

# Использование стандартных серологических методов исследования крови для диагностики скрытого позднего сифилиса

Г.Л. Катунин, А.Б. Рубцов

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России  
107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

**Цель.** Провести сравнительную оценку результатов регламентированных серологических тестов, полученных при исследованиях крови больных скрытым поздним сифилисом.

**Материал и методы.** Изучены медицинские карты 187 пациентов с впервые выявленным случаем скрытого позднего сифилиса в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в период с 2006 по 2015 г. Проведен анализ результатов исследования крови пациентов с использованием нетрепонемных (РМП или РПР) и трепонемных (РПГА, ИФА (суммарно IgA, IgM, IgG), РИФабс, РИФ200, РИБТ) серологических тестов.

**Результаты.** Установлено, что при исследовании крови больных скрытым поздним сифилисом наибольшее число позитивных результатов было получено в таких трепонемных серологических тестах, как ИФА (100%), РПГА (100%) и РИФабс (100%). Наибольшее число отрицательных результатов наблюдалось в нетрепонемных (РМП/РПР) серологических тестах — у 136 (72,7%) больных, при этом резко положительные (4+) результаты данных тестов были получены только у 8 (4,3%) больных.

Сравнительный анализ результатов исследования крови больных скрытым поздним сифилисом, полученных с помощью трепонемных серологических тестов, показал, что наибольшее число резко положительных (4+) результатов было отмечено в тесте РПГА (в 67,9% случаев). Отрицательные результаты трепонемных тестов были получены при исследовании крови с использованием РИФ200 и РИБТ (в 21,9 и 11,8% случаев соответственно). Кроме того, в РИФ200 преобладали слабopоложительные результаты — у 65 (34,7%) человек от общего числа больных.

**Заключение.** Представленные данные свидетельствуют о том, что наиболее достоверными тестами для выявления больных скрытым поздним сифилисом являются трепонемные тесты ИФА, РПГА, и РИФабс.

**Ключевые слова:** сифилис, скрытый, поздний, серологические тесты.

# Using standard serology blood tests to diagnose latent syphilis

G.L. Katunin, A.B. Rubtsov

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

**Goal.** To conduct a comparative assessment of the results of regulated serological tests obtained as a result of blood tests in patients suffering from latent syphilis.

**Materials and methods.** The authors examined 187 patient medical records with newly diagnosed latent syphilis in FGBU GNTsDK (State Research Center for Dermatology, Venereology and Cosmetology), Health Ministry of the Russian Federation, in 2006–2015. The results of patient blood tests were analyzed with the use of non-treponemal (microprecipitation test/RPR) and treponemal (passive hemagglutination test, immune-enzyme assay (IgA, IgM, IgG), IF<sub>abs</sub>, immunofluorescence test and *Treponema pallidum* immobilization test) serology tests.

**Results.** According to the results of blood tests of latent syphilis patients, the largest number of positive results was obtained as a result of treponemal serology tests such as immune-enzyme assay (100%), passive hemagglutination test (100%) and IFabs (100%). The greatest number of negative results was observed in non-treponemal (microprecipitation test/RPR) serology tests: in 136 (72.7%) patients; evidently positive results (4+) test results were obtained in 8 (4.3%) patients only. According to the results of a comparative analysis of blood tests in patients suffering from latent syphilis obtained with the use of treponemal serology tests, the greatest number of evidently positive results (4+) was noted for the passive hemagglutination test (67.9%). Negative treponemal test results were obtained with the use of the immunofluorescence test and *Treponema pallidum* immobilization test (21.9% and 11.8% of cases, respectively). Moreover, weakly positive results prevailed for the immunofluorescence test: in 65 (34.7%) patients.

**Conclusion.** These data confirm that the following treponemal tests belong to the most reliable ones for revealing patients suffering from latent syphilis: immune-enzyme assay, passive hemagglutination test and IF<sub>abs</sub>.

**Key words:** **syphilis, latent syphilis, serology tests.**

Corresponding author: g.katunin@rambler.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 3: 69—74.

■ В последние годы на фоне снижения общей заболеваемости сифилисом в целом по Российской Федерации отмечается увеличение числа зарегистрированных случаев поздних форм сифилиса [1]. Так, показатель заболеваемости сифилисом в период с 2010 по 2014 г. снизился в 1,7 раза (44,9 и 25,5 на 100 000 населения соответственно), в то же время за данный период рост заболеваемости поздними формами сифилиса составил 36% (с 2,8 до 3,8 на 100 000 населения в 2010 и 2014 гг. соответственно).

