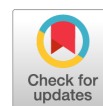


НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИНТРАТЕКАЛЬНЫЙ СИНТЕЗ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С СИФИЛИТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ



М.В. Пономарева, Н.К. Левчик, Н.В. Зильберберг

ГБУ Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии,
г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Инtrateкальный синтез иммуноглобулинов имеет место при различных видах инфекционной и неинфекционной воспалительной патологии ЦНС, в том числе при поражении ЦНС при сифилитической инфекции (нейросифилисе). Одной из проблем диагностики и контроля лечения нейросифилиса является факт длительно (до нескольких лет) сохраняющегося инtrateкального синтеза антител («серологического шрама») после терапии у части пациентов. Целью настоящего исследования являлось тестирование гипотезы о том, что длительно текущее хроническое воспаление в ЦНС, вызванное сифилитической инфекцией, может быть триггером неспецифического гуморального иммунного ответа, а феномен «серологического шрама» после перенесенного нейросифилиса может быть результатом неспецифической активации В-клеток ЦНС в отсутствие антигена. Инструментом для детекции неспецифической стимуляции антител-продуцирующих клеток в ЦНС является так называемая MRZ-реакция, одновременный инtrateкальный синтез антител, определяемый как повышенный антителный индекс против нейротропных вирусов, таких как вирус кори (measles, M), краснухи (rubella, R) или варицелла-зостер вирус (varicella zoster virus, Z). Положительная MRZ-реакция в неврологии поддерживает диагностику хронического или аутоиммунного заболевания с участием ЦНС и является хорошо известным феноменом при рассеянном склерозе, однако малоизучена при нейроинфекциях, в том числе нейросифилисе. В исследование были включены 147 пациентов с поздними стадиями сифилиса, серопозитивных к нейротропным вирусам MRZ. Основываясь на клинико-анамнестических и лабораторных данных, диагноз «нейросифилис» был установлен 43 пациентам, исключен — 88 пациентам, 16 пациентов поступили для проведения контрольной люмбальной пункции после проведенного лечения нейросифилиса (7 месяцев — 5 лет). В парных образцах цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и крови, помимо диагностических тестов, проведено количественное определение общих иммуноглобулинов, альбумина, вирус- и *Treponema pallidum*-специфических антител. Оценка инtrateкального синтеза антител проводилась по методологии, предложенной Н. Reiber. В целом, в обследованной когорте (n = 147) 27 пациентов (18%, 95% доверительный интервал (ДИ) 12–25%) имели положительную MRZ-реакцию, то есть антителный индекс $\geq 1,5$ для одного, двух или трех вирусов, би- и триспецифическая MRZ-реакция присутствовала у 7 из 147 пациентов (5%, 95% ДИ: 2–10%). Не было статистически значимых различий между перечисленными категориями пациентов, наличие положительной MRZ-реакции не было связано с какими-либо демографическими, клиническими и лабораторными характеристиками. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что

Адрес для переписки:

Пономарева Марина Владиславовна
620076, Россия, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, 8,
ГБУ СО УрНИИДВИИ.
Тел.: 8 904 541-42-48. Факс: 8 (343) 218-33-71.
E-mail: marpo08@mail.ru

Contacts:

Marina V. Ponomareva
620076, Russian Federation, Yekaterinburg, Shcherbakova str., 8,
Urals Institute of Dermatovenereology and Immunopathology.
Phone: +7 904 541-42-48. Fax: +7 (343) 218-33-71.
E-mail: marpo08@mail.ru

Для цитирования:

Пономарева М.В., Левчик Н.К., Зильберберг Н.В. Неспецифический инtrateкальный синтез иммуноглобулинов у пациентов с сифилитической инфекцией // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 2. С. 309–318. doi: 10.15789/2220-7619-INI-2032

Citation:

Ponomareva M.V., Levchik N.K., Zilberberg N.V. Intrathecal nonspecific immunoglobulin synthesis in syphilitic infection // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 2, pp. 309–318. doi: 10.15789/2220-7619-INI-2032

частота неспецифических иммунных реакций в ЦНС при сифилитической инфекции соответствует частоте в общей популяции и отвергают гипотезу о возможности формирования полиспецифического интратекального синтеза антител при хронических нейроинфекциях.

Ключевые слова: интратекальный синтез иммуноглобулинов, MRZ-реакция, нейросифилис, сифилис, антительный индекс, цереброспинальная жидкость, нейротропные вирусы.

INTRATHECAL NONSPECIFIC IMMUNOGLOBULIN SYNTHESIS IN SYPHILITIC INFECTION

Ponomareva M.V., Levchik N.K., Zilberberg N.V.

