

Анализ заболеваемости и качества лабораторной диагностики нейросифилиса в Российской Федерации

Г.Л. Катунин, Н.В. Фриго, С.В. Ротанов, Л.Е. Мелехина, Н.В. Китаева, И.Н. Лесная

Analysis of the neurosyphilis incidence rate and quality of laboratory diagnostics in the Russian Federation

G.L. KATUNIN, N.V. FRIGO, S.V. ROTANOV, L.YE. MELEKHINA, N.V. KITAYEVA, I.N. LESNAYA

об авторах: ▶

Г.Л. Катунин — научный сотрудник отделения сифилидологии ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва

Н.В. Фриго — главный научный сотрудник, заведующая отделом лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, д.м.н.

С.В. Ротанов — ведущий научный сотрудник отделения лабораторной диагностики сифилиса отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, д.м.н., доцент

Л.Е. Мелехина — старший научный сотрудник научно-организационного отдела, группа эпидемиологии, ИППП и дерматозов ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва

Н.В. Китаева — ведущий научный сотрудник отделения сифилидологии ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, д.м.н.

И.Н. Лесная — заместитель директора по научно-образовательной работе, ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, к.м.н.

Анализ данных государственной статистической отчетности показал рост числа вновь зарегистрированных случаев заболевания нейросифилисом в Российской Федерации за период с 1999 по 2009 г. Установлены существенные различия в количестве выявляемых случаев заболевания нейросифилисом по различным федеральным округам. Отмечено, что одним из факторов роста заболеваемости нейросифилисом может являться низкое качество лабораторной диагностики. Путем анкетирования специализированных медицинских учреждений дерматовенерологического профиля Российской Федерации осуществлена оценка качества лабораторной диагностики нейросифилиса. Установлены существенные недостатки лабораторной диагностики нейросифилиса, заключающиеся в отсутствии ликвородиагностики в 17—33% учреждений и недостаточном использовании регламентированных методов исследования (РИФц, РМП, определения цитоза и белка в ликворе). В целях оптимизации диагностики нейросифилиса в Российской Федерации предлагается обеспечить всестороннее комплексное обследование больных с подозрением на нейросифилис с использованием регламентированных методов лабораторной и функциональной диагностики; включить в проект Стандарта оказания медицинской помощи больным нейросифилисом исследование ликвора высокочувствительным и специфичным методом РПГА, обладающим высокой диагностической эффективностью при выявлении нейросифилиса.

Ключевые слова: **нейросифилис, заболеваемость, лабораторная диагностика.**

According to the analysis of the state statistical reporting, the rate of new neurosyphilis cases was growing in the Russian Federation in 1999—2009. Substantial differences in the number of detected neurosyphilis cases by different federal districts were established. Low-quality laboratory diagnostics was proved to be one of the factors promoting the neurosyphilis incidence rate. The quality of the neurosyphilis laboratory diagnostics was studied by means of

questionnaires distributed among dedicated dermatovenerological medical institutions. Substantial shortcomings in the neurosyphilis laboratory diagnostics were established including absence of spinal fluid diagnostics in 17%—33% of the institutions and inadequate compliance with the regulatory study methods (immunofluorescence test with whole spinal fluid, microprecipitation test, cytosis and protein determination in the spinal fluid). For the purposes of optimizing the neurosyphilis diagnostics in the Russian Federation, we suggest to provide for all-round and complex examination of patients with suspected neurosyphilis based on the regulatory laboratory and functional diagnostics methods; it is also required to make the spinal fluid examination based on the passive hemagglutination test being highly sensitive and specific as well as having a high diagnostic efficacy for neurosyphilis a part of the standards aimed at rendering medical aid to neurosyphilis patients.

Key words: neurosyphilis, morbidity, laboratory diagnostics.

■ Несмотря на наблюдаемую в последнее десятилетие тенденцию к снижению заболеваемости сифилисом в Российской Федерации, заболеваемость нейросифилисом имеет тенденцию к росту. По мнению ряда авторов [1—3], на развитие поражения нервной системы при сифилисе в современных условиях может влиять широкое использование дюранных препаратов пенициллина, не обеспечивающих трепонемоцидной концентрации антибиотика в ликворе.

Одной из причин увеличения заболеваемости нейросифилисом может являться его несвоевременная и некачественная диагностика, которая влечет за собой назначение неадекватного лечения и может приводить к необратимым изменениям со стороны центральной и периферической нервной системы. Решающее значение в диагностике любой формы нейросифилиса играет исследование спинномозговой жидкости, результаты которого во многом зависят от применяемых методов исследования [4—9].

Целью настоящего исследования явился анализ заболеваемости и оценка качества лабораторной диагностики нейросифилиса в медицинских организациях дерматовенерологического профиля субъектов Российской Федерации.

Материал и методы

Заболеваемость нейросифилисом была изучена на основании данных государственной статистической отчетности за период с 1999 по 2009 г. Для оценки качества лабораторной диагностики нейросифилиса был осуществлен анкетный опрос руководителей медицинских организаций дерматовенерологического профиля; анкеты включали вопросы о методах, применяемых для лабораторного исследования ликвора с целью исключения нейросифилиса.

