Диагностика сифилитической инфекции

Г.А. ДМИТРИЕВ[1], О.В. ДОЛЯ

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Diagnostics of syphilitic infection

G.A. DMITRIEV, O.V. DOLYA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

В статье представлен аналитический обзор методов лабораторной диагностики сифилитической инфекции, рассмотрены наиболее типичные клинико-лабораторные ситуации, встречающиеся в практике дерматовенеролога.

Ключевые слова: сифилис, алгоритм, лабораторная диагностика, контроль качества, тактика ведения.

This analytical review is focused on the methods for laboratory diagnostics of syphilitic infection with special reference to the most difficult clinical and laboratory situations encountered in the practical work of a dermatovenerologist.

Key words: syphilis, algorithm, laboratory situations, quality control, treatment strategy.

Сифилис — хроническое инфекционное заболевание, вызываемое *Treponema pallidum* (бледной трепонемой), характеризующееся полиорганным поражением и стадийным прогредиентным течением.

После проникновения инфекционного агента (*T. pallidum*) в организме больного начинают вырабатываться различные антитела: реагины (преципитины), агглютинины, антитела классов M и G (IgM и IgG). Считается, что IgM выявляются первыми (на 2-й неделе), затем (через 6—9 нед) их концентрация снижается вследствие замены на IgG вплоть до исчезновения. Рецидив заболевания или повторное заражение ведет к нарастанию концентрации IgM.

Иммуноглобулины класса G (IgG) в детектируемых количествах появляются в крови через 3—4 нед от момента заражения. Их концентрация нарастает и постепенно преобладает над IgM, а достигнув максимума, сохраняется длительное время (годы и десятилетия) даже после проведенного лечения.

У новорожденных динамика антителообразования при сифилисе аналогична таковой у взрослых — первые антитела (IgM) плода синтезируются после 3-го месяца беременности, а инфицирование может произойти на любой стадии. Пассивно перенесенные через плаценту материнские IgG у здорового (неинфицированного) ребенка катаболизируются и исчезают через 12—18 мес.

Следует учитывать, что иммунная система человека весьма лабильна, подвержена всевозможным внутренним и внешним влияниям и, соответственно, сроки формирования антительного ответа при сифилисе (и других инфекциях) могут варьировать от нескольких дней до недель [1].

Все методы диагностики сифилиса могут быть подразделены:

— на прямые и непрямые (косвенные);

— на трепонемные (специфические) и нетрепонемные (неспецифические);

— на отборочные (скрининговые) и подтверждающие (диагностические);

— на приборные и бесприборные.

К *прямым трепонемным методам* определения *T. pallidum* относят микроскопию в темном поле зрения («темнопольную»), заражение сифилисом кроликов (rabbit infectivity — RIT), культуральную диагностику, а также методы амплификации нуклеиновых кислот — полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и другие.

Поскольку *T. pallidum* — облигатный паразит, она чрезвычайно «критична» к условиям культивирования и практически не растет на искусственных питательных средах, выделение изолята (штамма) бледной трепонемы непосредственно от больного не представляется возможным.

Однако существует коллекция культуральных штаммов Рейтера, (Казань, Ставрополь и др.), используемых для изготовления антигена и научных целей.

© Г.А. Дмитриев, О.В. Доля, 2011

[1]e-mail: rektorat@mma.ru

Klin Dermatol Venerol 2011;5:4

Старейший метод прямой детекции *T. pallidum* — RIT в силу экономических, организационных трудностей, длительности постановки в рутинной практике не используется.

Безусловным доказательством трепонемной природы заболевания является прямая визуализация бледной трепонемы с помощью «темнопольной» микроскопии. Метод применим лишь при свежих формах сифилиса, а отсутствие количественного учета результата делает его неприменимым при ведении больных (динамика заболевания, эффективность лечения).

ПЦР-анализ, широко применяющийся при инфекциях, передающихся половым путем (ИППП), и других заболеваниях, не регламентирован при диагностике сифилиса. Он весьма эффективен преимущественно при первичном и вторичном сифилисе. Исследования ценности этого метода и его модификаций при других формах заболевания продолжаются.

Таким образом, основополагающей методологией диагностики сифилиса в настоящее время является серология — непрямые и прямые (трепонемные), отборочные (скрининговые), подтверждающие, специфические и неспецифические методы определения антительного ответа на внедрение возбудителя заболевания [1—4].