Urals Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg, Russia

Abstract. Intrathecal Ig synthesis is one of the characteristic laboratory features of neurosyphilis (caused by *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* able to affect the central nervous system (CNS), but a persisting pathogen-driven immune response is problem of scar effect. This long-term Ig production within the CNS compartment even after timely and proper treatment remains unexplored. We hypothesized that a long-term current chronic inflammation in the CNS caused by syphilitic infection can be a trigger of nonspecific humoral immune response and the scar effect may result from non-specific B cell activation within the CNS in the absence of antigens. The MRZ reaction is a laboratory tool for detection of intrathecal nonspecific humoral immune reaction, which is poorly investigated in syphilis patient. The MRZ reaction (MRZR) is used as a marker of intrathecal nonspecific humoral immune response and is composed of the three antibody indices (AI) against neurotropic viruses: measles, rubella and varicella zoster virus. A positive MRZR, defined as an elevated AIs (> 1.5) against at least one or more viral agents, confirms diagnosis of a chronic or autoimmune disease involving CNS recently declared as a highly specific marker of multiple sclerosis. Insufficient data on neuroinfections motivated us to examine a hypothesis that a long-term chronic inflammation within the CNS compartment caused by syphilitic infection may be a trigger of intrathecal nonspecific humoral immune response. We assessed prevalence of positive MRZR in 147 patients with later-stage syphilis seropositive for MRZ viruses. Study group included 43 patients with first-time diagnosed neurosyphilis, 16 patients with a follow-up visit after neurosyphilis treatment, 88 patients with excluded neurosyphilis. There were no significant differences between categories of patients examined, and presence of positive MRZR was not associated with any demographic, clinical and laboratory characteristics. To sum up, our study (n = 147) showed that 27 patients (18%, 95% CI: 12–25%) were positive for intrathecal Ig production against one, two or three of the M, R, Z viruses, and bi- and tri-specific MRZR was present in 7 of 147 patients (5%, 95% CI: 2–10%). The data obtained evidence that frequency of the MRZR for syphilitic infection matches that of found in general population and a long-term current syphilitic infection affecting CNS seems to not be a trigger of a nonspecific intrathecal immune response. Among our patients, we also selected 43 patients with previously treated syphilitic infection without any neurological symptoms and excluded neurosyphilis diagnosis, so these patients can be considered as an apparently healthy group.

Key words: intrathecal Ig synthesis, MRZ reaction, neurosyphilis, syphilis, antibody indices, cerebrospinal fluid, neurotropic viruses.

Введение

Сифилис — инфекционное заболевание (возбудитель *Treponema pallidum* подвид *pallidum*), характеризующееся поражением всех органов и систем организма и волнообразной сменой активных проявлений периодами скрыто протекающей инфекции, длительное течение которого приводит к тяжелым и необратимым последствиям. Нейросифилис — общее название разнообразных клинических форм поражения нервной системы сифилитической этиологии. Длительный преклинический период, разнообразие клинических и нейровизуализационных проявлений нейросифилиса, включая неспецифические симптомы, существование асимптомных форм определяют важную роль лабораторного исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в диагностике нейросифилиса [3, 4, 5, 6].

В основе ликвородиагностики нейроинфекций лежит детекция иммунного ответа в забарьерном пространстве центральной нервной системы (ЦНС) [9]. Продукция иммуноглобулинов в пределах мозговых оболочек ЦНС (интратекальный синтез иммуноглобулинов) становится возможной при наличии в ЦНС очага хронического воспаления. В литературе описаны следующие возможные пути инициации антителопродукции [17]. Во-первых, это может быть результатом миграции В-клеток, находящихся в терминальной стадии дифференцировки (плазмочитов), в места воспаления независимо от их антигенной специфичности и наличия сформированной эктопической лимфоидной ткани. Во-вторых, это может быть результатом Т-зависимой дифференциации В-клеток памяти в антителопродуцирующие клетки, сопровождающейся соматической гипермутацией Ig-генов. Данные процессы

происходят при воспалении в присутствии антигена на территории ЦНС и не требуют наличия организованной лимфоидной ткани. В-третьих, длительно существующие воспалительные инфильтраты образуют структуры, напоминающие по функции и архитектуре лимфатические узлы, — так называемые третичные лимфоидные органы [10]. Присутствие данных структур позволяют предположить возможность антигенной презентации инфекционного агента наивным Т- и В-лимфоцитам в непосредственной близости от места предполагаемого внедрения, предотвращая его диссеминацию. Регистрация в ЦСЖ В-клеточной популяции с фенотипом центробластов (CD19⁺CD38^{high}CD77⁺Ki67⁺Vcl-2⁻) [13], типичным для герминальных центров вторичных лимфоидных органов, подтверждает возможность данного механизма развития гуморального иммунного ответа на территории ЦНС. В-четвертых, В-клетки памяти могут дифференцироваться в антителопродуцирующие клетки в результате антигеннезависимой активации, при участии Т-клеток и Toll-рецепторов на В-клетках. В результате данной активации возможен инtrateкальный синтез антител различной специфичности одновременно [17]. Таким образом, суммируя вышесказанное, на территорию ЦНС В-лимфоциты попадают из системной циркуляции в основном на стадии дифференцировки плазмобластов или В-лимфоцитов памяти. В-клетки памяти могут дифференцироваться в антителопродуцирующие клетки под действием антигена в присутствии Т-лимфоцитов как на территории эктопической лимфоидной ткани (фолликулоподобные структуры), так и вне нее. Кроме того, возможна стимуляция дифференцировки В-клеток памяти в плазмобласты в отсутствие антигенов, при так называемой неспецифической активации.

Инtrateкальный синтез иммуноглобулинов имеет место при различных видах инфекционной и неинфекционной воспалительной патологии ЦНС [1, 2, 9, 19]. Несмотря на то что факт инtrateкального синтеза иммуноглобулинов не вызывает сомнений, природа и механизм длительной стимуляции плазматических клеток до сих пор не известны. Кроме того, неясна причина и клиническое значение факта длительно сохраняющегося инtrateкального синтеза иммуноглобулинов (от нескольких месяцев до нескольких лет) после терапии у части пациентов, в том числе после антибиотикотерапии («шрам-эффект») нейросифилиса [3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 19]. На сегодняшний день остается открытым вопрос о причинах данного феномена: является ли он следствием прямой антигенной стимуляции либо это результат неспецифических реакций на территории ЦНС.

