



К.м.н.
В.В. Кутовая



О.Н. Белоконь

В.В. Кутовая, к.м.н., зав. лабораторией,
О.Н. Белоконь
лаборатория серологии
ГУ «Институт дерматологии и венерологии
НАМН Украины», г. Харьков

Современное состояние проблемы серодиагностики сифилиса

В последнее время в Украине произошли кардинальные изменения подходов к серологической диагностике сифилиса. Традиционно для серодиагностики использовали стандартный комплекс серологических реакций, включающий реакцию микропреципитации (РМП), реакцию связывания компонента (РСК) с трепонемным и кардиолипновым антигенами, а в качестве подтверждающих тестов – реакцию иммунофлуоресценции (РИФ) или реакцию иммобилизации бледных трепонем (РИТ). С ноября 2014 г. в соответствии с Приказом МЗ Украины № 997 от 22.11.2013 об утверждении Методических рекомендаций «Сучасні підходи до лабораторної діагностики сифілісу» введен новый серологический комплекс для диагностики сифилиса. Основной его целью было улучшение качества лабораторной диагностики сифилиса, в первую очередь за счет внедрения новых современных методов.

Сложно найти инфекцию, для лабораторной диагностики которой применялся бы такой широкий спектр методов, как для сифилиса. Это позволяет проводить комплексное исследование, сочетая серологические тесты в каждом конкретном случае в соответствии со стоящими целями и задачами, обеспечивая при этом оптимальные материальные и трудовые затраты и не вступая в противоречие с Приказом № 997 МЗ Украины.

Согласно данному приказу, в связи с недостаточной чувствительностью и специфичностью, трудоемкостью, субъективностью интерпретации ре-

зультатов, а также невозможностью автоматизации процесса постановки РСК, РИТ, РИФ постепенно выводятся из рутинной практики. Они пока не исключены из серологической диагностики, однако в связи со сложностью выполнения, высокой стоимостью, субъективностью оценки конечного результата эти реакции не выдерживают сравнения с иммунохроматографическим методом (ИХГ), реакцией пассивной гемагглютинации (РПГА), иммуноферментным анализом (ИФА), иммуноблотом (ИБТ) и, очевидно, со временем будут полностью вытеснены последними. В этом Украина последовала мировому опыту, так как в большинстве стран РСК не используют уже несколько десятилетий.

Приобретая или получая различные компоненты, необходимые для проведения данных анализов, специалисты диагностических лабораторий вынуждены самостоятельно «подтитровывать» их, подбирать соответствующие контрольные сыворотки и т. д. При этом точность проводимых анализов зависит от множества факторов, начиная от качества приобретенных реагентов и заканчивая уровнем квалификации персонала лаборатории.

На практике *серологическая диагностика сифилиса предназначена для решения трех основных задач:*

- профилактический скрининг на сифилис;
- диагностика сифилиса;
- контроль за эффективностью проведенного лечения сифилиса.

Для решения каждой из них требуются различные стратегии обследования. В некоторых случаях достаточно выполнить только неспецифические тесты: РМП или ее аналог: реакция быстрых плазменных реактивов РПР (RPR); в других – необходимо комбинировать неспецифические и специфические тесты: ИХГ, РПГА, ИФА, ИБТ, а при определенных обстоятельствах есть смысл сочетать указанные методы с постановкой тестов, позволяющих осуществлять селективное определение содержания специфических IgM, IgG в ИФА, ИБТ. Выбор той или иной комбинации тестов определяется несколькими факторами, в первую очередь – необходимостью выявления только нелеченных форм сифилиса или же всех случаев носительства антител к антигенам *Treponema pallidum*.

Так, при проведении скрининга с помощью только неспецифических серологических реакций не будут выявлены большинство успешно пролеченных в прошлом больных (у которых окажутся положительными РПГА и ИФА), а также имеется риск получения ложноотрицательных результатов – при первичном серонегативном сифилисе, ранее приобретенном (за счет феномена «прозоны»), поздних форм, на фоне иммунодефицитных состояний.