Результаты и обсуждение

Заболеваемость нейросифилисом в Российской Федерации. Анализ данных государственной статистической отчетности показал, что на фоне снижения заболеваемости сифилисом в целом по Российской

Федерации (в 2007 г. — 63,1 на 100 000 населения; в 2008 г. — 59,9; в 2009 г. — 53,3) отмечается увеличение числа зарегистрированных случаев нейросифилиса [10—14]. В 1999 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 144 случая нейросифилиса, в последующие годы отмечено увеличение числа больных сифилисом со специфическим поражением нервной системы, которое к 2009 г. достигло 872 (рис. 1). Резкий (более чем в 2 раза) подъем заболеваемости нейросифилисом в 2002 г. (471 случай) в сравнении с 2001 г. (179 случаев) мог быть отчасти связан с включением с 2002 г. раннего нейросифилиса в формы официальной статистической отчетности.

Кроме увеличения общего числа вновь зарегистрированных случаев нейросифилиса, с 2002 по 2009 г. отмечены изменения в структуре нейросифилиса в сторону преобладания его поздних форм. Так, в 2002 г. удельный вес поздних форм нейросифилиса составил 59,9%, в 2009 г. — 69,2% (рис. 2).

Наблюдаемое в настоящее время преобладание в структуре заболеваемости нейросифилисом позднего нейросифилиса может быть в известной степени обусловлено особенностями статистического учета различных клинических форм сифилитической инфекции. Действующая в настоящее время Международная классификация болезней десятого пересмотра (МКБ-Х) не подразумевает отдельного учета всех случаев раннего нейросифилиса (которые относят к коду А51.4 — другие формы вторичного сифилиса), не учитывает разделения асимптомного нейросифилиса на ранний и поздний (код А52.2), относя к позднему нейросифилису все случаи с клинически асимптомным течением заболевания. Данное обстоятельство может являться одной из возможных причин гипердиагностики и ошибочного статистического учета случаев позднего нейросифилиса. Вместе с тем наблюдаемый на протяжении 2002—2009 гг. рост показателей заболеваемости поздним нейросифилисом свидетельствует о существовании объективной закономерности и тенденции к увеличению случаев поздних форм нейросифилиса на территории Российской Федерации.

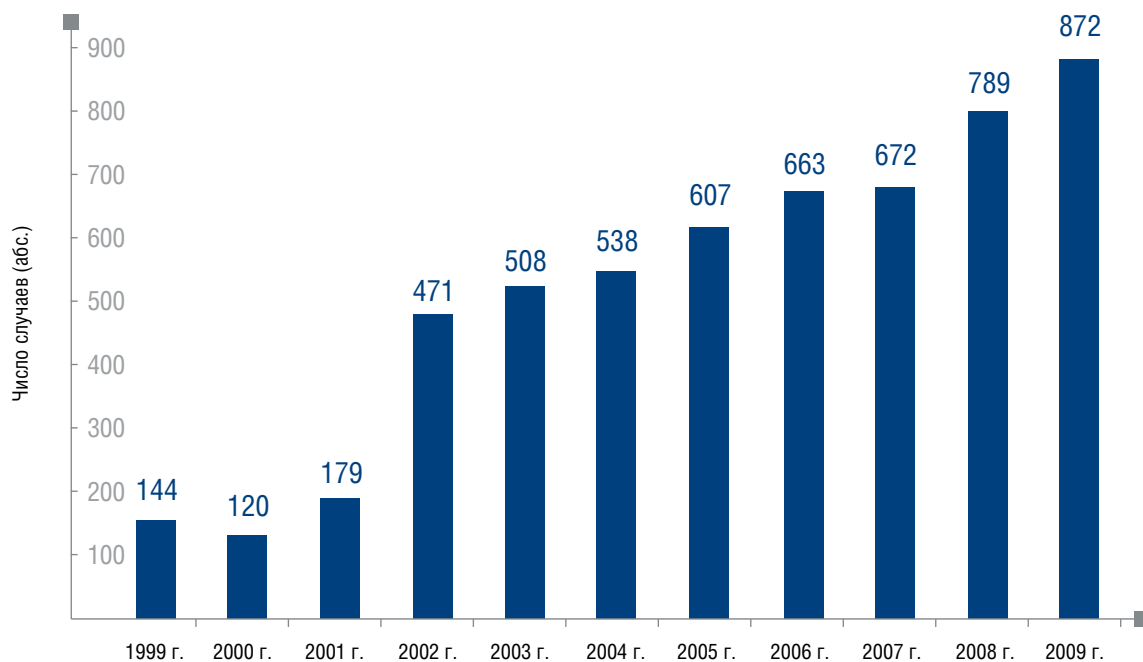


Рис. 1. Число зарегистрированных случаев нейросифилиса в целом по Российской Федерации (1999—2009 гг.)