Инструментом для детекции неспецифической стимуляции антител-продуцирующих клеток на территории ЦНС является так называемая MRZ-реакция, одновременный инtrateкальный синтез антител против нейротропных вирусов, таких как вирус кори (measles, M), краснухи (rubella, R) или варицелла-зостер вирус (varicella zoster virus, Z). Положительная MRZ-реакция в неврологии поддерживает диагностику хронического или аутоиммунного заболевания с участием ЦНС и является хорошо известным феноменом при рассеянном склерозе [2, 16]. Следует подчеркнуть, что выработка MRZ-антител не связана с инtrateкальной репликацией самих вирусов, что было подтверждено данными ПЦР-исследований ЦСЖ пациентов. Предполагается, что продукция этих антител является результатом повторной активации В-клеток памяти, специфичных к данным вирусам, и, таким образом, вторичный иммунный ответ отражает индивидуальный анамнез перенесенных заболеваний или вакцинаций [1].

Целью настоящего исследования являлось тестирование гипотезы о том, что длительно текущее хроническое воспаление в ЦНС, вызванное сифилитической инфекцией, может быть триггером неспецифического гуморального иммунного ответа, а феномен «серологического шрама» после перенесенного нейросифилиса может быть результатом неспецифической активации В-клеток ЦНС в отсутствие антигена.

Материалы и методы

Характеристика обследованных пациентов. В исследование были включены пациенты с сифилитической инфекцией, поступившие для проведения диагностической люмбальной пункции в отделении венерологии клиники УрНИИДВиИ с мая 2006 по август 2014 г. Показаниями для проведения диагностической пункции являлись: наличие неврологической симптоматики при любых формах сифилиса; нелеченные поздние формы сифилиса; неуточненный сифилис; отсутствие положительной динамики нетрепонемных серологических тестов в рекомендуемые сроки наблюдения после специфической терапии (серорезистентность); контроль лечения нейросифилиса. Все пациенты были проконсультированы неврологом и подписали информированное согласие. Парные образцы ЦСЖ и крови были собраны в один день. Часть ЦСЖ и сыворотки крови использовалась для проведения стандартных тестов, утвержденных приказами МЗ РФ и клиническими рекомендациями [6] для диагностики нейросифилиса, остатки образ-

цов аликвотировались и хранились при температуре -80°C . После завершения процесса набора образцы ЦСЖ и крови были подвергнуты углубленному исследованию. Из 200 парных образцов были отобраны образцы пациентов с поздними формами сифилиса, а также имеющие достаточный для последующих исследований объем аликвот. Таким образом, из анализа были исключены две пары образцов пациентов с ранними формами сифилиса (< 2 года), одна пара образцов пациента с рассеянным склерозом, семь пар образцов пациентов с повторной люмбальной пункцией, а также 43 пары образцов по следующим техническим причинам: наличие контаминации образцов ЦСЖ с кровью (9), забор образцов крови и ЦСЖ в разные дни (5) и недостаточный объем образцов ЦСЖ (29). Окончательное число пациентов в обследуемой группе составило 147 человек. Основываясь на клинико-anamnestических и лабораторных данных диагноз «нейросифилис» был установлен 43 пациентам, исключен — 88 пациентам, 16 пациентов поступили для проведения контрольной люмбальной пункции после проведенного лечения нейросифилиса (7 месяцев — 5 лет).

Лабораторное исследование цереброспинальной жидкости и сыворотки крови. Всем пациентам были выполнены следующие диагностические тесты. Нетрепонемные тесты (НТТ): реакция микропреципитации (РМП), VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)-тест, RPR (Rapid Plasma Reagin)-тест. Трепонемные тесты (ТТ): иммуноферментный анализ (ИФА), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), реакции иммунофлюоресценции в двух модификациях: с цельным ликвором (РИФц) и с абсорбцией антител к культуральным непатогенным трепонемам (штаммы V, VII, VIII, IX, Рейтера) (РИФАбс). Для проведения всех вышеуказанных исследований использовались зарегистрированные в Российской Федерации диагностикумы и тест-системы.

Количественное определение содержания общих иммуноглобулинов и альбумина в ЦСЖ и сыворотке крови определяли нефелометрически (BN ProSpec, SiemensHealthcare/Dade Behring, Германия).

Количественное определение содержания антител класса G к антигенам вирусов кори (штамм «Edmonson»), краснухи (штамм HRV-77), варицелла-зостер (дикий штамм), *Treponema pallidum* (антигены p15, p17, p47, TmpA) проводили методом ИФА (Euroimmun, Германия). Для повышения точности соотношения концентраций образцы ЦСЖ и сыворотки были проанализированы в рамках одной аналитической серии с подбором соответствующего разведения биологических жидкостей [20].

Оценка интратекального синтеза вирус- и *Treponema pallidum*-специфических антител проводилась по методологии, предложенной Н. Reiber [19]. Антительный индекс (АИ) для каждого вида антител рассчитывался как соотношение доли ($Q = \text{ЦСЖ/сыворотка}$) антител в ЦСЖ к доли суммарной фракции IgG в ЦСЖ ($\text{АИантител} = \text{Qантител}/\text{QIgG}$), либо $\text{АИ} = \text{Qантител}/\text{Qlim}$ в случае, когда $\text{QIgG} > \text{Qlim}$, то есть соотношение общих иммуноглобулинов класса G превышало границу нормальных значений соотношений иммуноглобулинов при конкретном значении Qalb , где:

$$\text{Qlim}(\text{IgG}) = 0,93 \cdot \sqrt{\text{Qalb}^2 + 6 \cdot 10^{-6}} - 1,7 \cdot 10^{-3}.$$

Расчетное значение АИ для каждого вида антител $\geq 1,5$ принималось за доказательство интратекального синтеза данных антител.