В связи с этим, согласно данному приказу, скрининговое обследование в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) рекомендуется проводить с использованием комбинации нетрепонемных тестов: РМП или РПР (RPR) и трепонемных ИХГ, или РПГА, или ИФА (суммарные). Такой подход дает возможность осуществлять чувствительную и специфичную диагностику всех стадий заболевания, за исключением, возможно, только самого начала заболевания.

Положительный результат скрининговых исследований не следует подтверждать с помощью других серологических тестов в лечебно-профилактических учреждениях. Все обследуемые лица с положительными результатами отборочного теста должны быть направлены к венерологу, который с учетом клинических данных и анамнеза решает вопрос о дальнейшем комплексном серологическом обследовании с применением тест-систем ИФА или ИБТ, позволяющих определить наличие IgG или IgM к антигенам *T. pallidum*. Только в этом случае может быть сформирован оптимальный, адекватный диагностический комплекс и достигнута максимальная эффективность диагностических мероприятий.

В каждом конкретном случае, будь то положительный результат отборочного теста при отсутствии клинических симптомов, подозрение на сифилис, основанное на клинической симптоматике, контакт с больным сифилисом или контроль проводимого лечения, оптимальным является комплекс разных серологических методов, включающих наряду с РМП или РПР (RPR) и одним из иммунологических тестов ИХГ, РПГА, ИФА, ИБТ.

В соответствии с Приказом и основываясь на мировом опыте серодиагностики сифилиса, можно рекомендовать следующие **принципы обследования на сифилис**:

- для первичного скрининга используют либо комплекс тестов РМП или РПР (RPR) с рекомендо-

ванным применением ИХГ, или РПГА, или ИФА с определением содержания суммарных антител;

- если подозрение на сифилис основано на клинической симптоматике, обычно достаточно постановки двух тестов: РМП и ИФА. При положительном результате – количественная постановка (это относится как к РМП, так и к ИФА). При отрицательном результате ИФА и наличии клинических проявлений первичного сифилиса необходима постановка ИФА IgM или ИБТ IgM, который в этом случае может быть единственным серологическим тестом, подтверждающим инфекцию;
- при обследовании лиц, имевших контакт с больным сифилисом в активной форме, если существовал риск недавнего заражения, при отрицательном результате скрининга предлагается повторное обследование через время или применение совокупности тестов: РМП или РПР (RPR) и ИФА или ИБТ для определения содержания IgG, IgM;
- при положительном результате одного из отборочных тестов РМП и отсутствии клинических проявлений сифилиса (при диагностике скрытых форм заболевания) оптимальным будет сочетание ИФА и РПГА, а если необходимо уточнить стадию заболевания – ИФА IgG и ИФА IgM. При противоречивости данных РПГА и ИФА на помощь должен прийти третий специфический трепонемный тест – РИФ или ИБТ IgG и ИБТ IgM. В целом, диагностика скрытого сифилиса – особая проблема, так как основой для установления диагноза часто служат только результаты серологических тестов. Чтобы избежать диагностических ошибок, необходимо, в первую очередь, исключить ложноположительный ответ серологического теста. При этом важно понимать, что даже позитивность двух специфических трепонемных тестов не всегда может являться гарантом истинности положительного результата;
- когда серологическое исследование осуществляется с целью контроля эффективности лечения, достаточно количественных постановок РМП или РПР (RPR) и ИФА IgG (предпочтительно к белку TmpA), если на момент начала терапии эти реакции были положительными. В случае раннего сифилиса с положительным результатом ИФА IgM этот тест также может быть использован как дополнительный критерий эффективности лечения. При этом важно применять те же наборы реагентов, с помощью которых проводили исследование до начала лечения. Показателем эффективности терапии в случае ИФА IgG, так же как и в случае РМП или РПР (RPR), следует считать 4-кратное снижение титра антител, а в случае ИФА IgM – полную негативацию результатов в течение 3–6 мес (см. таблицу).

Таким образом, Приказ № 997 МЗ Украины от 22.11.2013 «Сучасні підходи до лабораторної діагностики сифілісу» надає право вибору тестів і виносить це на усмотрение местных органов здравоохранения в зависимости от местных условий и возможностей. В качестве последних, видимо, подразумеваются материальные ресурсы

Принцип серологического обследования в зависимости от цели серодиагностики

НТ рекомендованы ТТ	НТ+один из ТТ	НТ+ТТ селективно определяющие содержание специфических IgG и IgM
Общий скрининг населения (пациенты общей практики: поликлиник, амбулаторий, стационаров)	Обследование доноров крови и доноров органов (тканей)	Диагностика раннего врожденного сифилиса
Скрининг лиц декретированных профессий	Скрининг у ВИЧ-пораженных. Диагностика сифилиса у ВИЧ-инфицированных лиц	Ранняя диагностика сифилиса, в том числе в инкубационном и начале первичного периода
–	Скрининг пациентов дерматовенерологических, неврологических, психиатрических, офтальмологических, онкологических, гинекологических, урологических стационаров	Диагностика у лиц со скрытыми, малосимптомными, атипично и неблагоприятно протекающими формами сифилиса
–	Обследование беременных, в том числе направленных на искусственное прерывание беременности	Диагностика нейросифилиса
–	Обследование лиц, бывших в половом и тесном бытовом контактах с больными сифилисом	Диагностика реинфекций у лиц, ранее перенесших сифилис
–	–	Мониторинг эффективности терапии и критерий излеченности
–	–	Определение активности инфекционного процесса у больных с серологической резистентностью после законченного лечения

Примечание: НТ – нетрепонемные тесты: РМП или ее аналог: реакция быстрых плазменных реагенов РПР (RPR); ТТ – трепонемные тесты: ИХГ, РПГА, ИФА, РИФ, ИБТ.

лечебно-профилактических учреждений, которые на практике часто вынуждены сами решать вопрос, какие тесты они будут применять. При выборе методов серологической диагностики сифилиса, безусловно, необходимо учитывать достоинства и недостатки каждого из них.

Литература

- Аковбян В.А. Положительные трепонемные реакции на сифилис: всегда ли это болезнь? / Аковбян В.А., Нестеренко В.Г., Богуш П.Г. и др. // *Клин. дерматол. венерол.* – 2008. – № 6. – С. 34–39.
- Амозов М.Л., Дьяченко А.И., Коротков В.Д., Кузнецова Г.А. К оценке результатов ИФА и РПГА у лиц, получавших ранее превентивное лечение сифилиса // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* – 2008. – № 3. – С. 46–48.
- Дударева Л.А. Клиническая оценка современных методов диагностики у больных с ранними формами сифилиса (клинико-лабораторное обследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007.
- Лабораторная диагностика сифилиса: методические рекомендации / Е.В. Соколовский, А.М. Савичева, Т.С. Смирнова [и др.]. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 72 с.
- Лабораторная служба. Нормативные документы – лабораторная диагностика ИППП. Сифилис – методические указания, рекомендации, стандарты проведения лабораторных исследований. Сборник документов. – М.: МО и МОО РАМЛД, 2010. – 272 с.
- Літус О.І. Сучасні можливості серологічної діагностики сифілісу (порівняльний аналіз) / О.І. Літус, В.В. Кутова, О.М. Білоконь, та ін. // *Дерматологія та венерологія.* – 2013. – № 4 (62). – С. 34–43.
- Мавров Г.І. Сучасні підходи до діагностики сифілісу із застосуванням реакції пасивної гемаглютинації (РПГА): методичні рекомендації / Мавров Г.І., Счисльонюк Н.В. – Київ: 2008. – 21 с.
- Наказ МОЗ України № 204 від 29.12.1992 р. «Про організацію лабораторної діагностики сифілісу в Україні» (із змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ № 21 від 3.01.97 р.).
- Наказ МОЗ України № 286 від 07.06.2004 р. «Про удосконалення дермато-венерологічної допомоги населенню України».
- Наказ МОЗ України № 769 від 23.10.2009 р. «Про затвердження клінічного протоколу надання медичної допомоги дітям із підозрою на вроджений сифіліс».
- Наказ МОЗ України № 134 від 19.02.2013 р. «Про затвердження порядку скринінгу донорської крові та її компонентів на гемотрансмісивні інфекції».
- Наказ МОЗ України № 997 від 22.11.2013 р. Методичні рекомендації «Сучасні підходи до лабораторної діагностики сифілісу».

- Радионых В.Г., Шатилов А.В., Кузнецова Н.А. Современные проблемы лабораторной диагностики сифилиса // *Матеріали науково-практичної конференції «Кроки до розробки стандартів діагностики та лікування захворювань шкіри та ІПСШ».* – Київ, 2012. – С. 122–125.
- Ротанов С.В., Фриго Н.В., Ключева В.И. Сравнительное изучение иммунохроматографических наборов для экспресс-диагностики сифилиса // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2008. – № 2. – С. 42–45.
- Руководство по лабораторной диагностике сифилиса в странах Восточной Европы / Соколовский Е.В., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и др. // *Вестн. дерматол. и венерол.* – 2008. – № 5. – С. 87–96.
- Фриго Н.В. Лабораторная диагностика сифилиса: вчера, сегодня, завтра / Н.В. Фриго, С.В. Ротанов, Т.В. Манукьян и др. // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2012. – № 4. – С. 16–23.
- Фриго Н.В. Иммуноблоттинг в диагностике ранних форм сифилиса. Фриго Н.В., Дударева Л.А., Ротанов С.В. и др. // *Вестн. дерматол. и венерол.* – 2008. – № 4. – С. 57–62.
- Center for disease control prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. CDC. MMWR 2010, 59 (RR12): 1–110.
- French P., Gomberg M., Janier M. et al. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS.* 2009; 20 (5): 300–9.
- Goh B.T. European guideline for the management of syphilis / Goh B.T., Van Voorst Vader P.C. // *Int. J. STD AIDS.* – 2001. – Vol. 12, Suppl. 3. – P. 14–22.
- Hall C.S., Klausner J.D., Bolan G.A. Managing syphilis in the HIV-infected patients. *Curr Infect Dis Rep* 2004; 6:1: 72–81.
- Herring A. WHO/TDR Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative. Evaluation of rapid diagnostic tests: syphilis / Herring A., Ballard R., Mabey D., Peeling R.W. // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2006. – Vol. 4, N 12, Suppl. – P. 33–40.
- Lewis D.A. Syphilis / Lewis D.A., Young H. // *Sex. Transm. Infect.* – 2006. – Vol. 82, Suppl. IV. – P. 13–15.
- Marra C.M., Maxwell C.L., Tantaló L.C. et al. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 2008; 47:7: 893–899.
- Pancratov O. Laboratory Diagnosis of STI's / Pancratov O. // *Syphilis in Pregnant women and Children, «IPATI».* – Minsk, 2007. – P. 231–251.
- Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis / Ratnam S. // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* – 2005. – Vol. 16, N 1. – P. 45–51.
- Specific and sensitive diagnosis of syphilis using real-time PCR for *Treponema pallidum* / Koek A.G., Bruisten S.M., Dierdorp M. [et al.] // *Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* – 2006. – Vol. 12. – P. 1221–1240.
- Woohr! S., Geusau A. Neurosyphilis is unlikely in patients with late latent syphilis and negative blood VDRL-test. *Acta Derm Venerol* 2006; 86:4: 335–339.