000. – Vol. 118, N 9. – P. 503-508.
11. The immunological response to syphilis differs by HIV status; a prospective observational cohort study / C. Kenyon, K.K. Osbak, T. Crucitti, L. Kestens // BMC Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 17. – P. 111-119.
12. Knudsen A. Cytokine expression during syphilis infection in HIV-1-infected individuals / A. Knudsen, T. Benfield, K. Kofoed // Sex. Transm. Dis. – 2009. – Vol. 36, N 5. – P. 300-304.
13. Lusiak M. Interleukin 10 and its role in the regulation of the cell-mediated immune response in syphilis / M. Lusiak, J. Podwińska // Arch. Immunol Ther. Exp. – 2001. – Vol. 49, N 6. – P. 417-421.

REFERENCES

1. Burmester G –R, Petsutto A. [Visual immunology]. Moskva, Binom. 2014;320.
2. Dmitriev GA, Frigo NV. [Syphilis. Differential clinical-laboratory diagnosis]. Meditsinskaya kniga. 2004;363. Russian.
3. Zakharov VK, Dyudyun AD, Zakharov SV. [Hidden syphilis]. Dnipropetrovsk. 2011;119. Ukrainian.
4. Zaharov SV, Zaharov VK, Djudjun AD. [Features of the level of interleukin-6 in patients with latent syphilis. Conference “Dermatovenereology in the aspect of a family doctor”]. Kyiv, 2008;35. Ukrainian.
5. Kamyshnikov VS. [Handbook of Clinical and Chemical Laboratory Diagnostics]. Moskva, MEDpresinform. 2009;896. Russian.
6. Mavrov GI, Shherbakova JuV. [The role of cytokines in the pathogenesis of latent syphilis. Conference “Actual problems of dermatology and venereology”]. Odessa. 2003;75-77. Russian.
7. Mintser OP, Voronenko YuV, Vlasov VV. [Treatment of clinical and experimental data in medicine: a manual]. Kyiv, Vyshha shkola. 2003;350. Ukrainian.

8. Shherbakova JuV. [Cytokines in the pathogenesis of latent syphilis. Conference “Contribution of young scientists to medical science”]. Harkiv. 2003;70-71. Ukrainian.
9. Carlson JA, Dabiri G, Cribier B, Sell S. The immunopathobiology of syphilis: the manifestations and course of syphilis are determined by the level of delayed-type hypersensitivity. Am. Dermatopathol. 2011;33(5):433-60.
10. Dinarello C. Proinflammatory cytokines. Chest. 2000;118(9):503-8.
11. Kenyon C, Osbak KK, Crucitti T, Kestens L. The immunological response to syphilis differs by HIV status; a prospective observational cohort study. BMC Infectious Diseases. 2017;17:111-9.
12. Knudsen A, Benfield T, Kofoed K. Cytokine expression during syphilis infection in HIV-1-infected individuals. Sex Transm Dis. 2009;36(5):300-4.
13. Lusiak M, Podwińska J. Interleukin 10 and its role in the regulation of the cell-mediated immune response in syphilis. Arch Immunol Ther Exp. 2001;49(6):417-21.

Стаття надійшла до редакції
28.12.2017