Статистические методы анализа. Статистический анализ данных проведен согласно общепринятым методам с использованием лицензионной программы Medcalc 12.2 (MedCalc Software bvba, Бельгия).

Количественные признаки приведены в виде медианы, минимальных и максимальных значений (мин–макс), для бинарных признаков приведены абсолютное количество и доля с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) для доли. Сравнительный анализ количественных признаков выполнен с помощью критерия Манна–Уитни, качественных признаков — критерием Хи-квадрат. Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода.

Результаты

Общая клинико-лабораторная характеристика пациентов. Среди 147 пациентов, включенных в исследование, было 90 мужчин и 57 женщин. Средний возраст составил $41,0 \pm 9,8$ лет (от 21 до 63 лет). У всех пациентов были положительные ТТ в сыворотке крови, у 130 из них были положительные результаты НТТ (средний титр RPR 1:8, диапазон титров от 1:1 до 1:512). 93 пациента ранее получали специфическую терапию сифилиса, в том числе 16 — высокими дозами пенициллина, рекомендуемыми для лечения нейросифилиса. При неврологическом обследовании у 63 пациентов были обнаружены неврологические и/или офтальмологические и/или психические симптомы или признаки. Семь пациентов были ВИЧ-инфицированными.

В результате обследования практически у всех пациентов в сыворотке крови были об-

наружены антитела к антигенам вируса кори (146/147), вируса краснухи (146/147) и вируса варицелла-зостер (145/147).

Инtrateкальный синтез общих IgM, IgG и IgA, оцененный по гиперболической формуле Рейбера [19], был обнаружен у 66 из 147 пациентов.

В целом в обследованной когорте ($n = 147$) 27 пациентов (18%, 95% ДИ: 12–25%) имели положительную MRZ-реакцию, то есть АИ $\geq 1,5$ для одного, двух или трех вирусов. Из них у 41% пациентов (11/27) был констатирован инtrateкальный синтез антител к вирусу кори (M), у 22% пациентов (6/27) — к вирусу краснухи (R), несколько чаще констатировали синтез антител к вирусу варицелла-зостер (Z) (67%, 18/27), повышенные АИ *Treponema pallidum* были обнаружены у 109 из 147 пациентов (74%). Медиана повышенных значений АИ для *Treponema pallidum* значительно отличалась от медиан для вирус-специфических АИ [*Treponema pallidum*-специфический АИ медиана (мин–макс) 13,4 (1,6–66,7) против кори АИ 2,2 (1,5–3,2), краснухи АИ 1,8 (1,5–3,0) и варицелла-зостер АИ 2,2 (1,6–3,9); критерий Манна–Уитни, $p < 0,001$].

Одновременный синтез антител против двух или трех вирусов выявлен у 7 пациентов (5%, 95% ДИ: 2–10%). Были обнаружены следующие комбинации положительного инtrateкального синтеза вирус-специфических антител: M+R+ — в 1, R+Z+ — в 2, M+Z+ — в 3, M+R+Z+ — в 1 случае.

Для оценки зависимости позитивации MRZ-реакции от признаков поражения ЦНС, был проведен анализ в трех группах: I группа — пациенты с установленным диагнозом «нейросифилис» (НС) ($n = 43$), II группа — пациентов с исключенным диагнозом «нейросифилис» (неНС) ($n = 88$) и III группа — пациенты с контролем лечения нейросифилиса (к/лечНС) ($n = 16$). Инtrateкальный антивирусный иммунный ответ против по меньшей мере одного нейротропного вируса был обнаружен у 8 из 43 пациентов I группы (19%, 95% ДИ 9–34%), у 15 из 88 пациентов II группы (17%, 95% ДИ 10–27%), у 4 из 16 пациентов III группы (25%, 95% ДИ: 7–52%) ($p = 0,474$) (табл. 1). Повышенные АИ против двух или более вирусов были обнаружены у 1 из 43 (2%, 95% ДИ 0–12%) пациентов в I группе, у 5 из 88 (6%, 95% ДИ: 2–13%) во II группе, у 1 из 16 (6%, 95% ДИ: 2–13%) в III группе ($p = 0,824$). Подробная информация об обнаруженных комбинациях повышенных АИ приведена в табл. 1.

Для идентификации признаков, связанных с позитивацией MRZ-реакции, все 147 пациентов были разделены на две группы: MRZ-отрицательные ($n = 120$) и MRZ-положительные ($n = 27$), проведен сравнительный анализ

по следующим параметрам: эпидемиологические данные (пол, возраст, наличие специфической терапии сифилиса в анамнезе); клинические признаки (наличие неврологических симптомов); инtrateкальный гуморальный иммунный ответ (наличие инtrateкального синтеза общих Ig и *Treponema pallidum*-специфических антител, АИ $> 1,5$). Результаты сравнения в этих группах пациентов приведены в табл. 2. Статистически значимых различий между группами по всем сравниваемым признакам обнаружено не было.