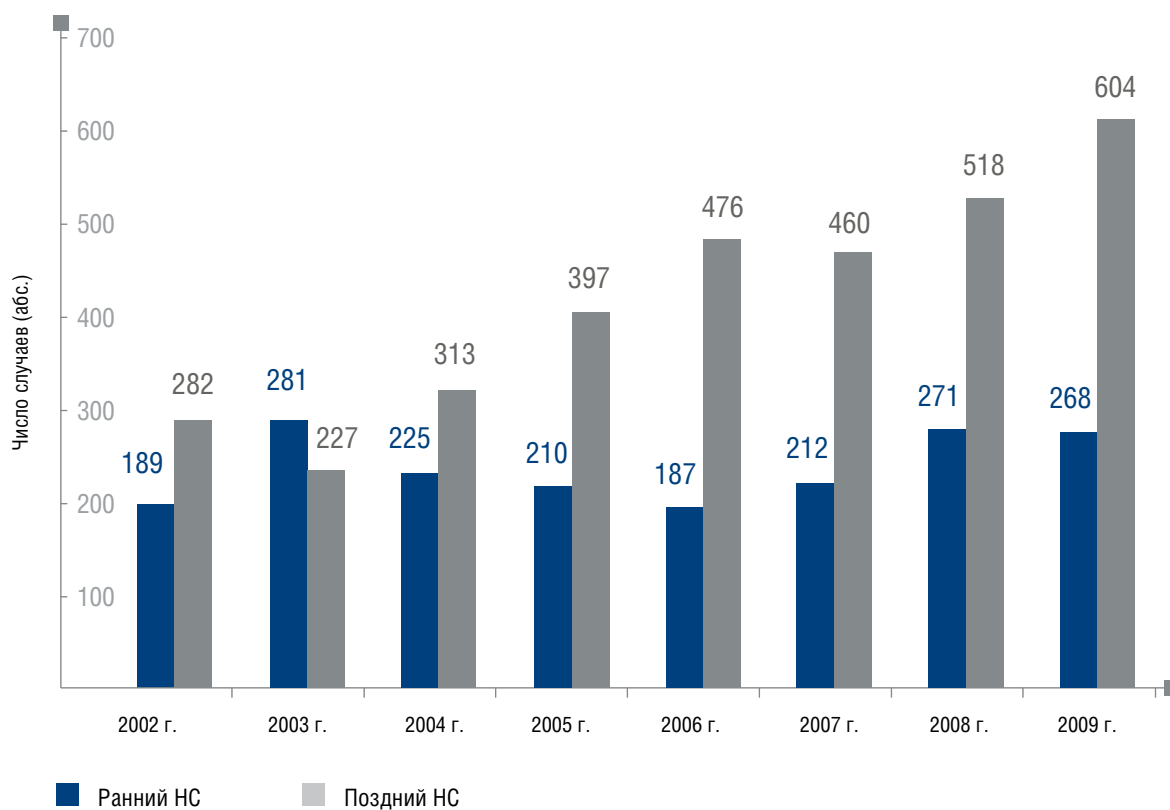


Рис. 2. Число зарегистрированных случаев раннего и позднего нейросифилиса (НС) в целом по Российской Федерации (2002—2009 гг.)

При анализе показателей заболеваемости нейросифилисом за 2009 г. выявлено существенное различие числа зарегистрированных случаев заболевания по отдельным федеральным округам Российской Федерации. Наибольшее число зарегистрированных поздних форм нейросифилиса в 2009 г. было отмечено в федеральных округах: Приволжском — ПрФО (116 случаев), Северо-Западном — СЗФО (109) и Центральном — ЦФО (96). В Южном (ЮФО) и Сибирском (СибФО) федеральных округах в 2009 г. было зарегистрировано соответственно 76 и 87 случаев позднего нейросифилиса. В Северо-Кавказском (СКФО), Уральском (УрФО) и Дальневосточном (ДВФО) федеральных округах показатели заболеваемости поздним нейросифилисом были значительно ниже и составили соответственно 30, 48 и 42 случая.

В отдельных федеральных округах были также выявлены различия в количестве случаев раннего нейросифилиса. В 2009 г. число ранних форм нейросифилиса было наибольшим в СЗФО (68 случаев), СибФО (66) и ЮФО (60). В ЦФО, ПрФО, УрФО и ДВФО регистрировали относительно небольшое число случаев раннего нейросифилиса (12, 38, 4 и 20 соответственно). В СКФО не было зарегистрировано ни одного случая раннего нейросифилиса (рис. 3).

Общепризнано, что поздние формы нейросифилиса формируются на основе скрытых форм сифилитической инфекции, имеющих длительную или неуточненную давность заболевания. Если с учетом статистических показателей рассматривать структуру рас-

пределения скрытых поздних и неуточненных форм сифилитической инфекции между федеральными округами Российской Федерации, то можно констатировать определенную закономерность преобладания в некоторых регионах позднего нейросифилиса. Так, в ЦФО, ЮФО и ПрФО в 2009 г. отмечались высокие показатели заболеваемости скрытым поздним и скрытым неуточненным сифилисом, что может в известной степени объяснить и высокий уровень заболеваемости поздним нейросифилисом в данных регионах России (рис. 4).

Состояние лабораторной диагностики нейросифилиса в Российской Федерации. Представленные данные официальной статистики могут не отражать в полной мере реальную картину заболеваемости нейросифилисом, что может быть обусловлено недостаточно полным и качественным обследованием пациентов.

Лабораторная диагностика нейросифилиса в России осуществляется в настоящее время в соответствии с действующими приказами Минздрава РФ Российской Федерации № 87 от 26.03.2001 г. «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса» и № 291 от 30.07.2001 г. «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем». В соответствии с перечисленными приказами к числу регламентированных методов исследования ликвора относят: цитологическое исследование с подсчетом количества клеток лимфоцитарного ряда (цитоз), определение количества белка, а также серологические тесты для выявления антител к *T. pallidum*,

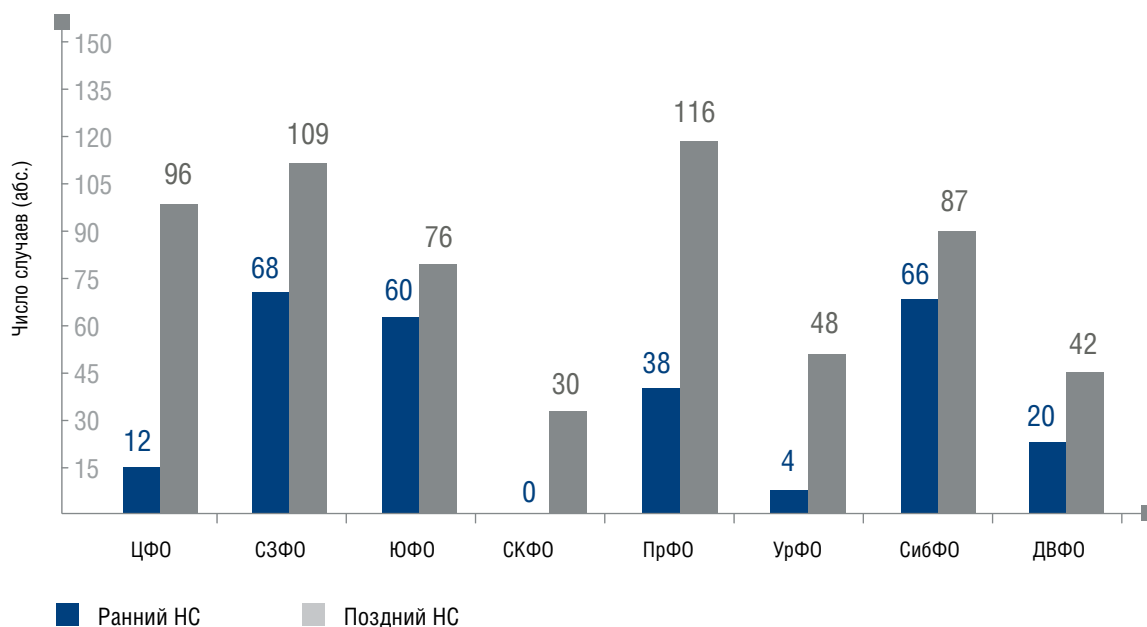


Рис. 3. Число зарегистрированных случаев раннего и позднего нейросифилиса (НС) по федеральным округам Российской Федерации (2009 г.)

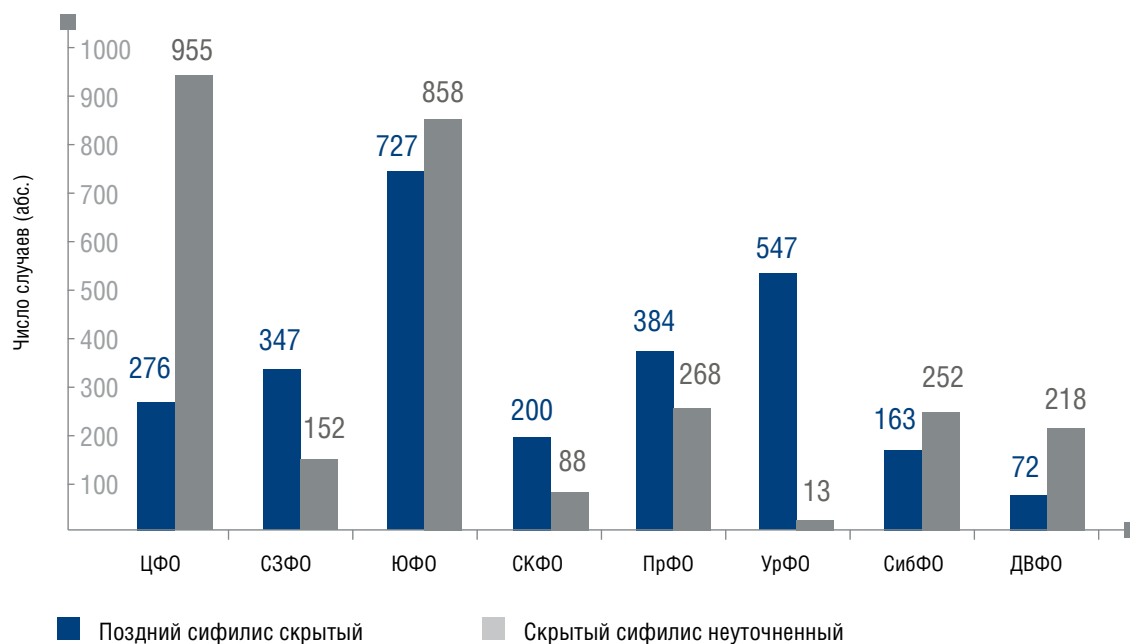


Рис. 4. Число зарегистрированных случаев позднего скрытого и скрытого неуточненного сифилиса по федеральным округам Российской Федерации (2009 г.)

в том числе: нетрепонемные тесты (НТТ) — реакцию связывания комплемента с кардиолипидным антигеном (РСКк) и реакцию микропреципитации (РМП); трепонемные тесты (ТТ) — реакцию связывания комплемента с трепонемным антигеном (РСКт), реакцию иммунофлюоресценции (РИФц), реакцию иммобилизации бледных трепонем (РИБТ) и иммуноферментный анализ (ИФА) [15, 16].

Плеоцитоз и повышение уровня белка в ликворе не являются специфичными для нейросифилиса, но имеют важное диагностическое значение как критерии развития воспалительных процессов оболочек и органических поражений вещества мозга. При этом определение в 1 мм^3 ликвора более 5 клеток лимфоцитарного ряда свидетельствует о наличии патологических изменений в нервной системе. Содержание белка в ликворе взрослого человека в норме составляет $0,16\text{—}0,45 \text{ г/л}$ [5, 17].

Основная роль в диагностике сифилитического поражения нервной системы принадлежит серологическим методам исследования. По данным литературы [1, 5, 7, 18], специфичность нетрепонемных тестов (РМП, РСКк VDRL, RPR) при диагностике нейросифилиса путем исследования ликвора близка к 100%, однако их чувствительность недостаточно высока, а частота ложноотрицательных результатов при различных формах нейросифилиса варьирует от 30 до 70%, что может приводить к несвоевременному выявлению случаев нейросифилиса. Трепонемные серологические реакции (РИФц, ИФА, РИБТ), напротив, обладают высокой чувствительностью (90—100%), но недостаточно специфичны для диагностики нейросифилиса

и могут быть положительными с ликвором при формах сифилиса, не сопровождающихся поражением нервной системы [2, 5, 7, 8, 19]. Учитывая вышеизложенное, можно констатировать, что в настоящее время ни один из регламентированных серологических тестов не может однозначно подтвердить или исключить наличие специфического поражения нервной системы у больных сифилисом. Все это свидетельствует о необходимости осуществления комплексного лабораторного исследования ликвора для своевременного установления диагноза нейросифилиса с использованием определения белка, форменных элементов и серологических тестов.

Оценка качества лабораторной диагностики нейросифилиса проводилась по результатам анкетного опроса руководителей серологических лабораторий 83 специализированных медицинских учреждений дерматовенерологического профиля Российской Федерации. Ответы были получены из 41 лаборатории, что составило 49,4% от общего числа опрошенных учреждений.

Изучение представленных данных показало, что регулярное исследование ликвора с целью диагностики нейросифилиса проводили только 84% лабораторий субъектов Российской Федерации, принявших участие в опросе. В 16% лабораторий диагноз нейросифилиса устанавливался только на основании клинических данных, без проведения исследования ликвора лабораторными методами.

Анализ особенностей распределения учреждений, осуществляющих и не осуществляющих диагностику нейросифилиса с применением лабораторных исследова-

дований, показал, что такая диагностика проводилась во всех (100%) специализированных медицинских учреждениях дерматовенерологического профиля ПрФО и УрФО.

В СибФО, ЮФО и ДВФО исследование ликвора с целью диагностики нейросифилиса осуществляли в 85, 83 и 78% лабораторий и не проводили соответственно в 15, 17 и 22% лабораторий; при этом низкий уровень регистрируемой заболеваемости нейросифилисом в таких федеральных округах с высоким уровнем общей заболеваемости сифилисом, как Сибирский и Дальневосточный, мог быть отчасти обусловлен именно существующими дефектами диагностики и «недовывявлением» случаев нейросифилиса.

В ЦФО и СЗФО исследование ликвора для диагностики нейросифилиса проводили в 67% лабораторий кожно-венерологических диспансерах; в 33% лабораторий такое исследование не проводилось (рис. 5). Данное обстоятельство, возможно, являлось причиной регистрации высокой заболеваемости поздними формами нейросифилиса в отмеченных федеральных округах.