Общепризнано, что поздние формы сифилиса с поражением нервной системы и/или внутренних органов могут формироваться на основе скрытых форм сифилитической инфекции, своевременное выявление которых во многом зависит от эффективных лабораторных методов исследования. В соответствии с действующим приказом Минздрава Российской Федерации № 87 от 26.03.2001 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса» [2] к числу регламентированных методов исследования крови относят серологические тесты для выявления антител к *T. pallidum*, в том числе нетрепонемные тесты — реакцию микропреципитации (РМП) или ее аналоги, например РПР — тест быстрых плазменных реагинов, и трепонемные тесты — иммуноферментный анализ (ИФА), реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА), реакцию иммунофлюоресценции (РИФ) в модификациях РИФабс и РИФ200, реакцию иммобилизации бледных трепонем (РИБТ).

По данным литературы, чувствительность нетрепонемных тестов недостаточно высока, а частота отрицательных результатов при скрытых формах сифилиса варьирует от 30 до 90%, что может приводить к несвоевременному выявлению случаев данной формы инфекции [3—6]. Трепонемные серологические реакции, напротив, обладают более высокой чувствительностью (95—100%) и широко используются для лабораторной диагностики скрытых и поздних форм сифилиса.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных сифилисом [6], для массового обследования населения с целью выявления больных сифилисом в России в основном применяются нетрепонемные тесты — РМП или РПР и их аналоги с последующим подтверждением диагноза с помощью одного из нескольких трепонемных тестов. Считается, что основным достоинством скрининга на сифилис с использованием нетрепонемных тестов является его низкая себестоимость.

По данным ряда зарубежных исследователей, для скрининга населения на сифилис целесообразно использовать так называемый реверсивный алгоритм с использованием трепонемных тестов в качестве первых методов обследования, обладающих наибольшей диагностической эффективностью при выявлении скрытых форм инфекции [7—16]. Современные руководства европейских стран [17] и США

[18] по ведению больных сифилисом предлагают применять алгоритм обратной последовательности с использованием трепонемных тестов в качестве скрининговых с последующим применением нетрепонемных тестов для оценки активности заболевания.

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости определения приоритетов применения отдельных серологических методов исследования для своевременного выявления больных со скрытыми и поздними формами сифилиса.

**Целью** настоящего исследования явилась сравнительная оценка результатов регламентированных серологических тестов, полученных при исследованиях крови больных скрытым поздним сифилисом.

### Объекты, материал и методы исследования

Изучены медицинские карты 187 пациентов с впервые выявленным случаем скрытого позднего сифилиса в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в период с 2006 по 2015 г.

Проведен анализ результатов исследования крови пациентов с использованием нетрепонемных (РМП или РПР) и трепонемных (РПГА, ИФА (суммарно IgA, IgM, IgG), РИФабс, РИФ200, РИБТ) серологических тестов.

### Результаты исследования

Группу больных со скрытым поздним сифилисом ( $n = 187$ ) составили лица в возрасте от 27 до 68 лет, в том числе 56 мужчин и 131 женщина.

При изучении результатов исследования крови больных скрытым поздним сифилисом были отмечены как позитивные, так и негативные показатели в серологических нетрепонемных и трепонемных тестах.

Из 187 больных скрытым поздним сифилисом позитивные результаты нетрепонемных тестов (РМП/РПР) наблюдались у 51 (27,3%) больного, трепонемных тестов — РПГА у 187 (100%), ИФА у 187 (100%), РИФабс у 187 (100%), РИФ200 у 146 (78,1%) и РИБТ у 159 (85%) больных (рис. 1).

Резко положительные (4+) результаты РМП/РПР были установлены у 8 (4,3%) больных, положительные (3+) — у 16 (8,5%), слабopоложительные (2+) — у 27 (14,5%), отрицательные результаты РМП/РПР наблюдались у 136 (72,7%) больных скрытым поздним сифилисом (рис. 2). Величина титра крови с резко положительными результатами нетрепонемных тестов (РМП/РПР) у больных скрытым поздним сифилисом варьировалась от 1:4 до 1:16.