Обсуждение

На сегодняшний день по обобщенным данным мировой литературы, посвященной этому вопросу, включая обзорную статью, известно лишь о частоте позитивации MRZ-реакции лишь у 11 пациентов с нейросифилисом [14, 16, 21, 22]. В результате данного исследования были получены новые данные о частоте встречаемости позитивации MRZ-реакции при поздних формах сифилитической инфекции. Это первое исследование MRZ-реакции у 147 пациентов с поздними формами сифилиса, в том числе 43 пациентов с нейросифилисом. Были получены данные, свидетельствующие о том, что неспецифическая стимуляция инtrateкального синтеза антител присутствует независимо от наличия лабораторного подтверждения поражения ЦНС при сифилитической инфекции. Так положительная MRZ-реакция, определяемая как повышенные АИ ($\geq 1,5$) против одного или нескольких вирусных агентов, была обнаружена примерно у каждого пятого пациента как с установленным, так и с исключенным диагнозом «нейросифилис», и у каждого 4 пациента с контролем лечения нейросифилиса (19, 17 и 25% соответственно, $p = 0,474$). Одновременный синтез антител к двум (биспецифическая MRZ-реакция) и трем (триспецифическая MRZ-реакция) вирусам регистрировался значительно реже (2, 6 и 6% соответственно, $p = 0,824$), лишь у одного пациента с исключенным диагнозом «нейросифилис» регистрировали синтез антител ко всем трем вирусам (1/147, 0,7%).

У пациентов с сифилисом повышенные значения АИ против специфического антигена *Treponema pallidum* регистрировались значительно чаще и имели более высокие абсолютные значения, чем повышенные значения АИ против вирусов. Это наблюдение соответствует другим исследованиям [15, 18, 19] и, с иммунологической точки зрения, подтверждает, что инtrateкально синтезируемые вирусные антитела являются следствием неспецифического гуморального иммунного ответа ЦНС.

Таблица 1. Комбинации повышенных значений антительных индексов различной специфичности
 Table 1. Combinations of elevated varying specificity antibody indices

		Группы Groups			p
		I НС/NS n = 43	II неНС/noNS n = 88	III к/леч НС NSt/fl n = 16	
Комбинации повышенных АИ (≥ 1,5) Combinations of elevated AI (≥ 1,5)					
Тр+	абс./abs.	34	41	12	
Тр+ М+	абс./abs.	3	2	0	
Тр+R+	абс./abs.	1	0	1	
Тр+Z+	абс./abs.	3	3	2	
Тр+М+Z+	абс./abs.	0	3	0	
Тр+М+R+	абс./abs.	0	0	1	
Тр+R+Z+	абс./abs.	1	1	0	
Тр+М+R+Z+	абс./abs.	0	1	0	
М+	абс./abs.	0	1	0	
Z+	абс./abs.	0	4	0	
MRZ-реакция MRZ reaction					
Позитивная * Positive*	абс./abs.	8	15	4	0,474
	%	19	17	25	
	95% ДИ(%) 95% CI(%)	9–34	10–27	7–52	
Моноспецифичная** Monospecific**	абс./abs.	7	10	3	0,410
	%	16	11	19	
	95% ДИ(%) 95% CI(%)	7–30	5–19	4–46	
Би- и триспецифичная*** Bi- and trispecific***	абс./abs.	1	5	1	0,824
	%	2	6	6	
	95% ДИ(%) 95% CI(%)	0–12	2–13	0–30	
АИ _{Measles} ≥ 1,5 AI _{Measles} ≥ 1,5	абс./abs.	3	7	1	0,881
	%	7	8	6	
	95% ДИ(%) 95% CI(%)	1–19	3–16	0–30	
АИ _{Rubella} ≥ 1,5 AI _{Rubella} ≥ 1,5	абс./abs.	2	2	2	0,242
	%	5	2	13	
	95% ДИ(%) 95% CI(%)	1–16	0–8	2–39	
АИ _{Varicella Zoster} ≥ 1,5 AI _{Varicella Zoster} ≥ 1,5	абс./abs.	4	12	2	0,758
	%	9	14	13	
	95% ДИ(%) 95% CI(%)	2–22	7–23	2–39	

Примечания. MRZ-реакция — интратекальный синтез антител против вирусов кори measles (M+), краснухи rubella (R+), и варицелла-зостер zoster (Z+); НС — нейросифилис; неНС — пациенты с исключенным диагнозом «нейросифилис»; к/лечНС — контроль лечения нейросифилиса; АИ, антительный индекс; Тр — *Treponema pallidum*; ДИ- доверительный интервал; * АИ ≥ 1,5 как минимум к одному или более вирусам; АИ ≥ 1,5 для вируса кори (M+), краснухи (R+), варицелла-зостер (Z+) viruses; **АИ ≥1,5 для одного из трех нейротропных вирусов; ***АИ ≥ 1,5 для двух или трех нейротропных вирусов.

Notes. MRZ reaction — an intrathecal synthesis of immunoglobulins against measles (M+), rubella (R+), and zoster (Z+) viruses; NS — neurosyphilis; noNS — excluded neurosyphilis; NSt/fl — neurosyphilis treatment follow-up; AI — antibody indices; Тр — *Treponema pallidum*; CI — confidence interval. *positive — defined as elevated AIs (≥ 1.5) against at least one or more viral agents; **monospecific — defined as elevated AIs (≥ 1.5) against one viral agents; ***bi- and trispecific — defined as elevated antibody indexes (AIs) (≥ 1.5) against two or three viral agents.