В соответствии с действующим Приказом МЗ РФ №87 от 26.03.01 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса» [5] серо- и ликвородиагностика сифилиса предусматривают применение следующих реакций:

— микрореакции преципитации (МРП или МР), а также VDRL, RPR, TRUST и других модификаций на основе кардиолипинового антигена — нетрепонемные, отборочные тесты;

— реакции пассивной (непрямой) агглютинации (РПГА-TRHA, TPPA);

— реакции иммунофлюоресценции (РИФ) и ее модификаций (РИФ-абс, РИФ-200, РИФ-ц и др.);

— иммуноферментного анализа (ИФА) и его модификаций; иммуноблоттинг, фактически являющийся линейным ИФА, не требует отдельной регламентации (в Приказе №87 не указан);

— реакции иммобилизации бледных трепонем (РИБТ или РИТ) в силу известных обстоятельств не имеют широкого применения (используются по определенным показаниям).

Нетрепонемные флокуляционные тесты на основе кардиолипинового антигена (сердечная мышца быка) — РМП, VDRL, TRUST, USR, RPR — широко используются в практике. В основе этих тестов лежит выявление антител к *T. pallidum* в реакции с антигеном, сходным по составу с антигеном клеточной стенки возбудителя (фосфолипид, лецитин, холестерин), антитела к которому, представляющие липопротеидные образования, — реагины (преципитины), формируются на ранних стадиях инфекционного процесса и достаточно быстро исчезают, особенно после окончания полноценной терапии (эффективность лечения и положительная динамика).

Эти тесты просты в исполнении, высокоэффективны, удобны в работе, особенно RPR и TRUST, обладают высокой пропускной способностью. Возможен, что важно, количественный учет результатов. Широко применяются в мире для отборочной диагностики сифилиса. Можно использовать прогретую и непрогретую сыворотку (USR), а также плазму крови (RPR и TRUST).

Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА или TRHA, TPPA — *T. pallidum* particle agglutination assay) заключается в агглютинации эритроцитов, сенсибилизированных трепонемным антигеном, в присутствии специфических противотрепонемных антител в исследуемых сыворотках.

Реакции, основанные на феномене гемагглютинации, просты и удобны, в постановке не требуют специального оборудования, результаты легко читаемы; тест может быть автоматизирован.

Тест применяют в качественном и количественном вариантах, а также в виде микромодификаций; используют таннизированные формализированные эритроциты барана или птиц (предпочтительнее), покрытые антигенами, а также синтетические частицы (TPPA), что повышает эффективность метода.

РПГА позволяет не только выявить наличие антител к *T. pallidum*, но и определить титр IgG-антител. Аналитическая чувствительность метода — 0,05 МЕ/мл. Все компоненты контролируются с использованием внутренней контрольной панели, подтитрованной под международный стандарт.

При исследовании сывороток и спинномозговой жидкости для предварительного разведения используют буферный раствор, содержащий экстракт из культуры штамма Рейтера для абсорбции антител к непатогенным трепонемам. Наряду с бесприборным учетом результата (визуально), тест может быть автоматизирован, что отвечает требованиям автоматизированного учета и документирования результатов. Для этого могут быть использованы отечественные системы «Эксперт-лаб» и «Критерий-2», а также зарубежные приборы (Anthos LP 400, MRX, MR7000, Dynatech MRXII). С этой целью может быть использован и автоматический анализатор РПГА фирмы «Olimpus» (Япония) PK 3000.

РПГА благодаря своей высокой эффективности нашла широкое применение в диагностике сифилиса [6, 7].

Иммуноферментный анализ (ИФА — ELISA). В основе ИФА лежит принцип, позволяющий выявлять специфический комплекс «антиген—антитело» с помощью антител к Ig человека (анти-IgG и анти-IgM), меченных ферментом, по цветной реакции с субстратом этого фермента.

Антиген иммуносорбента (антиген, иммобилизованный на поверхности твердого носителя — лунок полистиролового планшета) в ходе инкубации с испытуемой сывороткой при наличии в ней специфических антител образует комплекс «антиген—антитело». После удаления Ig, не связавшихся с антигеном иммуносорбента, следует инкубация с меченными ферментом антителами к Ig человека (конъюгатом), в ходе которой конъюгат связывается с комплексом «антиген—антитело», фиксированным на иммуносорбенте. После удаления несвязавшегося конъюгата и внесения субстрата развивается ферментативная цветная реакция, интенсивность которой зависит от количества связанных сывороточных антител.