Анализ ответов лабораторий медицинских организаций дерматовенерологического профиля о частоте использования регламентированных методов исследования ликвора показал, что в 29% медицинских

организаций применяли для диагностики нейросифилиса клинические и биохимические методы исследования — цитологическое исследование и определение концентрации белка в ликворе (рис. 6).

Большинство лабораторий (54%) указали на использование РСКк для исследования ликвора. РМП с кардиолипиновым антигеном в ее классическом варианте применяли 37% лабораторий, ее модификацию RPR — 2% лабораторий. Из трепонемоспецифических тестов в лабораториях с близкой частотой применяли РИФц (49% лабораторий), реакцию пассивной гемагглютинации — РПГА (41%), ИФА (42%); в небольшом количестве лабораторий осуществляли постановку РИБТ (5%). Исследования методом иммуноблоттинга для диагностики нейросифилиса в лабораториях не проводились (0%). Полученные данные позволили составить представление о том, какими методами владеют лаборатории, выполняющие исследования с целью диагностики нейросифилиса.

Для получения объективных сведений о частоте использования каждого из методов лабораторной диагностики нейросифилиса, имеющихся в арсенале лабораторий, была оценена относительная доля (процент) использования каждого вида лабораторных тестов среди общего числа исследований ликвора, применяемых для диагностики нейросифилиса. Анализ

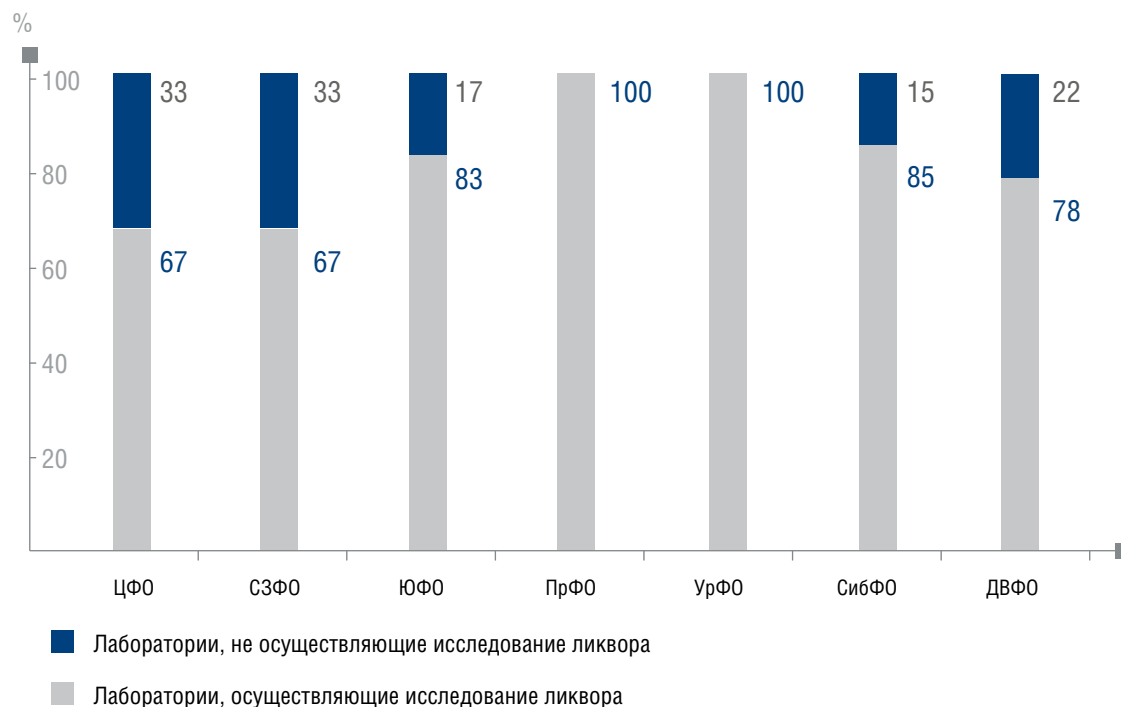


Рис. 5. Процент учреждений, осуществляющих и не осуществляющих диагностику нейросифилиса путем исследования ликвора в различных федеральных округах Российской Федерации

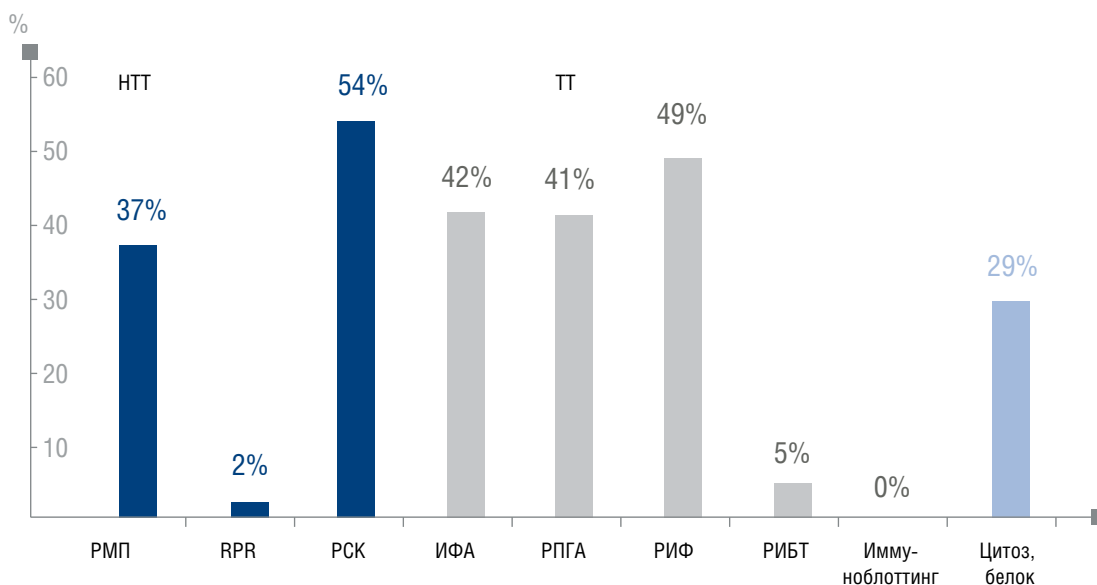


Рис. 6. Процент специализированных учреждений дерматовенерологического профиля Российской Федерации, применяющих тот или иной лабораторный метод исследования ликвора

был проведен на основании данных о количестве исследований для диагностики нейросифилиса, выполненных лабораториями в 2009 г. (рис. 7).

Анализ показал, что при лабораторном исследовании ликвора пациентов с подозрением на наличие нейросифилиса наиболее часто (44% лабораторий) применялся ИФА, что является в целом положительным моментом, так как ИФА — современный, высокочувствительный и специфичный метод диагностики сифилитической инфекции. Доля других трепонемоспецифических реакций, используемых для иссле-

дования ликвора, оказалась значительно меньше: РИФц — 18%, РПГА — 6% от общего числа применяемых методов диагностики.

Среди нетрепонемных методов исследования для диагностики нейросифилиса наиболее часто использовалась РМП (в 17% случаев); доля использования PCK составила всего 5%, RPR — 0,04% от общего числа проведенных исследований.

Доля клинических методов исследования (цитологическое исследование и определение концентрации белка) составила 6%; реакции Панди — 3%.

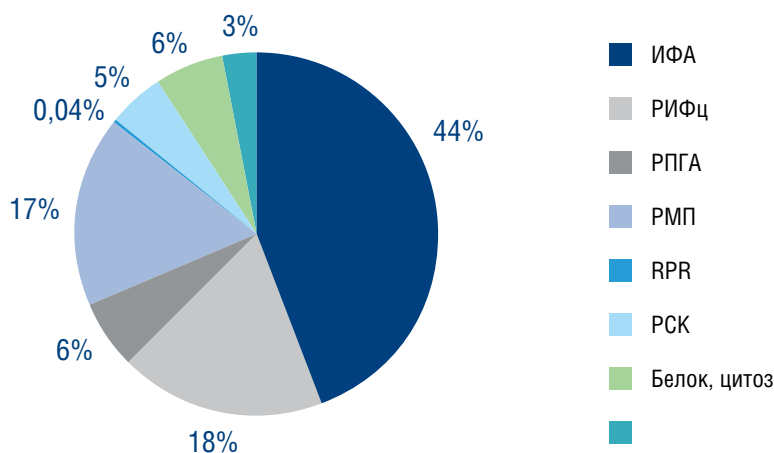


Рис. 7. Доля исследований, выполненных определенным диагностическим методом, в общей структуре проведенных исследований по выявлению нейросифилиса

Заключение

Таким образом, данные государственной статистической отчетности за период 1999—2009 гг. свидетельствуют о постоянном увеличении числа вновь регистрируемых случаев заболевания нейросифилисом в Российской Федерации. Установлены существенные различия в количестве выявляемых случаев заболевания нейросифилисом по различным федеральным округам. В ряде федеральных округов (ЦФО, ЮФО, ПрФО) высокая заболеваемость нейросифилисом ассоциируется с высоким уровнем заболеваемости скрытыми формами сифилиса (поздним сифилисом скрытым и скрытым сифилисом неутонченным), которые, возможно, являются основой для развития поражения нервной системы у больных сифилисом.

Анализ предоставленных из дерматовенерологических учреждений сведений с позиций применения комплексного исследования ликвора методами микроскопии, биохимии и иммунологии показал как положительные, так и отрицательные стороны лабораторной диагностики.

К числу положительных моментов следует отнести:

- достаточно высокий процент (44%) использования в общей структуре применяемых методов исследования лиц с подозрением на нейросифилис ИФА — современного трепонемоспецифического теста, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью;
- низкий процент (5%) в спектре применяемых методов диагностики реакции Вассермана — морально устаревшего метода серологической диагностики сифилиса.

Вместе с тем в лабораторной диагностике нейросифилиса, осуществляемой в медицинских организациях дерматовенерологического профиля Российской Федерации, имеется ряд существенных недостатков.

Ряд лабораторий (16%) вообще не осуществляют диагностику нейросифилиса лабораторными методами; в отдельных федеральных округах Российской Федерации (ЦФО, СЗФО, ЮФО) диагностика нейросифилиса не проводится в 17—33% лабораторий, что может в известной степени объяснить высокий уровень заболеваемости поздними формами нейросифилиса на данных территориях. В диагностике нейросифилиса недостаточно часто используются такие регламентированные серологические методы исследования, как РИФц и РМП, а также общие клинические и биохимические методы исследования (определение цитоза и содержания общего белка), доля которых в общей структуре лабораторных методов исследования ликвора составляет соответственно 18, 17 и 6%. Такой подход к диагностике нейросифилиса приводит к значительному снижению эффективности практической работы врачей дерматовенерологов, влияет на правильное и своевременное установление диагноза нейросифилиса, назначение адекватной терапии и контроль эффективности проведенного лечения больных нейросифилисом.

В целях оптимизации диагностики нейросифилиса, осуществляемой в специализированных медицинских организациях дерматовенерологического профиля Российской Федерации, представляется необходимым:

- обеспечить всестороннее комплексное обследование больных с подозрением на нейросифилис с использованием регламентированных методов лабораторной и функциональной диагностики;
- включить в проект Стандарта оказания медицинской помощи больным нейросифилисом исследование ликвора высокочувствительным и специфичным методом РПГА, обладающим высокой диагностической эффективностью при выявлении данной формы заболевания [19]. ■

Литература

1. Марра К. Нейросифилис. ИППП 2004; 4: 7—11.
2. Самцов А.В. (ред.) Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2006.
3. Лосева О.К., Тактамышева Э.Ш. Современный нейросифилис: клиника, диагностика, лечение. Русский медицинский журнал 1998; 6 (15): 21—23.
4. Милич М.В. Сифилис нервной системы. М.: Медицина; 1968.
5. Красносельских Т.В. Нейросифилис. В кн.: Соколовский Е.В. (ред.) Суставной синдром в практике дерматовенеролога. Нейросифилис. СПб: Сотис; 2001: 72—270.
6. Прохоренков В.И., Гринштейн А.Б., Родиков М.В. К проблеме диагностики нейросифилиса. Вестн дерматол венерол 1998; 1: 35—38.
7. Яковлев Н.А., Дубенский В.В. (ред.). Нейросифилис (клиника, диагностика, лечение): Учебное пособие. Тверь; 2004.
8. Люгер А.Ф., Шмидт Б.Л., Каулих М. Значение лабораторных данных для диагностики нейросифилиса. ИППП 2000; 5: 4—13.
9. Timmermans M., Carr J. Neurosyphilis in the modern era. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004, 75(12): 1727—1730.
10. Какорина Е.П., Кубанова А.А., Гречко А.В. и др. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость на 2002—2003 гг. (статистические материалы). М.: ДЭК-ПРЕСС; 2005.
11. Хальфин Р.А., Кубанова А.А., Михайлова Ю.В. и др. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2004—2005 гг. (статистические материалы). Москва: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации; 2006.
12. Хальфин Р.А., Кубанова А.А., Михайлова Ю.В. и др. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2005—2006 гг. (статистические материалы). М.: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации; 2007.

13. Кривонос О.В., Михайлова Л.А, Михайлова Ю.В. и др. Заболеваемость, ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений в 2008 г. (статистические материалы). Москва: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации; Департамент развития медицинской помощи и организации здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации; ФГУ «ЦНИИОИЗ» Росздрова; 2009.
14. Скворцова В.И., Стародубов В.И., Кубанова А.А. Заболеваемость, ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений (2008—2009 гг.) (статистические материалы). Москва: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации; ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения»; ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Росмедтехнологий»; 2010.
15. Приказ Минздрава РФ № 87 от 26.03.2001 г. «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса». Приложение №1 «Постановка отборочных и диагностических тестов на сифилис».
16. Приказ Минздрава РФ № 291 от 30.07.2001 г. «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем». Приложение № 4. «Тактика взаимодействия врачей дерматовенерологов, неврологов и других специалистов по диагностике и лечению больных ранним нейросифилисом».
17. Фридман А.П. Основы ликворологии. 5-е изд. Л.: Медицина, 1971.
18. Marra C.M., Maxwell C.L., Smith S.L. et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J of Infectious Diseases* 2002, 189(3): 369—376.
19. Фриго Н.В., Ротанов С.В., Китаева Н.В. и др. Диагностическая информативность реакции пассивной гемагглютинации с ликвором при нейросифилисе. *Вестн. дерматол. венерол.*, 2008; 1: 23—28.