Таблица 2. Характеристики групп пациентов в зависимости от позитивации MRZ-реакции

Table 2. Characteristics of patient groups depending on the positive MRZ reaction

Характеристики Characteristics	MRZ-реакция отрицательная Negative MRZ reaction	MRZ-реакция положительная Positive MRZ reaction			Сравнение, p Comparison, p	
	MRZ 0 n = 120	MRZ 1 n = 20	MRZ 2–3 n = 7	Всего MRZ 1–3 Total MRZ 1–3 n = 27		
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1),(2),(3)	(1) vs (4)
Пол: Sex:						
мужчины males	76 (64%)	10 (50%)	4 (57%)	14 (52%)	0,513	0,374
женщины females	44 (37%)	10 (50%)	3 (43%)	13 (48%)		
Возраст, год [медиана (мин-макс)] Age, years [median (min-max)]	42 (23–63)	41 (24–53)	41 (21–52)	41 (21–53)	0,807	0,715
Специфическая терапия в анамнезе, из них: Syphilis treatment before study entry:						
нет no	27 (23%)	4 (20%)	0 (0%)	4 (15%)	0,496	0,250
есть, по схемам лечения не неврологического сифилиса no history of nonneurological syphilis treatment	77 (64%)	11 (55%)	5 (71%)	16 (59%)		
есть, по схемам лечения нейросифилиса follow-up visit after neurosyphilis treatment	12 (10%)	3 (15%)	1 (14%)	4 (15%)		
неизвестно unknown	4 (3%)	2 (10%)	1 (14%)	3 (11%)		
Наличие неврологических/офтальмологических/психиатрических отклонений Neurological and/or ophthalmologic and/or psychiatric symptoms or signs	54 (45%)	5 (25%)	4 (57%)	9 (33%)	0,182	0,373
ИТС общих Ig IS total Ig	54 (45%)	10 (50%)	2 (29%)	12 (44%)	0,616	0,872
АИ Тр ≥ 1,5 AI Tr ≥ 1,5	87 (73%)	15 (75%)	7 (100%)	22 (81%)	0,270	0,472
АИ Т.р. ≥ 1,5 [медиана (мин-макс)] AI T.p. ≥ 1,5 [median (min-max)]	13,5 (1,6–66,9)	9,1 (2,9–49,7)	8,5 (2,3–35,7)	9,2 (2,3–49,7)	0,823	0,618
ВИЧ-инфекция HIV-infected	6 (5%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)	0,832	0,830

Примечания. АИ — антителный индекс; ИТС общих Ig — инtrateкальный синтез общих иммуноглобулинов — определен с использованием гиперболической формулы Райбера для классов А, М, G [19]; MRZ отрицат. (MRZ 0) — АИ ≥ 1,5 ко всем трем нейротропным вирусам; MRZ1 — АИ ≥ 1,5 для одного из трех нейротропных вирусов; MRZ2–3 — АИ ≥ 1,5 для двух или трех нейротропных вирусов; MRZ1–3 — АИ ≥ 1,5 для одного, двух или трех нейротропных вирусов.

Notes. AI — antibody index; IS total Ig — intrathecal total (A, M, G) immunoglobulins synthesis estimated by Reiber's hyperbolic formula [19]; Tr — *Treponema pallidum*; M — measles virus; R — rubella virus; Z — varicella zoster virus; MRZ reaction negative (MRZ 0) — AI ≥ 1,5 against three viral agents; MRZ1 — AI ≥ 1,5 defined as elevated AIs (≥ 1.5) against one viral agents; MRZ2–3 — defined as elevated AIs (≥ 1.5) against two or three viral agents; MRZ1–3 — (total) defined as elevated AIs (≥ 1.5) against at least one or more viral agents.

С другой стороны, тот факт, что положительная MRZ-реакция присутствует у пациентов с сифилисом, является интересным, поскольку он может указывать на наличие благоприятной среды, способствующей повторной активации В-клеток памяти. Тем не менее не было обнаружено различий по частоте и абсолютным величинам АИ *Treponema pallidum*, свидетельствующих о специфическом синтезе антител у пациентов в зависимости от позитивности MRZ-реакции. Таким образом, в данном исследовании не было получено значимых ассоциаций между неспецифическим и специфическим интратекальным синтезом антител.

Считается, что хронические воспалительные состояния ЦНС связаны с наличием неспецифического привлечения циркулирующих в системном кровотоке плазмобластов и плазматических клеток, последние, получая доступ к нишам выживания, созревания и пролиферации в очаге воспаления ЦНС, определяют спектр синтезируемых антител. Поэтому представляется логичным, что в ходе заболевания инфицирование трепонемой ЦНС обуславливает повреждение и формирование у пациентов воспалительной реакции ЦНС, однако последующая терапия должна препятствовать распространению возбудителя и снижать интенсивность иммуновоспалительной реакции, тем самым устраняя условия для синтеза и расширения спектра антител в отсутствие *Treponema pallidum* [11]. Данное исследование показало, что предыдущая антимикробная терапия сифилиса/нейросифилиса, а также признаки поражения ЦНС, по-видимому, не влияют на позитивность MRZ-реакции, указывая на то, что формирование MRZ-реакции происходит до или на начальных стадиях заболевания. Тот факт, что MRZ-реакция не ассоциирована с возрастом и полом, с неврологическими симптомами, специфической терапией сифилиса, так же как и с интратекальным синтезом общих Ig и *Treponema pallidum*-специфических антител, что было установлено в данном исследовании, а также ранее опубликованные данные о наличии моноспецифической MRZ-реакции (повышенный АИ к одному нейротропному вирусу) у 15 из 99 (15%) здоровых

добровольцев [23], свидетельствуют о том, что частота MRZ-реакции при сифилитической инфекции соответствует частоте в общей популяции.

С диагностической точки зрения, би- и триспецифическая MRZ-реакция существенно увеличивает вероятность диагностики рассеянного склероза (РС) [2,16]. В данном исследовании у всех пациентов, согласно неврологическому обследованию, не было никаких клинических признаков, необходимых для постановки диагноза РС. С другой стороны, положительная MRZ-реакция также отмечалась у нескольких пациентов с аутоиммунными расстройствами ЦНС. Согласно этим данным, у 5% обследованных пациентов с сифилисом нельзя исключить аутоиммунный процесс, поскольку хроническая иммунная стимуляция присуща аутоиммунным заболеваниям. В настоящее время, однако отсутствуют прямые доказательства аутоиммунного поражения ЦНС при сифилисе. Учитывая тот факт, что феномен MRZ-реакции мало изучен [1, 11], необходимо провести дальнейшее наблюдение за пациентами с положительной MRZ-реакцией и исследования, для изучения вероятности развития этих расстройств ЦНС у пациентов с поздними формами сифилитической инфекции.

Заключение

Установлено, что длительно текущая сифилитическая инфекция, в том числе с лабораторными признаками нейросифилиса, не является триггером неспецифического гуморального иммунного ответа на территории ЦНС, а неспецифические иммунные реакции ЦНС встречаются у 5% пациентов, независимо от наличия проведенной ранее специфической терапии, неврологических расстройств, пола, возраста, частоты и выраженности интратекального синтеза специфических антител. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что частота неспецифических иммунных реакций в ЦНС при сифилитической инфекции соответствует частоте в общей популяции и отвергают гипотезу о возможности формирования полиспецифического интратекального синтеза антител при хронических нейроинфекциях.

Список литературы/References

1. Макшаков Г.С., Лапин С.В., Евдошенко Е.П. Современные представления об интратекальном гуморальном иммунном ответе и диагностическое значение выявления олигоклональных иммуноглобулинов при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. № 116 (2). С. 14–20. [Makshakov G.S., Lapin S.V., Evdoshenko E.P. Current concepts on intrathecal humoral immune response and diagnostic importance of oligoclonal immunoglobulins in multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*, 2016, no. 116 (2), pp. 14–20. (In Russ.)] doi: 10.17116/jnevro20161162214-20