Результаты реакции регистрируют, как правило, спектрофотометрически, что исключает субъективизм при оценке анализа, хотя возможна также визуальная оценка результатов.

В зависимости от того, какие антитела использованы, тест-система выявляет в исследуемом образце любые специфические антитела независимо от их класса или антитела лишь определенного класса (только IgG или только IgM).

Существуют и другие схемы конструирования тест-систем для ИФА — «ловушка для антител», тест-система для выявления антитрепонемных IgM, а также для выявления суммарных специфических антител, независимо от их класса.

В настоящее время используются рекомбинантные и пептидные ИФА-диагностикумы, позволяющие с высокой эффективностью диагностировать сифилис и огромное количество инфекций разной этиологии [3].

К достоинствам ИФА, кроме высокой чувствительности и специфичности, следует отнести высокую пропускную способность и возможность одновременной детекции нескольких возбудителей. Одним из высокоэффективных методов диагностики сифилиса является иммуноблоттинг (western blot), который иногда называют линейным ИФА. Он позволяет определить наличие IgG или IgM к отдельным антигенам возбудителя.

В качестве иммуносорбента в этой методике применяются рекомбинантные аналоги антигенов бледной трепонемы, содержащих иммунодоминантные участки белков (41, 47, 15 и 17 кД). Используя наборы для иммуноблоттинга, можно осуществлять подтверждение диагноза, контроль других тест-систем, а также дифференциальную оценку антителообразования к нескольким антигенным детерминантам *T. pallidum*, что важно для диагностики различных форм, в том числе врожденного сифилиса.

В России в настоящее время используют, главным образом, зарубежные тест-системы для диагностики сифилиса с помощью иммуноблоттинга (INNOLIA, Бельгия и др.), а отечественная разработка «Лайн-Блот-Сифилис» (ЗАО «ЭКОлаб») находится на стадии регистрации.

Реакция иммунофлюоресценции (РИФ), считавшаяся до недавнего времени «золотым стандартом», остается востребованной при диагностике сифилиса благодаря своей высокой чувствительности (сероreакция визуализируется люминесцентной микроскопией). Постановка реакции, как правило, осуществляется в комплексе — РИФ-абс, РИФ-200, а также применяется РИФ-ц с капиллярной кровью из пальца, а РИФ с цельной спинномозговой жидкостью применяется, как и ИФА, для диагностики нейросифилиса.

Вместе с тем РИФ весьма сложна при постановке — необходимы выделение культуры возбудителя (штамм Nichols) от зараженного кролика, обработка ее, приготовление контроля, оценка свечения и др. Постановка реакции и оценка результатов должны проводиться квалифицированным специалистом, кроме того, невозможна автоматизация процесса [1].

В России начаты разработки по стандартизации наборов для РИФ, в частности, варианта РИФ с предварительной абсорбцией групповых трепонемных антител (РИФ-абс) и использования меченых антител к человеческим IgM.

Поскольку основными, регламентированными методами диагностики сифилиса являются серологические, вероятность ошибочного диагноза, особенно в случаях латентного, скрытого и других, увеличивается.

Кроме того, разные методы диагностики демонстрируют разные чувствительность и специфичность в зависимости от формы и стадии сифилиса. Это в определенной мере касается и контроля за эффективностью лечения — специфические диагностические реакции длительное время остаются положительными даже после полноценной терапии.

Традиционно при диагностике сифилиса применяется комплекс методов. Неспецифические — на основе кардиолипинового антигена (РМП, RPR и др.) и специфические — на основе трепонемного антигена (РИФ, ИФА, РПГА и др.). Последние, обладая наибольшей эффективностью, являются решающими при постановке лабораторного диагноза сифилис.

Чувствительность РМП составляет 81% при первичном сифилисе, 91% — при вторичном, 94% — при скрытом; специфичность реакции — 98%.

RPR — быстрый плазмореагиновый тест, также широко применяемый в России, при 90—99% специфичности обладает чувствительностью при первичном сифилисе около 86%, вторичном — 100%, скрытом — 98%. Так же характеризуется и аналогичный тест — TRUST (Toluidin red unheated serum test).

