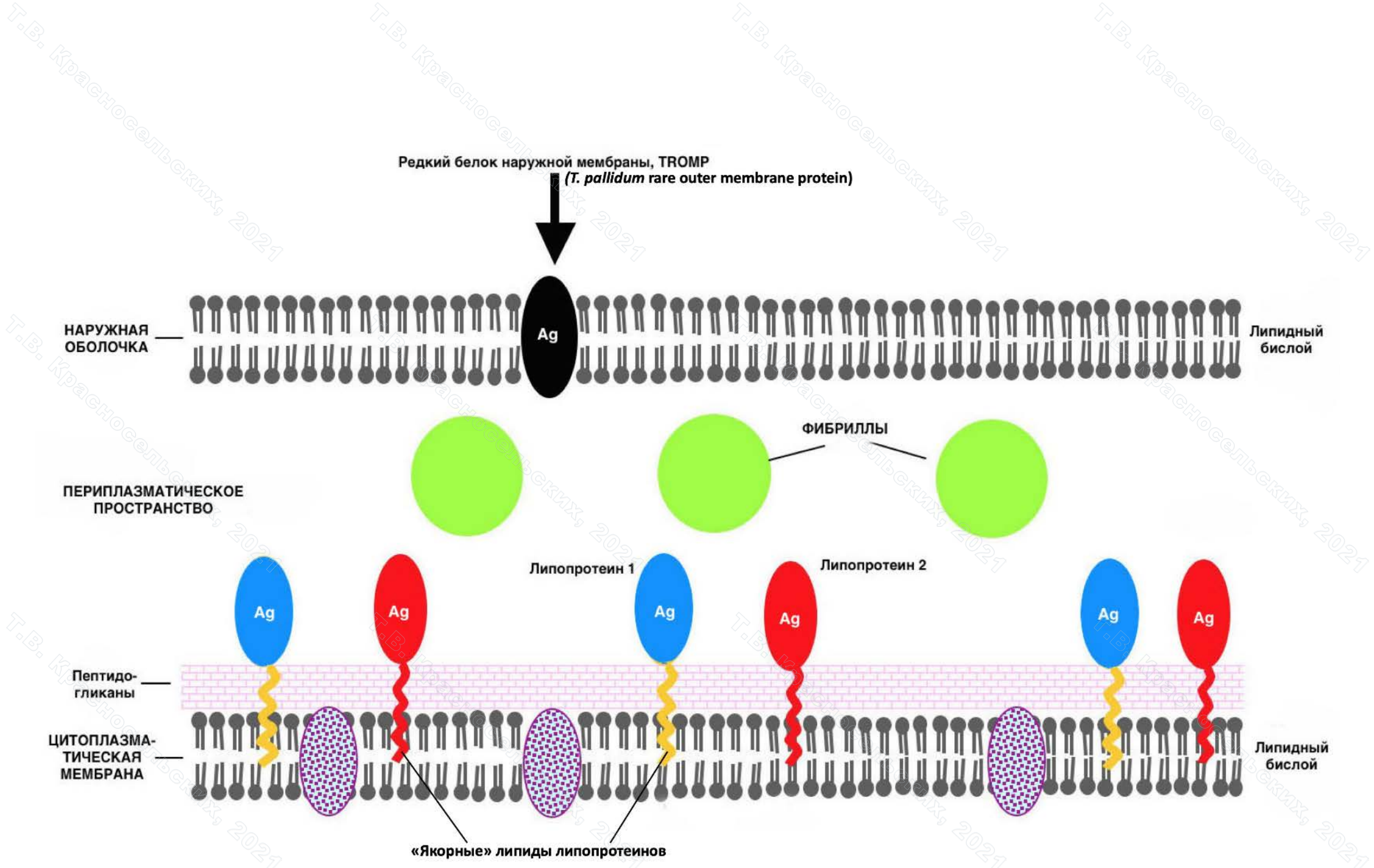




**«ВЕЛИКИЙ  
ИМИТАТОР»:  
как разобраться  
в результатах  
серологических тестов  
на сифилис?**

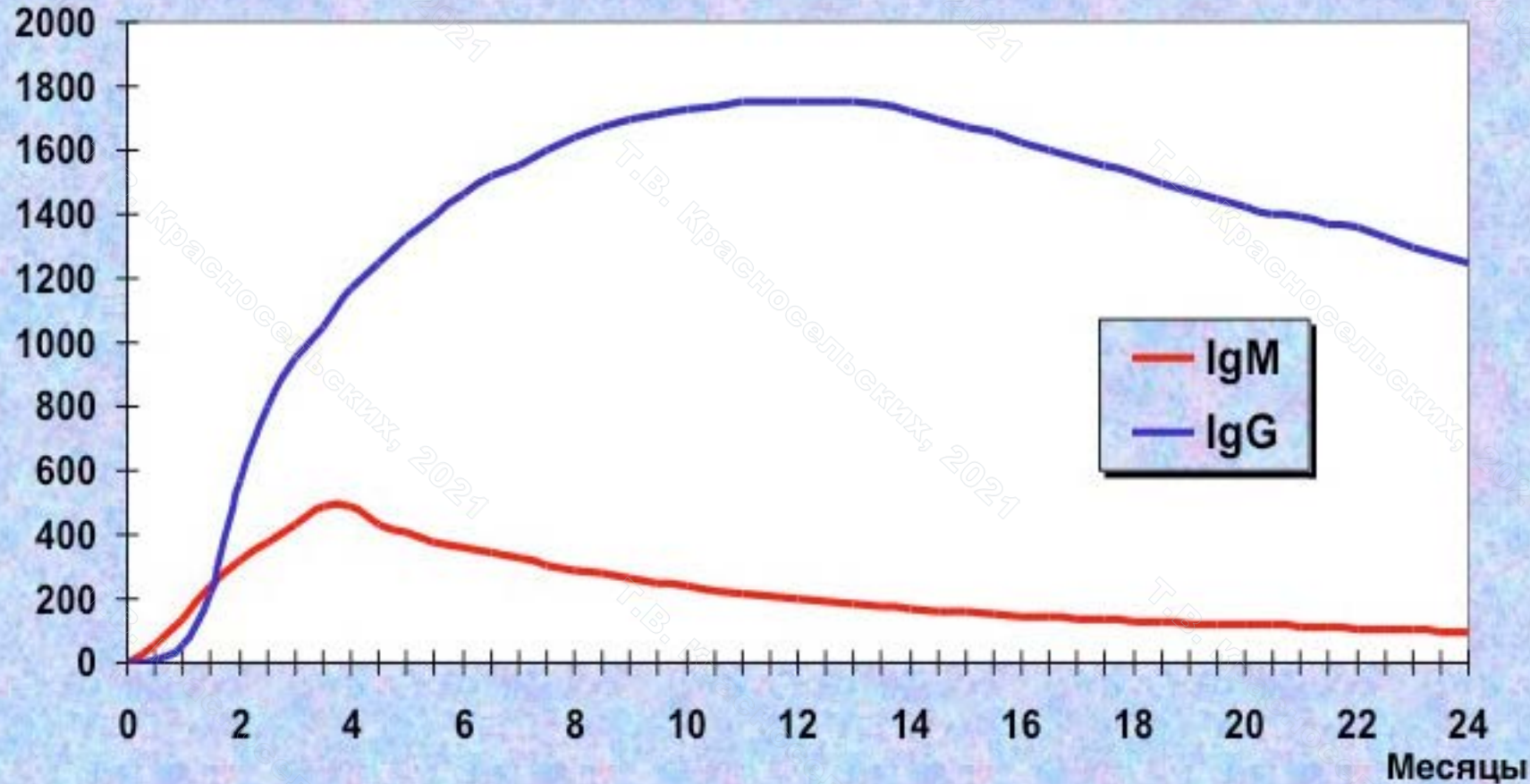
Непрямые методы диагностики сифилиса —  
выявление антител к *Tr. pallidum*  
в сыворотке/плазме крови (**серологические  
реакции**) и цереброспинальной жидкости  
(**рахилогические реакции**)





# Динамика продукции специфических иммуноглобулинов М и G при сифилисе

Титр АТ, 1/ед.

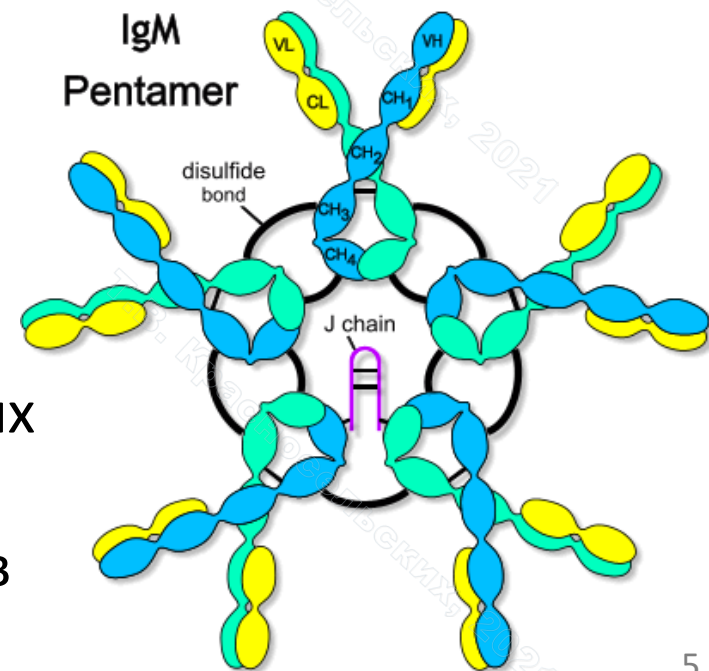


Каждая стадия сифилиса имеет уникальную картину специфического антителообразования на антигены *Tr. pallidum*. С течением инфекционного процесса спектр антитрепонемных антител и соотношение их титров закономерно изменяются

После адекватного лечения специфические IgM исчезают через 1-2 мес.

# Диагностические возможности, связанные с определением специфических IgM:

- Оценка продолжительности заболевания у больных со скрытыми, малосимптомными, атипичными и неблагоприятно протекающими формами сифилиса и индивидуализация специфической терапии
- Ранняя диагностика сифилиса, в том числе в инкубационном периоде
- Диагностика реинфекции у лиц, ранее перенесших сифилис
- Диагностика врожденного сифилиса (19S IgM)
- Диагностика нейросифилиса (19S IgM)
- Определение активности инфекционного процесса у больных с серологической резистентностью после законченного лечения, обоснование тактики ведения подобных пациентов



# КЛАССИФИКАЦИЯ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

## I. По типу антигена:

### 1. Нетрепонемные (неспецифические):

- с кардиолипиновым антигеном
- с трепонемным ультразвученным антигеном

### 2. Трепонемные (специфические)

- с антигеном из патогенных трепонем, культивируемых *in vivo*
- с рекомбинантными антигенами или синтетическими пептидными антигенами

# КЛАССИФИКАЦИЯ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

## II. По предназначению:

### 1. Скрининговые (отборочные)

- массовые профилактические обследования
- оценка эффективности терапии
- подтверждение реинфекции

### 2. Подтверждающие

- подтверждение диагноза (в том числе скрытого, позднего, ранее леченого сифилиса, сифилиса в периоде инкубации)
- скрининг некоторых групп населения