2. Мошникова А.Н., Максимчук В.К., Лапин С.В., Назаров В.Д., Суркова Е.А., Новиков С.А., Макшаков Г.С., Крутецкая И.Ю., Краснов В.С., Кушнир Я.Б., Неофидов Н.А., Тотолян Н.А., Скоромец А.А., Евдошенко Е.П., Тотолян Арег А. Диагностическая значимость интрастекального синтеза иммуноглобулинов против нейротропных вирусов (MRZ-реакция) в диагностике рассеянного склероза // *Инфекция и иммунитет*. 2019. Т. 9, № 5–6. С. 703–712. [Moshnikova A.N., Maksimchuk V.K., Lapin S.V., Nazarov V.D., Surkova E.A., Novikov S.A., Makshakov G.S., Krutetskaya I.Yu., Krasnov V.S., Kushnir Ya.B., Neofidov N.A., Totolian N.A., Skoromets A.A., Evdoshenko E.P., Totolian Areg A. Diagnostic significance of intrathecally synthesized immunoglobulins against neurotropic viruses (MRZ-reaction) in diagnosis of multiple sclerosis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, vol. 9, no. 5–6, pp. 703–712. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-703-712
3. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении: руководство для врачей / Под ред. А.В. Самцова. СПб.: СпецЛит. 2006. 127 с. [Neurosyphilis. Modern views on diagnosis and treatment: a guide for physicians. Ed. Samtsov A.V. St. Petersburg: SpetsLit, 2006. 127 p. (In Russ.)]
4. Родиков М.В., Прохоренков В.И. Нейросифилис: от диагноза к лечению Часть I. Эпидемиология, патогенез, клиника // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010. Т. 86, № 1. С. 28–34. [Rodikov M.V., Prokhorenkov V.I. Neurosyphilis: from the diagnosis to treatment. Part I. The epidemiology, pathology and clinic. *Vestnik dermatologii i venerologii = Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2010, vol. 86, no. 1, pp. 28–34. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv808
5. Родиков М.В., Прохоренков В.И. Нейросифилис: от диагноза к лечению Часть I.I. Диагностика, терапия, прогноз // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010. Т. 86, № 2. С. 20–25. [Rodikov M.V., Prokhorenkov V.I. Neurosyphilis: from the diagnosis to treatment Part I.I. Diagnostics, therapy and prognosis. *Vestnik dermatologii i venerologii = Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2010, vol. 86, no. 2, pp. 20–25. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv892
6. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: клинические рекомендации. М.: Деловой Экспресс, 2012. С. 34–68. [Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. Management of patients with sexually transmitted infections and urogenital infections: clinical guidelines. Moscow: Delovoi Ekspress, 2012, pp. 34–68. (In Russ.)]
7. Соколовский Е., Фриго Н., Ротанов С., Савичева А., Доля О., Китаева Н., Халлен А., Унемо М., Домейка М., Баллард Р. Руководство по лабораторной диагностике сифилиса в странах восточной Европы // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2008. № 5. С. 87–96. [Sokolovskiy E., Frigo N., Rotanov S., Savicheva A., Dolya O., Kitajeva N., Hallen A., Unemo M., Domeika M., Ballard R. Guidelines for the laboratory diagnosis of syphilis in East-European countries. *Vestnik dermatologii i venerologii = Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2008, no. 5, pp. 87–96. (In Russ.)]
8. Фриго Н.В., Катунин Г.Л., Ротанов С.В., Левин О.С. Современные иммунологические методы исследования цереброспинальной жидкости у больных нейросифилисом // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011. № 6. С. 49–57. [Frigo N.V., Katunin G.L., Rotanov S.V., Levin O.S. Up-to-date immunology methods for examination of the cerebrospinal fluid in patients suffering from neurosyphilis. *Vestnik dermatologii i venerologii = Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2011, no. 6, pp. 49–57. (In Russ.)]
9. Хронические нейроинфекции / Под ред. И.А. Завалишина, Н.Н. Спирина, А.Н. Бойко, С.С. Никитина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 560 с. [Chronic neuroinfections. Eds. I.A. Zavalishina, N.N. Spirina, A.N. Boyko, S.S. Nikitina. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 560 p. (In Russ.)]
10. Aloisi F., Pujol-Borrell R. Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006, vol. 6, no. 3, pp. 205–217. doi: 10.1038/nri1786
11. Bonnan M. Does disease-irrelevant intrathecal synthesis in multiple sclerosis make sense in the light of tertiary lymphoid organs? *Front. Neurol.*, 2014, vol. 5: 27. doi: 10.3389/fneur.2014.00027
12. Caudie C., Garel F., Bancel J., Lombard C., Vandenberghe N. [Diagnosis and biological monitoring of 6 neurosyphilis cases: value of cerebrospinal fluid analysis]. *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, 2003, vol. 61, no. 5, pp. 563–569. (In French)
13. Corcione A., Casazza S., Ferretti E., Giunti D., Zappia E., Pistorio A., Gambini C., Mancardi G.L., Uccelli A., Pistoia V. Recapitulation of B cell differentiation in the central nervous system of patients with multiple sclerosis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2004, vol. 101, no. 30, pp. 11064–11069. doi: 10.1073/pnas.0402455101
14. Felgenhauer K., Schädlich H.J., Nekić M., Ackermann R. Cerebrospinal fluid virus antibodies. A diagnostic indicator for multiple sclerosis? *J. Neurol. Sci.*, 1985, vol. 71, no. 2–3, pp. 291–299. doi: 10.1016/0022-510x(85)90067-x
15. Jacobi C., Lange P., Reiber H. Quantitation of intrathecal antibodies in cerebrospinal fluid of subacute sclerosing panencephalitis, herpes simplex encephalitis and multiple sclerosis: discrimination between microorganism-driven and polyspecific immune response. *J. Neuroimmunol.*, 2007, vol. 187, no. 1–2, pp. 139–146. doi: 10.1016/j.jneuroim.2007.04.002
16. Jarius S., Eichhorn P., Franciotta D., Petereit H.F., Akman-Demir G., Wick M., Wildemann B. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J. Neurol.*, 2017, vol. 264, no. 3, pp. 453–466. doi: 10.1007/s00415-016-8360-4
17. Meinel E., Krumbholz M., Hohlfeld R. B lineage cells in the inflammatory central nervous system environment: migration, maintenance, local antibody production, and therapeutic modulation. *Ann. Neurol.*, 2006, vol. 59, no. 6, pp. 880–892. doi: 10.1002/ana.20890
18. Otto C., Hofmann J., Finke C., Zimmermann M., Ruprecht K. The fraction of varicella zoster virus-specific antibodies among all intrathecally-produced antibodies discriminates between patients with varicella zoster virus reactivation and multiple sclerosis. *Fluids Barriers CNS*, 2014, vol. 11, no. 1: 3. doi: 10.1186/2045-8118-11-3
19. Reiber H., Peter J.B. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J. Neurol. Sci.*, 2001, vol. 184, no. 2, pp. 101–22. doi: 10.1016/s0022-510x(00)00501-3
20. Reiber H., Thompson E.J., Grimsley G., Bernardi G., Adam P., Monteiro de Almeida S., Fredman P., Keir G., Lammers M., Liblau R., Menna-Barreto M., Sá M.J., Seres E., Sindic C.J., Teelken A., Trendelenburg C., Trojano M., van Antwerpen M.P., Verbeek M.M. Quality assurance for cerebrospinal fluid protein analysis: international consensus by an Internet-based group discussion. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2003, vol. 41, no. 3, pp. 331–337. doi: 10.1515/CCLM.2003.053

21. Reiber H., Ungefehr S., Jacobi C. The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 1998, vol. 4, no. 3, pp. 111–117. doi: 10.1177/135245859800400304
22. Sindic C.J., Monteyne P., Laterre E.C. The intrathecal synthesis of virus-specific oligoclonal IgG in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.*, 1994, vol. 54, no. 1–2, pp. 75–80. doi: 10.1016/0165-5728(94)90233-x
23. Wurster U., Stachan R., Windhagen A., Petereit H.F., Markus Leweke F. Reference values for standard cerebrospinal fluid examinations in multiple sclerosis. Results from 99 healthy volunteers. *Multiple Sclerosis*, 2006, pp. S62–S62.

Авторы:

Пономарева М.В., к.б.н., старший научный сотрудник научно-экспериментального лабораторного отдела ГБУ Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, г. Екатеринбург, Россия;

Левчик Н.К., к.м.н., доцент, зав. научным клиническим отделом сифилидологии и ИППП ГБУ Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, г. Екатеринбург, Россия;

Зильберберг Н.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУ Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, г. Екатеринбург, Россия.

Authors:

Levchik N.K., PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Syphilidology and STD, Urals Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg, Russian Federation;

Ponomareva M.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Department of Laboratory Medicine, Urals Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg, Russian Federation;

Zilberberg N.V., DSc (Medicine), Professor, Deputy Director of the Urals Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 16.09.2022
Принята к печати 25.02.2023

Received 16.09.2022
Accepted 25.02.2023