При исследовании крови больных скрытым поздним сифилисом с использованием РПГА были получены резко положительные (4+) результаты у 127 (67,9%) больных, положительные (3+) — у 49 (26,2%), слабopоложительные (2+) — у 11 (5,9%) (рис. 3). Величина титра крови с резко положительными резуль-

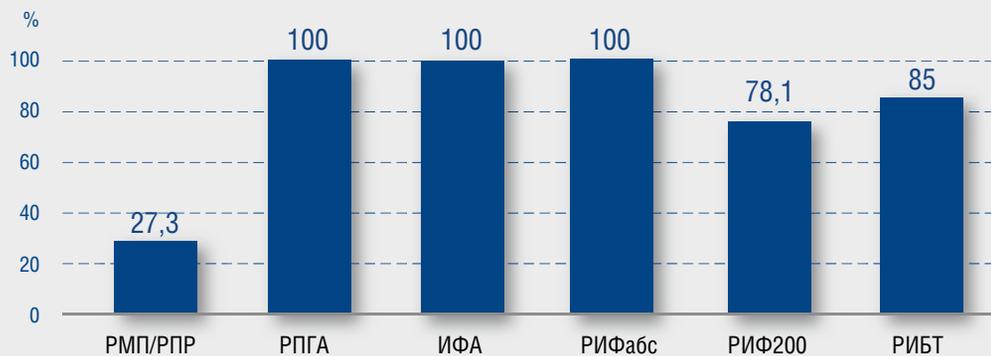


Рис. 1. Позитивные результаты серологических тестов у больных скрытым поздним сифилисом ( $n = 187$ )



Рис. 2. Результаты нетрепонемных серологических тестов (РМП/РПР) у больных скрытым поздним сифилисом ( $n = 187$ )



Рис. 3. Результаты трепонемного серологического теста (РПГА) у больных скрытым поздним сифилисом ( $n = 187$ )

татами РПГА у больных скрытым поздним сифилисом варьировалась от 1:640 до > 1:2560.

У всех больных скрытым поздним сифилисом выявлены положительные результаты при исследовании крови методом ИФА. Показатели коэффициента позитивности у таких больных варьировались от 1,6 до 18,1.

Исследование крови больных скрытым поздним сифилисом с помощью РИФабс показало резко положительные (4+) результаты у 80 (42,8%) больных, положительные (3+) у 64 (34,2%), слабоположительные (2+) у 43 (23%) (рис. 4).

При исследовании крови у этих больных с помощью РИФ200 отмечались как положительные, так и отрицательные результаты: резко положительные (4+) у 42 (22,6%), положительные (3+) у 39 (20,8%), слабоположительные (2+) у 65 (34,7%), отрицательные у 41 (21,9%) (рис. 5).

Результаты исследования крови больных скрытым поздним сифилисом с использованием РИБТ представлены на рис. 6.

Положительные (более 50% иммобилизации) результаты РИБТ наблюдались у 152 (81,3%) больных,



слабоположительные (31—50% иммобилизации) — у 7 (3,7%), сомнительные (21—30% иммобилизации) — у 6 (3,2%), отрицательные (0—20% иммобилизации) — у 22 (11,8%). Учитывая, что в настоящее время РИБТ является одной из серологических реакций, применяемой при дифференциальной диагностике скрытых форм сифилиса с ложноположительными результатами серологических реакций на сифилис, при получении отрицательных или сомнительных результатов РИБТ диагноз скрытого позднего сифилиса у таких больных подтверждался при дополнительном исследовании крови методом иммуноблотинга для выявления IgG к *Treponema pallidum*.

### Заключение

Изучение медицинской документации 187 больных скрытым поздним сифилисом позволило оценить результаты регламентированных нетрепонемных (РМП или РПР) и трепонемных (РПГА, ИФА (суммарно IgA, IgM, IgG), РИФабс, РИФ200, РИБТ) серологических тестов, полученные при исследовании крови данных больных.

Установлено, что при исследовании крови больных скрытым поздним сифилисом наибольшее число позитивных результатов было получено в таких трепонемных серологических тестах, как ИФА (100%), РПГА (100%) и РИФабс (100%). Наибольшее число отрицательных результатов наблюдалось в нетрепонемных (РМП/РПР) серологических тестах — у 136 (72,7%) больных, при этом резко положительные (4+) результаты данных тестов были получены только у 8 (4,3%) больных.



Сравнительный анализ результатов исследования крови больных скрытым поздним сифилисом, проведенного с помощью трепонемных серологических тестов, показал, что наибольшее число резко положительных (4+) результатов было получено

в тесте РПГА (в 67,9% случаев). Отрицательные результаты трепонемных тестов были получены при исследовании крови с использованием РИФ200 и РИБТ (в 21,9 и 11,8% случаев соответственно). Кроме того, в РИФ200 преобладали слабopоложительные результаты — у 65 (34,7%) человек из общего числа больных.

Представленные данные свидетельствуют о том, что наиболее достоверными тестами для выявления больных скрытым поздним сифилисом являются трепонемные тесты ИФА, РПГА и РИФабс.