# ЗАДАЧИ СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СИФИЛИСА:

- 1. Скрининг** → НТТ или комплекс НТТ+ТТ (для некоторых групп обследуемых)
- 2. Диагностика заболевания** → Комплекс НТТ с разведением сыворотки + ТТ (один или два)
- 3. Оценка эффективности терапии** → НТТ с разведением сыворотки (в динамике)



# ОТБОРОЧНЫЕ (НЕТРЕПОНЕМНЫЕ) ТЕСТЫ (НТТ)

- Реакция микропреципитации, или микрореакция (РМП, МР) с плазмой или инактивированной сывороткой с кардиолипидным антигеном = **VDRL** (**V**enereal **D**iseases **R**esearch **L**aboratory test — тест исследовательской лаборатории венерических заболеваний)
- **Экспресс-тест на реакины плазмы** (РПР, RPR, Rapid Plasma Reagin test)
- **TRUST** (Toluidin Red Unheated Serum Test) — тест с толуидиновым красным и непрогретой сывороткой
- **USR** (Unheated Serum Reagins) — тест на реакины с непрогретой сывороткой
- **RST** (Reagin Screen Test) — скрининговый тест на реакины

# ОТБОРОЧНЫЕ (НЕТРЕПОНЕМНЫЕ) ТЕСТЫ (НТТ)

- Выявляют антитела (реагины) против антигенов трепонемы липидной (липопротеидной) природы, таких как фосфолипид кардиолипин
- АТ появляются на 5-6 нед после заражения → реакции позитивируются через 1-3 нед после появления первичной сифиломы → чувствительность при Lues I — **75-80%**
- При позднем сифилисе уровень АТ может уменьшаться ниже порогового уровня чувствительности тестов → чувствительность **30-75%**
- Реакции не используют для подтверждения диагноза, так как их специфичность недостаточна (**2-7%** ложноположительных результатов)
- После лечения титр АТ закономерно снижается, достигая порогового → реакции можно использовать для оценки эффективности терапии
- При реинфекции АТ вновь появляются → реакции можно использовать для диагностики
- Реакции просты в постановке, дешевы, не времязёмки

# ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ (ТРЕПОНЕМНЫЕ) ТЕСТЫ (ТТ)

- Реакция пассивной (непрямой) гемагглютинации (РПГА, РНГА, *Treponema pallidum* haemagglutination assay — ТРНА) = реакция агглютинации сенсibilизированных желатиновых частиц (ТРРА — *Treponema pallidum* particle agglutination test)
- Иммуноферментный анализ (ИФА, Enzyme-linked Immunosorbent Assay — ELISA, EIA) — ИФА<sub>IgM+IgG</sub>, IgM-ИФА, IgG-ИФА
- Иммуноблоттинг (ИБ, Western blot) — IgM-ИБ, IgG-ИБ
- Реакция иммунохемилюминесценции (ИХЛ, Chemiluminescence Immunoassay, CLIA)
- Реакция иммунофлюоресценции (РИФ, Fluorescent Treponemal Antibody test, FTA)
- Реакция иммобилизации (бледных) трепонем (РИБТ, РИТ, *Treponema pallidum* immobilization test, TPI)

# ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ (ТРЕПОНЕМНЫЕ) ТЕСТЫ (ТТ)

- Выявляют специфические антитела против антигенов патогенной *T. pallidum*
- В ТТ используют антиген трепонемного происхождения — рекомбинантные или синтетические белки *T. pallidum* (ИФА, РПГА, ИБ, ИХЛ), цельноклеточные фиксированные *T. pallidum* (РИФ), живые трепонемы (РИБТ)
- ИФА, ИБ, ИХЛ, РИФ позитивируются в конце инкубационного периода → возможность диагностики сифилиса до появления симптомов; РПГА — в начале первичного периода; РИБТ — в конце первичного периода
- ТТ не могут быть использованы для оценки эффективности терапии и диагностики реинфекции, так как антитрепонемные АТ длительно циркулируют в организме пациента, перенесшего сифилис

Реакция	Чувствительность, %				Специфичность, %
	Первичный	Вторичный	Скрытый ранний	Поздние формы	
РПГА	76-90	98-100	94-97	94-100	98-100
ИФА	98-100	98-100	98-100	98-100	96-100
ИБ	98-100	98-100	98-100	98-100	97-100
РИФ	86-100	98-100	96-100	93-100	94-100
РИБТ	—	95	98-100	95-100	100



**Оценка результатов  
серологических реакций  
при скрининговом  
обследовании на сифилис**

- **НТТ** (РМП, РПР) используют для массового скрининга с целью выявления больных активными формами сифилиса среди:
  - лиц декретированных профессий
  - больных соматических стационаров
  - пациентов амбулаторной сети
- В особых целевых группах для выявления активной или ранее леченой инфекции для скрининга используют **комбинацию НТТ и ТТ**:
  - больные офтальмологических, психоневрологических, кардиологических стационаров
  - беременные, в том числе направляемые на искусственное прерывание беременности
  - доноры крови, спермы и тканей
  - ВИЧ-инфицированные

# Традиционный алгоритм скрининга на сифилис

Начинается с постановки нетрепонемного теста

НТТ+

Осмотр дерматовенеролога  
Анамнез  
Постановка ТТ

ТТ+

Сифилис

Активный

Назначение специфической терапии

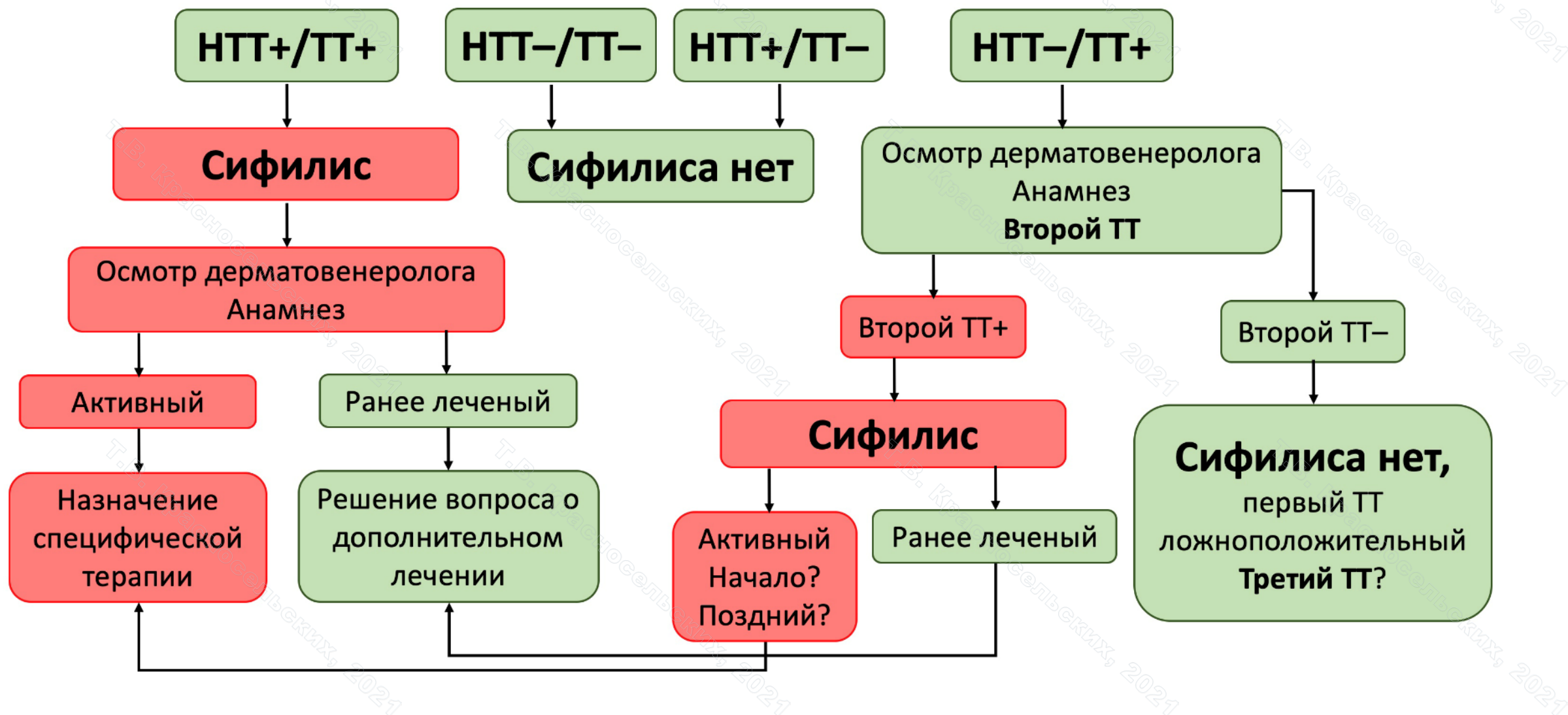
Ранее леченый

Решение вопроса о дополнительном лечении

ТТ-

Сифилиса нет,  
НТТ ложноположительный

# Скрининг на сифилис в особых группах населения





# Традиционный алгоритм скрининга на сифилис

- **Преимущества:**

- рентабелен для небольших диагностических лабораторий и ЛПУ
- результаты тестирования коррелируют с наличием активного нелеченого сифилиса

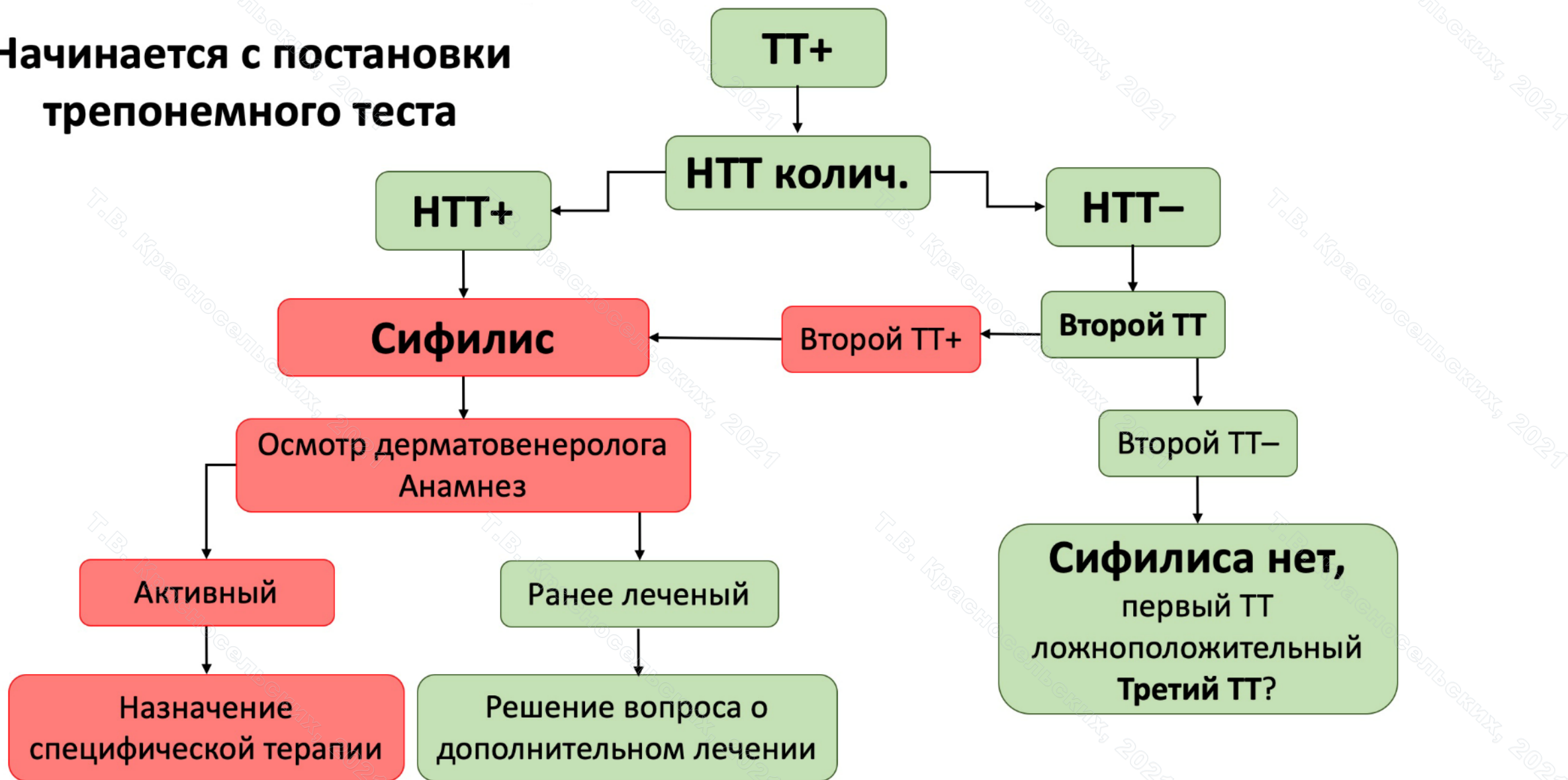
- **Недостатки:**

- недостаточная чувствительность НТТ в начале первичного периода, при позднем и злокачественном сифилисе
- недостаточная специфичность при использовании в масштабных скрининговых исследованиях
- неавтоматизированная процедура анализа → субъективность учета результатов

Традиционный алгоритм подходит для популяций с высокой распространенностью сифилиса (пациенты КВД, РКС, заключенные), так как у большого числа из них ТТ могут дать положительный результат вследствие ранее перенесенной инфекции

# Реверсивный алгоритм скрининга на сифилис

Начинается с постановки трепонемного теста



# Реверсивный алгоритм скрининга на сифилис

- **Преимущества:**

- возможность автоматизации процесса и объективного учета результатов
- возможность выявлять больных в начале первичного периода, со злокачественным сифилисом, поздними формами сифилиса
- возможность ретроспективной диагностики сифилиса

- **Недостатки:**

- ресурсоёмкий
- рентабелен для диагностических лабораторий крупных ЛПУ, где необходимо одновременно тестировать большое количество образцов

Реверсивный алгоритм подходит для популяций с низкой распространенностью сифилиса

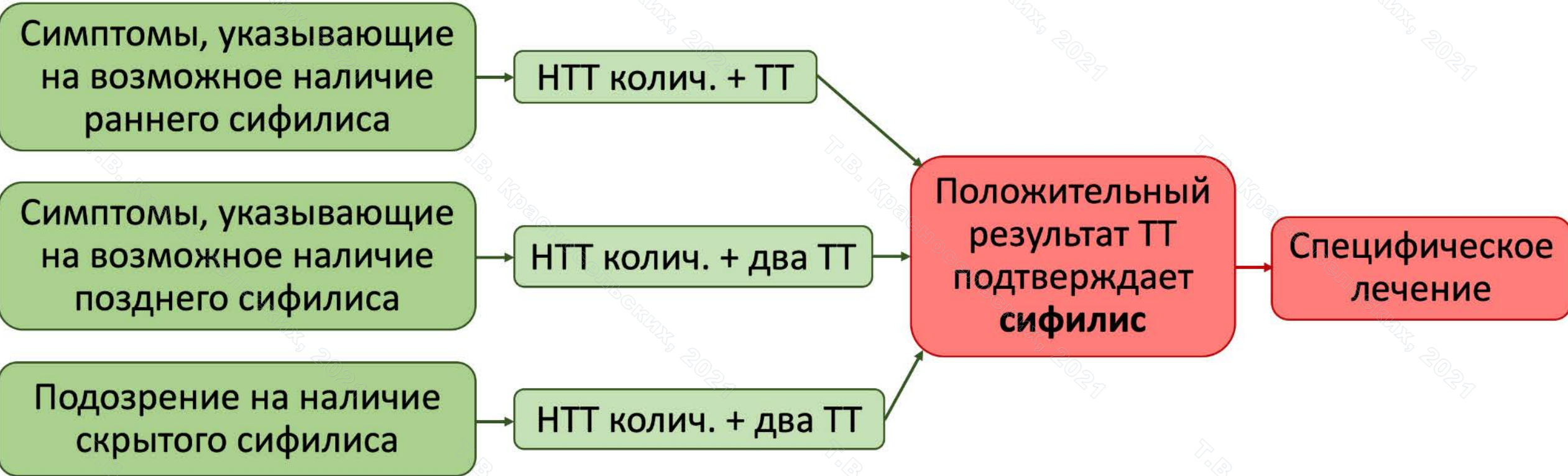


**Оценка результатов  
серологических реакций  
при диагностике  
сифилиса**

# ПОКАЗАНИЯ К ПОСТАНОВКЕ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ С ЦЕЛЬЮ ДИАГНОСТИКИ:

- Наличие симптомов, указывающих на возможное наличие сифилиса (клиническое подозрение), в том числе в анамнезе (анамнестическое подозрение)
- Обследование лиц, имевших половой или тесный бытовой контакт с больным сифилисом (эпидемиологическое подозрение)
- Обследование новорожденных с целью выявления врожденного сифилиса

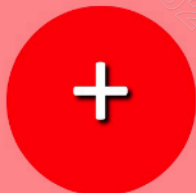
# Диагностика клинических форм приобретенного сифилиса



**Специфическое лечение** проводят с целью микробиологического излечения пациента путем создания трепонемоцидной концентрации antimicrobial препарата в крови и тканях, а при нейросифилисе — в цереброспинальной жидкости

# Алгоритм ликвородиагностики нейросифилиса

• НТТ  
(РМП, VDRL)

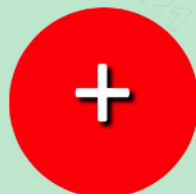


**НЕЙРОСИФИЛИС**

• НТТ  
(РМП, VDRL)



• ТТ  
(РПГА, РИФц)



Плеоцитоз и/или  
гиперпротеинария

Инtrateкальный  
(внутриоболочечный)  
синтез антител

Цитоз до 5 клеток/мкл и  
уровень белка до 0,45 г/л

Изолированно положительные ТТ  
не свидетельствуют  
о нейросифилисе, а отражают факт  
инфицированности организма  
*Tr. pallidum* (АТ проникают в ЦСЖ  
путем пассивного транспорта через  
ГЭБ)

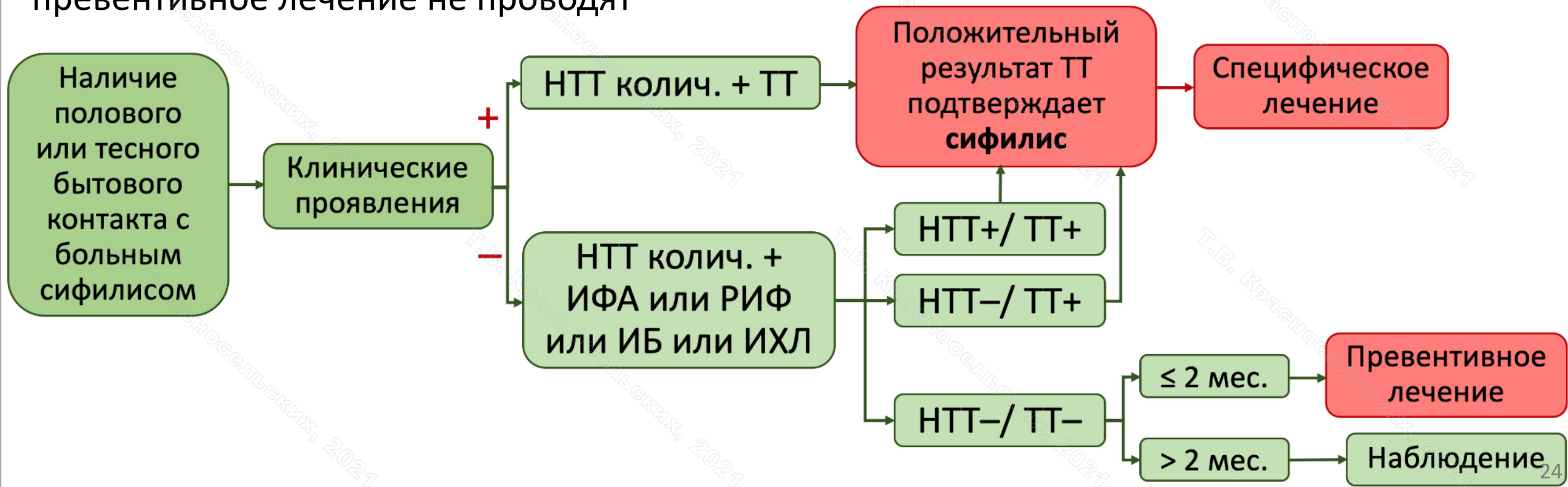
• ТТ  
(РПГА, РИФц)



**НЕЙРОСИФИЛИСА НЕТ**

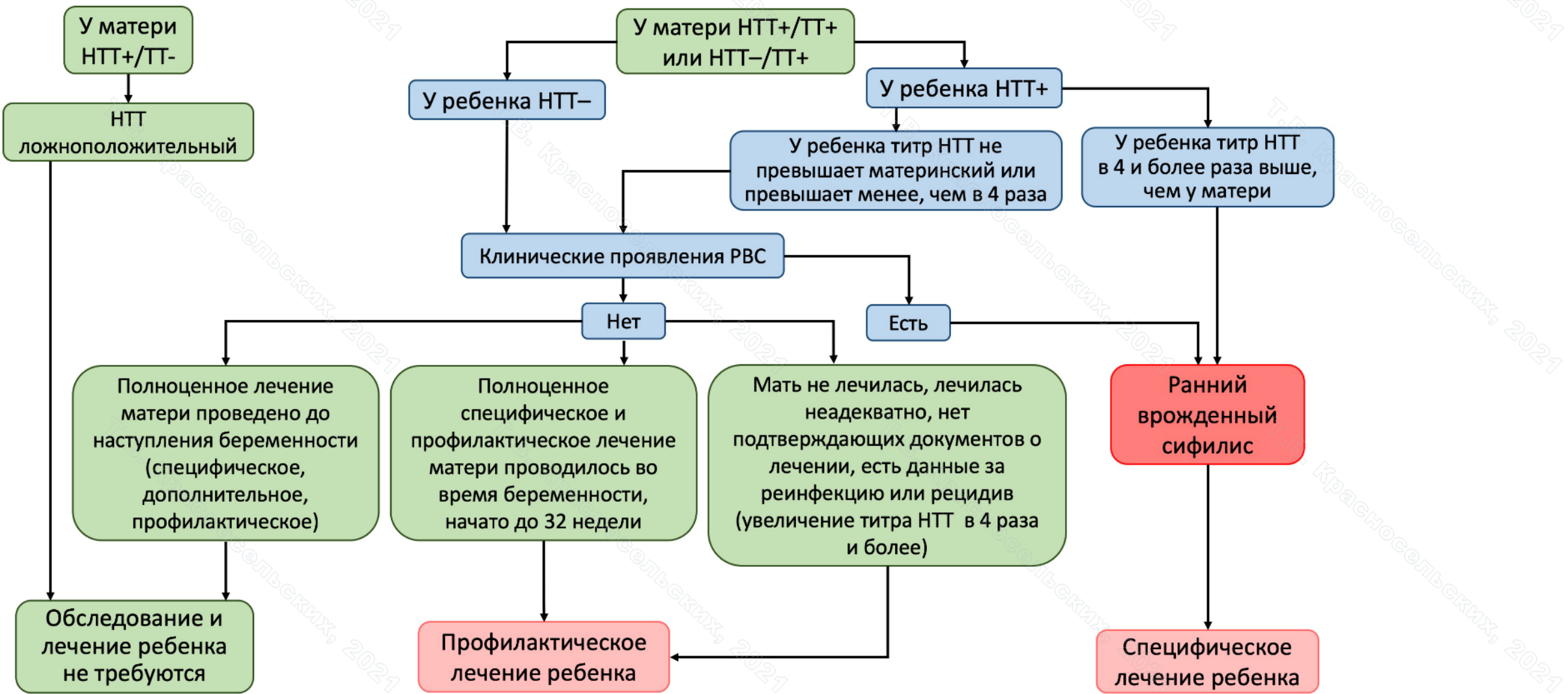
# Обследование контактных лиц

**Превентивное лечение** проводят для предупреждения развития заболевания лицам, находившимся в контакте с больными **ранними** формами сифилиса, если с момента контакта прошло **не более 2 месяцев**. Если прошло **более 2 месяцев**, повторяют обследование через 2 и 4 месяца. Контактным лицам больных поздними формами сифилиса превентивное лечение не проводят





# Алгоритм обследования новорожденных с целью выявления врожденного сифилиса



**Профилактическое лечение** назначают с целью предупреждения врожденного сифилиса:

- **беременным:**

- получавшим специфическую терапию до беременности, если на момент наступления последней сохраняются положительные НТТ
- получавшим специфическую терапию во время беременности

- **новорожденным:**

- родившимся без проявлений сифилиса от нелеченной либо неадекватно леченной во время беременности матери (специфическое лечение начато после 32 недели беременности, проводилось антибиотиками резерва, с нарушением утвержденных схем)
- матери которых не получили профилактического лечения во время беременности при наличии показаний

# ОСОБЕННОСТИ СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАННЕГО ВРОЖДЕННОГО СИФИЛИСА

- Кровь ребенка исследуют одновременно с кровью матери, на одних тест-системах
- Используют комплекс **НТТ колич. + ТТ** (РПГА, ИФА, РИФ, ИБ)
- Кровь ребенка исследуют при рождении, на 7-10 день жизни, после лечения
- Если титр НТТ у новорожденного в 4 и более раза выше их титра у матери или если в течение первых 3 месяцев жизни ребенка наблюдается минимум четырехкратное увеличение титра НТТ по сравнению с исходным, это считается **индикатором врожденного сифилиса**
- Специфические IgM определяют методами ИФА, ИБ, РИФ количественно (присутствуют у **75-80%** новорожденных с манифестным ранним врожденным сифилисом)

# ОСОБЕННОСТИ СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАННЕГО ВРОЖДЕННОГО СИФИЛИСА

- У новорожденных уровень антител низкий, даже при манифестном врожденном сифилисе серологические реакции могут быть отрицательными
- Серологические реакции могут оставаться отрицательными до 3 месяцев жизни новорожденного, если заражение произошло на поздних сроках беременности
- Отсутствие у ребенка титров НТТ, четырехкратно превышающих материнские, не исключает врожденного сифилиса (наблюдается у **70%** детей)
- Отсутствие у ребенка специфических IgM не исключает врожденного сифилиса (наблюдается у **20-25%** детей)
- Положительные результаты серологических реакций у ребенка могут быть следствием пассивного трансплацентарного транспорта материнских антител. Эти антитела обычно исчезают в течение 3-6 месяцев после рождения, и серологические реакции спонтанно негативируются



# Оценка результатов серологических реакций после лечения сифилиса

# КЛИНИКО-СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

- **Частота обследования (НТТ колич.):** первый год – 1 раз в 3 мес., в последующие годы – 1 раз в 6 мес.
- **Длительность наблюдения:**
  - **Превентивное лечение** — через 3 мес. однократно
  - **Ранний приобретенный сифилис** — до негативации НТТ + 12 месяцев (в среднем 1-2 года)
  - **Поздний приобретенный сифилис** — не менее 5 лет, далее — индивидуально (по результатам обследования: специалисты, ЦСЖ, эхоКГ, ЭКГ)
  - **Нейросифилис** — не менее 5 лет, исследование ЦСЖ 1 раз в 6-12 мес. до стойкой нормализации состава (два нормальных результата анализа ЦСЖ с интервалом в 1 год), независимо от остаточных клинических симптомов
  - **Дети серопозитивных матерей, не болевшие врожденным сифилисом**, независимо от того, получали профилактическое лечение или нет — 1 год
  - **Ранний и поздний врожденный сифилис, получавшие специфическое лечение** — 3 года

# СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СИФИЛИСА

Негативация **НТТ** или минимум четырехкратное снижение титра антител в течение **12 месяцев** после окончания специфической терапии по поводу **ранних форм** сифилиса

У пациентов с **поздним сифилисом**, получивших адекватное лечение, могут наблюдаться стабильные титры нетрепонемных антител и спустя 12 месяцев

# НЕУДАЧИ В ЛЕЧЕНИИ СИФИЛИСА (КРИТЕРИИ ВОЗ):

1. **Клинический рецидив** — сохранение или повторное появление клинических проявлений сифилиса после окончания специфической терапии при отсутствии данных за реинфекцию
2. Устойчивое повышение титра НТТ в 4 раза и более по сравнению с исходным значением
3. **Серологический рецидив** — повторная позитивация НТТ, ставших временно отрицательными после окончания специфической терапии, при отсутствии данных за реинфекцию
4. **Серологическая резистентность** — стойкое сохранение положительных НТТ без тенденции к снижению титра антител в течение 12 месяцев после окончания специфической терапии по поводу ранних форм сифилиса



## ЗАМЕДЛЕННАЯ НЕГАТИВАЦИЯ НТТ —

в течение 12 месяцев после окончания специфической терапии по поводу ранних форм сифилиса наблюдается постепенное снижение позитивности НТТ или титра антител (не менее чем в 4 раза), но полной негативации НТТ не происходит



Продолжить клинико-серологическое наблюдение 6 месяцев + 6 месяцев (до 2 лет)

## НТТ используют для подтверждения реинфекции

**Реинфекция** — повторное заражение сифилисом человека, ранее переболевшего и полностью излеченного

### Критерии диагностики реинфекции:

- Документально подтверждены первое заболевание и его полноценное лечение
- Проявления первого заболевания (при их наличии) своевременно разрешились
- В течение 12 мес. после лечения первого заболевания произошла негативация НТТ, снижение позитивности или снижение титра не менее, чем в 4 раза
- При повторном появлении сифилитических высыпаний (если имеются) в их отделяемом методом темнопольной микроскопии обнаружена *T. pallidum*
- Произошла повторная позитивация ранее отрицательных НТТ или не менее, чем четырехкратное, повышение титра по сравнению с исходным
- Выявлены антитрепонемные IgM-антитела (IgM-ИФА или IgM-ИБ)
- Выявлен новый источник заражения, страдающий ранней формой сифилиса

Обязательные!



**Интерпретация  
результатов  
серологических реакций**

# ВОПРОСЫ, КОТОРЫЕ НЕОБХОДИМО ЗАДАТЬ

- Есть ли клинические проявления заболевания?
- Болел ли ранее сифилисом? Какую стадию заболевания диагностировали? Имеется ли документальное подтверждение диагноза и лечения?
- Получал ли антибиотикотерапию? Сколько времени прошло с момента ее окончания?
- Проводили ли клинико-серологический мониторинг после лечения? Какова была динамика НТТ? Был ли пациент снят с учета?

НТТ + / ТТ +

РМП 4+ 1:8, РПГА 4+

1. Ранее не болел сифилисом → нелеченый сифилис (стадия в зависимости от клинических проявлений) → специфическое лечение
2. Болел ранней формой сифилиса, получил адекватное лечение, с момента окончания лечения прошло менее 12 месяцев → **продолжить наблюдение**
3. Болел ранней формой сифилиса, получил адекватное лечение, с момента окончания лечения прошло более 12 месяцев → серологическая резистентность или замедленная негативация серологических реакций → **решение вопроса о необходимости дополнительного лечения**
4. Болел поздней формой сифилиса, получил адекватное лечение → **продолжить наблюдение**, дополнительное лечение — только при нарастании титра антител
5. Ложноположительные серологические реакции

**НТТ – / ТТ +**

**РМП –, РПГА 4+**

1. Есть клинические проявления первичного сифилиса → нелеченый L. I seronegativa (первые 2-3 недели после появления первичной сифиломы) → **специфическое лечение**
2. Есть клинические проявления позднего сифилиса или нелеченый L. latens tarda → НТТ могут спонтанно негативироваться в 20-40% случаев) → **специфическое лечение**
3. Нелеченый сифилис у лиц с иммуносупрессией → **специфическое лечение**
4. Есть клинические проявления вторичного сифилиса (обычно L. II recens) → феномен прозоны → выполнить НТТ с разведением сыворотки → **специфическое лечение**
5. Получал лечение по поводу сифилиса → **успешно излечен**
6. Ложноположительные ТТ

**НТТ + / ТТ –**

**РМП 2+, РПГА –**

**Второй ТТ**

**РМП 2+, РПГА –, ИФА –**

Ложноположительный НТТ  
(острая или хроническая ЛПР)

Специфическое лечение  
не назначают

**РМП 2+, РПГА –, ИФА +**

Низкий уровень  
антитрепонемных антител:  
– леченая инфекция (прием  
антибиотиков)  
– начало первичного периода

Специфическое лечение

# НТТ – / ТТ – РМП –, РПГА –

1. Пациент не болеет и никогда не болел сифилисом
2. Есть клинические проявления первичного сифилиса → самое начало первичного периода (нелеченый L. I seronegativa) → подтверждение диагноза обнаружением *Tr. pallidum* → **специфическое лечение** сифилиса
3. Сифилис у пациента с выраженной иммуносупрессией (например, ВИЧ-инфекция, прогрессия без АРВТ, CD4+ Т-лимфоциты < 200 клеток в 1 мкл) → подтверждение диагноза обнаружением *Tr. pallidum*, другие ТТ → **специфическое лечение** сифилиса
4. Получал лечение по поводу первичного сифилиса → **успешно излечен**



*Фауст*

Что там белеет? говори.

*Мефистофель*

Корабль испанский трехмачтовый,  
Пристать в Голландию готовый:

На нем мерзавцев сотни три,  
Две обезьяны, бочки злата,  
Да груз богатый шоколата,  
Да модная болезнь: она  
Недавно вам подарена.

*Фауст*

Всё утопить.

*Мефистофель*

Сейчас.

*(Исчезает)*

**А.С. Пушкин. СЦЕНА ИЗ ФАУСТА**



**Врубель М.А. Полет Фауста и Мефистофеля (1896)**