ИФА, по мнению большинства специалистов, обладает 98—100% чувствительностью и 96—100% специфичностью практически при любых формах

сифилиса. Чувствительность РИФ составляет более 99%, при абсолютной специфичности, т.е. характеристики этих двух реакций практически совпадают.

РПГА и ее модификации демонстрируют высокие чувствительность и специфичность (99%) при поздних формах сифилиса и несколько более низкие при свежих формах заболевания, что объясняется как и при РИТ, более поздним формированием агглютининов и иммобилизинов соответственно [6, 8].

Вместе с тем данные о чувствительности и специфичности реакций довольно условны и связаны с квалификацией и опытом исследователя, особенно в реакциях с «ручным» исполнением.

Использование комплекса нетрепонемных и трепонемных тестов, наряду с повышением надежности диагностики, позволяет также оценивать эффективность терапии, поскольку результаты первых отражают элиминацию возбудителя в процессе лечения (негативация реакции).

В многочисленных исследованиях показано, что более высокотехнологичные, приборные, стандартные методы обладают более высокой диагностической эффективностью, а результаты диагностики в меньшей степени зависят от квалификации и опыта врачей-лаборантов. Как правило, РПГА, ИФА и их модификации обладают практически абсолютной воспроизводимостью (100%).

Таким образом, регламентируемый комплекс серологических исследований — РМП (RPR и др.), ИФА и/или РПГА, при необходимости иммуноблоттинг или РИФ, является высокоэффективной методологией, позволяющей достоверно диагностировать сифилитическую инфекцию в практическом здравоохранении, а также проводить адекватную оценку эффективности лечения [1, 9]. Высокая ответственность при вынесении диагноза сифилис диктует необходимость постоянного надзора за проведением лабораторных исследований, который заключается во внутрилабораторном контроле и внешней оценке качества лабораторных исследований. Его цель — обеспечить качество (управление качеством) аналитических процедур.

Внутрилабораторный контроль качества лабораторных исследований направлен на обеспечение точности и полноты выполняемого анализа, а также на исключение или минимизацию возможных ошибок и получения неопределенных результатов.

Такой контроль представляет собой систему обязательных мероприятий, методически адекватных профессиональным требованиям к исполнителям аналитических процедур в лабораториях медицинских учреждений.

В основу системы внутрилабораторного контроля положены мероприятия, предусмотренные государственными (национальными) стандартами Российской Федерации, отраслевыми стандартами, методическими указаниями и рекомендациями, стандартами данного медицинского учреждения, составленными в соответствии со статьями 12 и 17 Федерального закона «О техническом регулировании», а также создаваемыми в последние годы СОП (стандартными операционными процедурами).

Внутрилабораторный контроль качества лабораторных исследований клинического материала проводится с помощью контрольных материалов, в случае сифилиса — с помощью охарактеризованных сывороток крови, по результатам исследования которых устанавливают погрешность проводимого аналитического измерения.

При внутрилабораторном контроле используют материалы промышленного изготовления, в установленном порядке допущенные к применению на территории России. В ряде лабораторий в качестве контрольных материалов применяют неиспользованные в процессе исследования образцы сывороток пациентов, давшие достоверные результаты.

Внешний контроль качества лабораторных исследований включает участие лабораторий в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК), которая функционирует во исполнение ряда Приказов МЗ России.

Целью ФСВОК является оказание практической помощи клинико-диагностическим лабораториям в обеспечении качества исследований путем предоставления информации о получаемых результатах, выполненных с помощью контрольных материалов, и рекомендаций по устранению возможных источников ошибок и совершенствованию используемых методик.

Участие в ФСВОК определяется директивными документами МЗ РФ как один из обязательных компонентов деятельности клинико-диагностических лабораторий (КДЛ), а свидетельство об участии в ФСВОК является одним из документов, необходимых при лицензировании и аккредитации лаборатории.

Одним из основных направлений оценки качества работы лаборатории является сравнение стандартных, охарактеризованных экспертами биоматериалов (сыворотка крови и др.), направляемых в КДЛ, проводящие анализы клинического материала, полученного от пациентов, с результатами таких исследований [8].

ФСВОК осуществляет «обратную» связь с сотнями лабораторий, повышая уровень проводимых исследований, способствуя тем самым оптимизации лабораторной диагностики.

Таким образом, мероприятия, связанные с внутри- и внешнелабораторным контролем качества, несомненно, оптимизируют и стандартизируют лабораторные процедуры, что в конечном результате позволяет достоверно диагностировать наличие (отсутствие) сифилиса и других ИППП.

Приказ №87 МЗ РФ (2001), вступивший в силу в 2006 г., предусматривает применение при диагностике сифилиса комплекса нетрепонемных и трепонемных тестов: РМП, RPR, РПГА, ИФЛА, РИФ и их варианты, а также РИТ — по особым показаниям. Одновременно этот Приказ отменил использование РСК (реакцию Вассермана) при диагностике сифилиса.

В России для диагностики сифилиса используют многие тест-системы отечественного и зарубежного производства. Группа экспертов ФСВОК разработала кодификатор реагентов, включающих название тест-системы (набора), каталожный номер, фирму-производителя.

В кодификаторе указаны наиболее распространенные и официально зарегистрированные в России диагностикумы для ИФА — IgM, IgG и суммарные антитела, РИФ, РМП и ее модификации, в том числе RPR-тест, РПГА (ТРРА), применяемые при диагностике сифилиса.

Тест-системы и ингредиенты перед регистрацией проходят соответствующие широкомасштабные клинико-лабораторные испытания в нескольких независимых центрах, на них составляется соответствующая документация, прилагается инструкция к применению, а за рекламацию продукции отвечает медицинская организация, проводящая их испытания; она также, как правило, осуществляет и контроль серий, выпускаемых наборов.

Несмотря на многочисленные достоинства коммерческих диагностикумов для РПГА, ИФА и РИФ и их модификаций для диагностики сифилиса, в отдельных случаях отмечаются недостоверные результаты анализов, которые могут быть связаны как с недостаточным уровнем квалификации и профессиональной ответственности персонала (так называемые небиологические или технические ошибки), так и с особенностями тестируемых образцов (биологические ошибки).

Ошибки небиологического характера могут возникать на любом этапе исследований — преаналитическом, аналитическом и постаналитическом (т.е. при заборе, транспортировке, хранении биоматериала, использовании хилезной, проросшей сыворотки, при неоднократном замораживании и оттаивании тестируемых образцов, а также при использовании диагностикумов с истекшим сроком годности и др.).

Несоблюдение условий и сроков хранения диагностических наборов является причиной снижения чувствительности реакции и получения ложноотрицательных результатов. Применение плазмы крови, содержащей антикоагулянты, способные вызывать неспецифическую агглютинацию эритроцитов (РПГА), может привести к получению результатов, не подлежащих трактовке [8].

Так называемые биологические ошибки, как правило, обусловленные особенностями тестируемых образцов (сыворотка, плазма, спинномозговая и др.), при сифилисе встречаются относительно редко и проявляются в получении ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Ложноположительные результаты серологических исследований на сифилис вероятны при исследовании сывороток крови больных невенерическими трепонематозами (фрамбезия, пинта, беджель), возбудители которых (непатогенные трепонемы) обладают родоспецифическими антигенами, сходными с антигенами *T. pallidum*, в связи с чем антитела, образующиеся к ним, способны вступать в перекрестные взаимодействия с антигеном возбудителя сифилиса.

Однако Россия не является территорией, эндемичной по данной группе заболеваний, которые встречаются преимущественно в странах Африки, Латинской Америки и Южной Азии, и такие ситуации редки в практике наших лечебных учреждений.

При использовании нетрепонемных тестов (МР и ее модификаций) ложноположительные результаты могут быть обусловлены наличием в крови антител к ревматоидному фактору, перекрестно реагирующих антител при аутоиммунной патологии («кресс-реактеры»), антифосфолипидном синдроме, пожилом возрасте, беременности, обширной соматической патологии, нарушениях обмена липидов, иммунодефицитных состояниях разной этиологии, системных хронических заболеваниях сердца, легких, а также онкологических заболеваниях.

Другими факторами возникновения ложноположительных результатов считаются некоторые хронические бактериальные инфекции (лепра и др.), заболевания вирусной этиологии (инфекционный мононуклеоз), системные болезни соединительной ткани и наркомания. При этих состояниях отмечается развитие иммунологических нарушений, приводящих к аномальной продукции антител, способных перекрестно реагировать с трепонемными антигенами.

Ложноотрицательные результаты серологических специфических реакций (РПГА), вызванные биологическими факторами, могут быть обусловлены конкуренцией между специфическими IgM и IgG за связывание с антигеном на поверхности эритроцитов, а также феноменом прозоны. В последнем случае агглютинация не происходит, из-за гиперпродукции антител к бледной трепонеме, поскольку каждый антиген-рецептор на эритроцитах из-за избытка антител связан с одной молекулой агглютинина, что препятствует образованию «решетки». Замена РПГА на ТРРА, т.е. эритроцитов на синтетические частицы, видимо, исключит или минимизирует ложноотрицательные результаты.

В ИФА такие реакции можно объяснить наличием серонегативной фазы при первичном сифилисе, а при вторичном — иммунной недостаточностью, наличием ВИЧ-инфекции. При получении отрицатель-

ного результата серологических исследований на сифилис целесообразно повторить анализ образцов, давших положительный результат. Повторное через 5—7 сут и более исследование сывороток, как правило, позволяет получить достоверные результаты.

Следует отметить, что сифилис в силу особенностей течения часто сочетается с другими ИППП. Диагноз «сифилис», как известно, выставляется на основании анализа данных клинико-серологического статуса пациента, причем одновременно учитываются результаты не менее двух серологических реакций. Сочетание трепонемных и нетрепонемных тестов имеет определенный смысл, поскольку каждая их них несет собственную информацию о наличии инфекции.

Нетрепонемные тесты РМП, RPR и другие свидетельствуют об активности патологического процесса и, в определенной степени, о давности заболевания. Кроме того, информация об исходных титрах (количественное выражение) необходима в дальнейшем для оценки эффективности проведенного лечения.

Специфические (трепонемные) реакции — РПГА, ИФА, РИФ и их модификации — необходимы для подтверждения диагноза и исключения вероятности ложноположительного результата РМП или другого нетрепонемного теста.

В результате логического обобщения возможных клинико-лабораторных «комбинаций» созданы стандартные протоколы диагностики и соответствующей тактики лечебно-профилактических действий при разных клинических формах сифилиса [1, 6—10]. К наиболее типичной и относительно простой для диагностики ситуации можно отнести наличие клинических проявлений сифилиса и положительных серореакций — РМП (с титрами) и РПГА/ИФА. Важным диагностическим тестом в данном случае является прямое исследование бледной трепонемы в серозном отделяемом из очагов поражения (недостатки метода описаны выше).

Диагноз сифилис устанавливается на основании специфических клинических проявлений и положительных серореакций.

При разных результатах серореакций (РПГА/ИФА — положительные, а РМП/RPR — отрицательные) назначают специфическую терапию, поскольку РПГА/ИФА как верифицирующие реакции обладают более высокими чувствительностью и специфичностью, чем реагиновые пробы. Существует правило: при расхождении результатов РМП и РПГА осуществляется постановка ИФА или другого трепонемного теста.

Установление диагноза нейросифилиса требует дополнительного исследования спинномозговой жидкости (цитоз, белок, РИФ-ц, а также РМП).

Отрицательный результат РПГА маловероятен, за исключением первичного сифилиса в период до появления твердого шанкра и в течение 1—2 нед после его формирования. При подозрении на ложноотрицательный результат этой реакции необходимо повторить постановку через 1—2 нед до выявления ожидаемой сероконверсии, а также провести исследование язвенного отделяемого с целью детекции живой бледной трепонемы.

Отрицательный результат РПГА при положительном РМП не является основанием для исключения первичного сифилиса при наличии достоверных клинических проявлений и анамнестических данных. В этом случае РПГА должна быть подтверждена ИФА или РИФ. При отсутствии клинико-анамнестических данных в пользу сифилиса отрицательный результат РПГА (при положительном РМП/RPR) является основанием для признания ложной позитивности РМП, однако данное заключение выставляется лишь при обследовании пациента в кожно-венерологическом диспансере.

Сомнительный результат РПГА при первичном сифилисе с клиническими проявлениями требует указанной выше тактики обследования.

Довольно редкой причиной сомнительных и отрицательных результатов трепонемных тестов может быть феномен «прозоны» (гиперпродукции специфических антител). Снижение концентрации антител в исследуемом образце достигается растиртовкой проб.

Значительно более сложной диагностической проблемой является отсутствие клинических проявлений у обследуемого пациента, особенно при разных результатах трепонемных и нетрепонемных тестов, а также отсутствие документального подтверждения проведенного лечения.

Рассмотрим следующие варианты.

При *положительных серореакциях* — РМП/RPR, РПГА, отсутствии клинических проявлений и данных о специфическом лечении целесообразно провести дополнительное серологическое исследование крови с помощью других подтверждающих тестов, в данном случае ИФА или РИФ. При положительном результате обоих тестов — РПГА/ИФА или РПГА/РИФ — устанавливается диагноз скрытый сифилис, продолжительность которого определяется на основании данных анамнеза и обследования половых партнеров. О давности заболевания можно судить и по активности процесса, о чем в известной степени свидетельствуют титры РМП (более чем 1:8), а также обнаружение IgM при ИФА.

Следует учесть, что аналогичные результаты серологических исследований могут наблюдаться у пациентов после проведения лечения, однако IgM, как правило, в этом случае не определяются.

Если результаты трепонемных тестов не совпадают (отрицательный ИФА при положительной РПГА), то дальнейшие исследования должны осуществляться в экспертной лаборатории.

При всех положительных сероreакциях, отсутствии клинических проявлений и достоверной информации о проведенном специфическом лечении следует говорить о состоянии после лечения. Больной должен находиться на клинико-серологическом контроле (КСК) согласно существующим методическим указаниям.

При наличии документа о проведенном лечении, отрицательной РМП и положительной РПГА/ИФА ситуация расценивается как состояние после лечения, но в связи с негативацией РМП пациент дальнейшему КСК не подлежит и может быть снят с учета. Другими словами, при наличии официального документа о проведенном ранее адекватном лечении сифилиса и отсутствии объективных данных за реинфицирование такая ситуация оценивается как остаточная серопозитивность трепонемного теста, которая не требует дополнительного серологического обследования и специфической терапии.

При аналогичной серологической картине (РМП — отрицательная, РПГА — положительная), но отсутствии документа о проведенном лечении можно думать о наличии скрытого позднего сифилиса или о том, что больному проводилось лечение. В данном случае целесообразно назначить дополнительное исследование крови с помощью ИФА (суммарные и раздельные Ig) или РИФ. При положительных результатах ИФА (суммарных Ig и IgM) данное состояние расценивается как скрытый сифилис, возможно поздний, что могут подтвердить (опровергнуть) консультации специалистов (терапевта, невропатолога, окулиста и др.). При положительных результатах ИФА на суммарные Ig (IgG и IgM) и отрицательные на IgM данную ситуацию можно расценить как состояние после проведенного ранее лечения, что подтверждается отрицательными нетрепонемными тестами. Как и в других случаях, решение о постановке диагноза принимается на основании совокупности всех полученных клинико-серологических, анамнестических данных, а также социального статуса пациента.

Исключение сифилиса при любой позитивности положительных результатов трепонемных тестов должно приниматься только в специализированных дерматовенерологических учреждениях при комплексном обследовании.

При отрицательных результатах РИФ или ИФА исследование продолжается в экспертной лаборатории: постановка дополнительных сероreакций — иммуноблот и др. В противоположной серологической ситуации (РМП — положительная, а РПГА — отрицательная) при отсутствии клинических проявлений рекомендуется исследовать кровь на суммарные трепонемные антитела (ИФА или РИФ). При отрицательном результате этих реакций данная ситуация расценивается как биологически ложноположительный результат нетрепонемного теста на сифилис. Повторное исследование целесообразно провести через 1—1,5 мес.

При положительных результатах ИФА или РИФ, что маловероятно, проба должна быть направлена в экспертную лабораторию для верификации диагноза с помощью иммуноблота.

Таким образом, алгоритм обследования пациентов с подозрением на сифилис заключается в клинико-лабораторном обследовании, после анализа результатов которого диагноз сифилис выставляется или опровергается (см. таблицу).

В первые 1—1,5 года за основу оценки эффективности лечения наряду со снижением и/или исчезновением клинических проявлений должна быть взята серологическая нетрепонемная реакция (РМП/RPR или др.), по снижению титра которой можно судить об элиминации возбудителя и положительной динамике инфекционного процесса.

Необходимо учитывать, что все трепонемные тесты даже после полноценной, адекватной терапии могут длительное время (месяцы и годы) оставаться

Интерпретация результатов клинико-лабораторного обследования пациентов

Вариант	Серологическая реакция			Клиническая картина	Документ о проведенном лечении	Заключение
	РПГА	ИФА	РМП/RPR			
1	+	+	+	+	–	Наличие сифилитической инфекции
2	+	+	–	+	–	Для установления нейросифилиса дополнительно исследовать спинномозговую жидкость (цитоз, белок, РИФ-ц)
3	+	+	+	–	–	Вероятно, при всех положительных трепонемных тестах — скрытый сифилис, может быть состояние после проведенного лечения (IgM, как правило, отрицательные)
4	+	–	+	–	–	Направлять в экспертную лабораторию
5	+	+	+	–	+	Состояние после лечения, осуществлять КСК
6	+	+	–	–	+	Состояние после лечения: пациент не подлежит КСК и может быть снят с учета (остаточная позитивность трепонемных тестов)
7	+	+	–	–	–	Скрытый поздний сифилис или состояние после проведенного лечения

положительными и не предназначены для оценки эффективности лечения.

Практические рекомендации по проведению лабораторной диагностики сифилиса:

1. Применять только регламентированные методы диагностики, стандартные операционные процедуры и сертифицированные наборы (тест-системы).

2. Строго соблюдать инструкции к наборам при постановке реакции и учете результатов.

3. На всех этапах инфекционного процесса использовать одни и те же методы диагностики, ингредиенты, тест-системы, а исследования проводить в одной и той же лаборатории (по возможности).

4. При получении дискордантных результатов исследование необходимо повторить: заменить ИФА на РПГА или наоборот, а также поставить (по возможности) их совместно или подтвердить (опровергнуть) диагноз — РИФ и/или иммуноблот.

5. Исследования проводить комплексно (трепонемные и нетрепонемные тесты) в количественном варианте.

6. При постановке диагноза сифилис и, соответственно, назначении лечения учитывать наличие и других возбудителей ИППП, а также состояние разных органов и систем организма больного.

7. Учитывать, что трепонемные тесты не предназначены (особенно первые 1—1,5 года) для оценки эффективности терапии: они могут длительное время оставаться положительными после проведения полноценного лечения. В этих случаях оценку динамики инфекционного процесса целесообразно осуществлять с помощью нетрепонемных тестов (РМП/RPR и др.): снижение титра в 4 раза (2-кратное разведение) в первые 3—4 мес и 8 раз (4-кратное разведение) — через 6—8 мес после лечения свидетельствует об элиминации возбудителя и эффективности терапии.

При наличии сифилиса и других инфекционных заболеваний (вирусной, бактериальной, грибковой и другой этиологии), что наблюдается весьма часто, необходимо применить диагностический алгоритм с учетом этих обстоятельств.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дмитриев Г.А., Доля О.В., Василенко Т.И.* Сифилис: феномен, эволюция, новации. М: БИНОМ 2010.
2. *Дмитриев Г.А., Брагина Е.Е.* Современные методы лабораторной диагностики сифилиса. Часть I. Вестн дерматол 1996; 2: 29—33.
3. *Марданлы С.Г., Дмитриев Г.А.* Лабораторная диагностика сифилиса. Информационно-методическое пособие. М 2009.
4. *Соколовский Е.В., Аковбян В.А., Прохоренков В.И.* Инфекции, передаваемые половым путем. Руководство для врачей. М: Медпресс-информ 2006.
5. Приказ МЗ РФ №87 (от 26.03.01) «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса».
6. *Куляш Г.Ю., Сабаев М.И., Шерстобитова Л.А. и др.* О преимуществах современного использования унифицированных трепонемных тестов РПГА и ИФА при клинико-серологическом обследовании на сифилис. Клин дерм венерол 2005; 3: 39—42.
7. *Куляш Г.Ю.* О роли отрицательных результатов ИФА на IGM к *Treponema pallidum* в ошибках при диагностике и оценке эффективности лечения сифилиса. ИППП 2002; 2: 25—29.
8. *Дмитриев Г.А., Глазко И.И.* Диагностика инфекций, передаваемых половым путем. М: БИНОМ 2007.
9. *Соколовский Е.В., Красносельских Т.В.* К вопросу о клинической трактовке данных серологического обследования на сифилис. Рос журн кожн и вен бол 2008; 3: 42—46.
10. *Аковбян В.А., Нестеренко В.Г.* Рациональная терапия инфекций, передаваемых половым путем: основные принципы и реальность. Клин дерм и венерол 2005; 4: 151—155.