Учитывая некоторые преимущества ИФА, а именно: его высокую чувствительность как при ранних, так и при поздних стадиях сифилиса, невысокую стоимость и удобство в постановке с возможностью автоматизированного учета, а также накопленный опыт его использования в лабораторной диагностике сифилиса, данный анализ можно рассматривать как оптимальный трепонемный тест для скрининга населения, что позволит более эффективно осуществлять контроль над распространением сифилитической инфекции на территории Российской Федерации. ■

## Литература

- Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E., Bogdanova E.V. Zabolevaemost' sifilismom v Rossijskoj Federacii v 2010—2014 gg. Vestn dermatol venerol 2015; 5:15—23. [Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации в 2010—2014 гг. Вестн дерматол венерол 2015; 5: 15—23.]
- Prikaz Minzdrava RF № 87 от 26.03.2001 г. «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса». Prilozhenie № 1 «Postanovka otborocnyh i diagnosticheskikh testov na sifilis». [Приказ Минздрава РФ № 87 от 26.03.2001 г. «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса». Приложение № 1 «Постановка отборочных и диагностических тестов на сифилис».]
- Sazonova L.V. Laboratornaya diagnostika sifilisa. V ruk-ve: Shaposhnikov O.K. (red) Venericheskie bolezni. M: Medicina 1991; 246—266. [Сазонова Л.В. Лабораторная диагностика сифилиса. В рук-ве: Шапошников О.К. (ред) Венерические болезни. М: Медицина 1991; 246—266.]
- Dmitriev G.A. Laboratornaya diagnostika sifilisa. Sifilis: fenomen, ehvoluciya, novacii. — M: Binom, 2010; 127—207. [Дмитриев Г.А. Лабораторная диагностика сифилиса. Сифилис: феномен, эволюция, новации. М: Бином 2010; 127—207.]
- Ballard R., Hook III EW. Syphilis. In: Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. World Health Organization (WHO). 2013.
- Federal guidelines for the management of patients with syphilis. Moscow, 2015. 45. [Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом. М, 2015. 45.]
- Pope V. Use of treponemal tests to screen for syphilis. Infect Med 2004; 21:399—402.
- CDC. Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening—four laboratories, New York City, 2005—2006. MMWR 2008; 57: 872—5.
- Seña AC., White B., Sparling PF. Novel Treponema pallidum serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. Clin Infect Dis 2010; 51: 700—8.
- CDC 2011. Discordant results from reverse sequence syphilis screening—five laboratories, United States, 2006—2010. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 60: 133—137.
- Park I.U., Chow J.M., Bolan G., Stanley M., Shieh J., Schapiro J.M. Screening for syphilis with the treponemal immunoassay: analysis of discordant serology results and implications for clinical management. J Infect Dis 2011; 204: 1297—304.
- Mishra S., Boily M.C., Ng V., Gold W.L., Okura T., Shaw M., Mazzulli T., Fisman D.N. The laboratory impact of changing syphilis screening from the rapid-plasma reagin to a treponemal enzyme immunoassay: a case-study from the Greater Toronto Area. Sex Transm Dis 2011 Mar; 38 (3): 190—6.
- Lipinsky D., Schreiber L., Kopel V., Shainberg B. Validation of Reverse Sequence Screening for Syphilis. J Clin Microbiol 2012 Apr; 50 (4): 1501.
- Binnicker M.J., Jespersen D.J., Rollins L.O. Direct Comparison of the traditional and reverse syphilis screening algorithms in a population with a low prevalence of syphilis. J Clin Microbiol, 2012; 50 (1): 148—150.
- Loeffelholz M.J., Binnicker M.J. It is time to use treponema-specific antibody screening tests for diagnosis of syphilis. J Clin Microbiol 2012 Jan; 50 (1): 2—6.
- Hee Jin Huh, Jae-Woo Chung, Seong Yeon Park, Seok Lae Chae. Comparison of Automated Treponemal and Nontreponemal Test Algorithms as First-Line Syphilis Screening Assays. Ann Lab Med 2016 Jan; 36 (1): 23—27.
- Janier M., Hegyi V., Dupin N., Unemo M., Tiplica G.S., Potočník M., French P., Patel R. 2014 European guidelines on the management of syphilis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2014; 28 (12): 1581—1593.
- Workowski K.A., Bolan G.A. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015 Jun 5; 64 (RR-03): 1—137.

### об авторах:

Г.Л. Катунин — к.м.н., врач-дерматовенеролог отдела инфекций, передаваемых половым путем, ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

А.Б. Рубцов — научный сотрудник научно-организационного отдела ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье