

Современные иммунологические методы исследования цереброспинальной жидкости у больных нейросифилисом

Н.В. Фриго, Г.Л. Катунин, С.В. Ротанов, О.С. Левин

Up-to-date immunology methods for examination of the cerebrospinal fluid in patients suffering from neurosyphilis

N.V. FRIGO, G.L. KATUNIN, S.V. ROTANOV, O.S. LEVIN

об авторах:

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

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

С.В. Ротанов — д.м.н., доцент, в.н.с. отделения лабораторной диагностики сифилиса ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

О.С. Левин — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития, Москва

Проведено сравнительное изучение диагностической значимости (чувствительности, специфичности, эффективности, предсказательной ценности положительных и отрицательных результатов) иммунологических методов исследования (РМП, RPR, РСК, РИФц, ИФА, РПГА, РИБТ, иммуноблоттинг) цереброспинальной жидкости 37 больных нейросифилисом и 31 пациента с сифилисом в анамнезе, но без клинико-лабораторных данных, свидетельствующих о сифилитическом поражении нервной системы. Отмечены наиболее высокие показатели диагностической эффективности при выявлении нейросифилиса методами РМП (80,9%), РПГА (98,5%) и ИБ (97,0%), что позволило рекомендовать включение этих методов в стандарты диагностики нейросифилиса на территории Российской Федерации. Установлено, что вне зависимости от наличия клинических проявлений и давности заражения сифилитической инфекцией в реакции ИБ наиболее часто обнаруживаются антитела к антигенам бледной трепонемы Tr17 и Tr47. Установлены приоритеты применения отдельных методов исследования при диагностике асимптомного, раннего и позднего менинговаскулярного нейросифилиса. Разработан диагностический алгоритм выявления нейросифилиса, основанный на последовательном применении методов ИФА/ИБ, РМП и РПГА.

Ключевые слова: нейросифилис, цереброспинальная жидкость, иммунологическое исследование, алгоритм диагностики, реакция микропреципитации, реакция пассивной гемагглютинации, иммуноблоттинг.

The authors conducted a comparative study of the diagnostic value (sensitivity, specificity, efficiency and predictive value of positive and negative results) of immunology methods (microprecipitation test, RPR, complement-fixation test, immunofluorescence test with whole spinal fluid, ELISA, passive hemagglutination test, Treponema pallidum immobilization test, immunoblotting) for studying the cerebrospinal fluid in 37 neurosyphilitic patients and 31 patients with syphilis in the anamnesis but without any clinical and laboratory data confirming the syphilitic affection of the nervous system. The highest diagnostic efficiency indices for neurosyphilis were noted for such methods as microprecipitation test (80.9%), passive hemagglutination test (98.5%) and immunoblotting (97.0%), which enables the authors to recommend the methods as standard neurosyphilis diagnostics methods in the territory of the Russian Federation. It was revealed that antibodies for pale treponema antigens Tr17 and Tr47 were detected in the course of immunoblotting most often regardless of any clinical manifestations and duration of the syphilitic infection. The authors set the priorities for individual examination methods when diagnosing asymptomatic, early and late meningovascular neurosyphilis. They also developed a diagnostic algorithm for detecting neurosyphilis based on the sequential application of ELISA/immunoblotting, microprecipitation test and passive hemagglutination test.

Key words: neurosyphilis, cerebrospinal fluid, immunology study, diagnostic algorithm, microprecipitation test, passive hemagglutination test, immunoblotting.

■ В настоящее время при диагностике сифилиса применяют спектр иммунологических тестов, направленных на выявление противотрепонемных антител, однако некоторые из этих тестов — реакция иммунопреципитации (РМП), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), иммуноблоттинг (ИБ) — до настоящего времени не использовались для исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и не были включены в стандарты диагностики нейросифилиса на территории Российской Федерации.

За рубежом стандартным нетрепонемным тестом для исследования ЦСЖ у больных сифилисом является VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) [1, 2]. Показана возможность использования для диагностики нейросифилиса теста быстрых плазменных реагинов — RPR (РПР) [3]. Специфичность VDRL и RPR, по данным зарубежных исследователей [4—7], составляет 99—99,3%, чувствительность 71—75%.

В России для исследования ЦСЖ при диагностике нейросифилиса продолжительное время использовался нетрепонемный тест — реакция связывания комплемента (РСК). По данным разных авторов, положительные результаты РСК с образцами ЦСЖ при ранних формах нейросифилиса варьировали от 60 до 100%, а при поздних формах — от 15 до 50% [8—13].

В связи с невысокой чувствительностью нетрепонемных тестов при диагностике нейросифилиса широко используются различные трепонемные тесты. За рубежом для исследования ЦСЖ используют реакцию иммунофлюоресценции с абсорбцией (РИФАбс) [2], в России для специфической диагностики сифилиса применяется РИФ с цельным ликвором (РИФц) [14]. Чувствительность РИФ при исследовании ЦСЖ больных нейросифилисом, по данным некоторых авторов, варьирует от 82 до 94%; в целом значение данной реакции при диагностике нейросифилиса оценивается достаточно высоко, в частности, для определения специфических иммуноглобулинов класса G [15—19].

Еще одним трепонемным тестом, применяемым за рубежом для исследования ЦСЖ с целью диагностики как ранних, так и поздних форм нейросифилиса, является реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) [1, 18, 20—23]. В России в настоящее время отсутствует нормативный документ, регламентирующий применение РПГА для исследования ЦСЖ у больных нейросифилисом. Между тем проведенные исследования установили возможность использования РПГА при диагностике нейросифилиса и показали ее высокую диагностическую эффективность [24—26].

О возможности применения иммуноферментного анализа (ИФА) для диагностики нейросифилиса сообщали многие авторы [27—30]. По их мнению, диагностическая эффективность ИФА при исследовании ЦСЖ варьирует от 92 до 100% в зависимости от формы нейросифилиса. В соответствии с дей-

ствующим в Российской Федерации приказом № 87 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса» от 2001 г. [14] ИФА может быть использован для исследования ЦСЖ с целью диагностики нейросифилиса.

В России при диагностике нейросифилиса в соответствии с нормативными документами [14] используется реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ). По данным некоторых авторов [11, 31], положительные результаты РИБТ с цереброспинальной жидкостью с большой вероятностью свидетельствуют о сифилитическом поражении центральной нервной системы, но отрицательные результаты не исключают наличие нейросифилиса, что объясняется низкой концентрацией иммобилизинов в ЦСЖ. В последние годы применение РИБТ ограничивается из-за необходимости содержания вивария, сложности проведения реакции и учета результатов. За рубежом РИБТ используется только в научно-исследовательских целях [32].

Одним из современных методов исследования, направленных на одновременное дифференцированное определение антител к нескольким антигенам бледной трепонемы, является метод ИБ. Количество публикаций, посвященных исследованию ЦСЖ методом ИБ, ограничено. Отмечен положительный результат исследования ЦСЖ методом ИБ у детей с симптомами врожденного сифилиса [33], больных менигоvasкулярным нейросифилисом [34], больных поздним скрытым сифилисом [35]. По мнению авторов [35], метод ИБ может быть полезен для выявления асимптомного нейросифилиса. В настоящее время как в России, так и за рубежом исследование ЦСЖ методом ИБ с целью диагностики нейросифилиса не регламентировано нормативными документами, что определяет необходимость проведения исследований по оценке диагностической эффективности данного метода у больных нейросифилисом.

Целью настоящего исследования явилась разработка рекомендаций по применению иммунологических методов исследования ЦСЖ для диагностики нейросифилиса путем сравнительного изучения диагностической эффективности регламентированных (РСК, РИФц, ИФА, РИБТ) и нерегламентированных (РМП, РПР, РПГА, ИБ) тестов.

Материал и методы

В исследование включены пациенты, прошедшие обследование в отделении сифилидологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в период с 2007 по 2011 г. В ходе выполнения настоящей работы исследовали образцы сыворотки крови и ЦСЖ у 37 больных нейросифилисом (основная группа) и 31 пациента без нейросифилиса (контрольная группа), в том числе у 22 — со стойким сохранением позитивности нетрепонемных сероло-

гических тестов с сывороткой крови после специфического лечения различных форм сифилиса без данных, говорящих о сифилитическом поражении нервной системы, и 9 больных со впервые установленным сифилисом без данных о сифилитическом поражении нервной системы.

Диагноз нейросифилиса устанавливался на основании анамнестических и клинических данных, результатов лабораторного исследования сыворотки крови и ЦСЖ пациентов. Регистрация вновь выявленных случаев нейросифилиса проводилась в соответствии с Международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра (МКБ-Х) и с клинической классификацией, применяемой в дерматовенерологии, основанной на учете длительности заболевания и локализации поражения нервной системы [11, 36].

Клиническое обследование больных включало изучение анамнеза жизни и заболевания, объективный осмотр. Больные были консультированы неврологом, по показаниям психиатром, офтальмологом и другими специалистами. При необходимости им проводилось дополнительное инструментальное обследование: магнитно-резонансная или компьютерная томография головного и спинного мозга.

Для подтверждения сифилитического поражения нервной системы пациентам проводилась люмбальная пункция в стационарных условиях неврологического отделения ГКБ № 54 Департамента здравоохранения г. Москвы. Полученные образцы ЦСЖ исследовали в ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России общеклиническими (цитологическое исследование и определение уровня белка) и иммунологическими методами. Иммунологические методы и использованные при их постановке наборы реагентов представлены ниже.

Методы исследования сыворотки крови:

1. РМП («Сифилис-АгКЛ-РМП» производства ЗАО «ЭКОлаб», Россия).
2. РГР (фирма «Human GmbH», Германия).
3. РПГА («Люис РПГА тест» производства ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия).
4. ИФА («РекомбиБест антипаллидум — суммарные антитела» производства ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Методы исследования ЦСЖ:

1. РМП («Сифилис-АгКЛ-РМП» производства ЗАО «ЭКОлаб», Россия).
2. РГР (фирма «Human GmbH», Германия).
3. РПГА («Люис РПГА тест» производства ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия).
4. ИФА («РекомбиБест антипаллидум — суммарные антитела» производства ЗАО «Вектор-Бест», Россия).
5. РСК (реагенты: «Антиген трепонемный ультразвуоченный для РСК», «Сифилис-АгКЛ-РСК», «Ком-

племент сухой», «Сыворотка диагностическая гемолитическая кроличья жидкая для РСК» производства ЗАО «ЭКОлаб», Россия).

6. РИФц («ЛюмиБест антипаллидум» — ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

7. РИБТ (классический микроанаэрозотатный метод (приказ Минздрава РФ № 87 от 21.03.2001 г.).

8. Иммуноблоттинг («INNO-LIATM Syphilis Score», фирма «Innogenetics NV», Бельгия, с рекомбинатными белками *T. pallidum* — TrN47, TrN17, TrN15 и синтетическим пептидом TrpA).

Оценку диагностической эффективности методов иммунологического исследования для установления диагноза нейросифилиса проводили путем исследования ЦСЖ пациентов и расчета показателей диагностической эффективности в группах больных с установленным диагнозом нейросифилиса (НС) и лиц без клинико-лабораторных признаков нейросифилиса (БНС): в соответствии с методическими рекомендациями [37] были рассчитаны показатели диагностической чувствительности (ДЧ), специфичности (ДС), эффективности (ДЭ), предсказательной ценности положительных (ПЦ+) и отрицательных (ПЦ-) результатов. Вычисление показателей проводилось по следующим формулам:

$$ДЧ = \frac{ИП}{\text{Общее число больных}} \cdot 100,$$

где: ИП — истинно положительные результаты у пациентов с НС;

$$ДС = \frac{ИО}{\text{Общее число лиц БНС}} \cdot 100,$$

где: ИО — истинно отрицательные результаты у пациентов БНС;

$$ДЭ = \frac{(+НС)+(-БНС)}{\text{Общее число пациентов обеих групп}} \cdot 100,$$

где: +НС — число положительных значений тестов в группе НС,

-БНС — число отрицательных значений тестов в группе БНС;

$$ПЦ+ = \frac{+НС}{(+НС)+(+БНС)} \cdot 100,$$

где: +НС — число позитивных значений у больных НС;

+БНС — число позитивных значений среди лиц БНС;

$$\text{ПЦ} = \frac{-\text{БНС}}{(-\text{БНС}) + (-\text{НС})} \cdot 100,$$

где: -БНС — число отрицательных значений среди лиц БНС;

-НС — число отрицательных значений среди больных НС.

Статистический анализ результатов исследования проводился путем определения средней величины, ошибки средней величины и среднего квадратического отклонения по Е.В. Монцевичюте-Эрингене [38]. Различия считали статистически значимыми при значении уровня достоверности ниже 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

Характеристика групп пациентов. Группу больных нейросифилисом ($n = 37$) составили лица в возрасте от 26 до 58 лет, из них 27 мужчин и 10 женщин. В 17 (46%) случаях нейросифилис был диагностирован у лиц со впервые установленным диагнозом сифилиса, в том числе у 1 (2,7%) пациента с вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек, 1 (2,7%) — со скрытым ранним, 8 (21,6%) — поздним и 7 (19%) — с неуточненным как ранний или поздний. В 20 (54%) случаях нейросифилис был диагностирован у больных, получивших специфическое лечение по поводу различных форм сифилиса и имевших стойкое сохранение позитивности нетрепонемных серологических тестов (РМП/РПП) в сыворотке крови.

В соответствии с МКБ-Х среди всех больных нейросифилисом было установлено: раннее поражение нервной системы — код А51.4 (другие формы вторичного сифилиса — у 8 больных); позднее поражение нервной системы — код А52.1 (нейросифилис с симптомами — у 11 больных); асимптомный нейросифилис — код А52.2 — у 18 больных.

Согласно клинической классификации, принятой в дерматовенерологии, к ранним формам нейросифилиса условно относят случаи специфического поражения нервной системы, развивающиеся в течение 5 лет от момента заражения, а к поздним формам нейросифилиса относят случаи, когда поражение нервной системы развивается спустя 5 лет и более с момента заражения [11, 36]. В соответствии с клинической классификацией у пациентов были установлены следующие формы нейросифилиса: асимптомный — у 18 (48,7%) больных, ранний менинговаскулярный — у 8 (21,6%) больных, поздний менинговаскулярный — у 10 (27%) больных, прогрессивный паралич — у 1 (2,7%) больного.

Из 22 пациентов контрольной группы со стойким сохранением положительных результатов иммунологических реакций после специфического лечения по поводу сифилиса стойкое сохранение позитивности

нетрепонемных тестов (РМП/РПП) наблюдалось у 8 пациентов в течение 2 лет после специфического лечения раннего сифилиса скрытого, у 14 пациентов — от 2 до 10 лет после специфического лечения скрытого сифилиса, неуточненного как ранний или поздний. Среди 9 пациентов контрольной группы со впервые установленным диагнозом сифилиса у 3 больных был диагностирован поздний сифилис скрытый, у 6 — скрытый сифилис, неуточненный как ранний или поздний. Отсутствие клинических симптомов нейросифилиса и результаты исследования ЦСЖ позволило исключить сифилитическое поражение нервной системы у пациентов контрольной группы.

Ни один из больных нейросифилисом и пациентов контрольной группы не был ВИЧ-инфицирован.

Результаты исследования сывороток крови пациентов

При исследовании сывороток крови больных нейросифилисом были получены позитивные результаты как нетрепонемных, так и трепонемных тестов. Резко положительные (4+) результаты РМП/РПП были установлены у 35 больных, слабopоложительные (2+) результаты РМП наблюдались у 2 больных: у одного больного асимптомным нейросифилисом и одного больного поздним церебральным менинговаскулярным нейросифилисом. Величина титра сывороток крови с резко положительными результатами нетрепонемных тестов (РМП/РПП) у больных асимптомным и менинговаскулярным нейросифилисом варьировала от 1 : 2 до 1 : 1024 (табл. 1).

Сравнительный анализ средней величины титров антител, определявшихся в нетрепонемных тестах (РМП/РПП) в сыворотке крови пациентов, показал наличие различий в величине титров антител в сыворотке крови больных асимптомным ранним и поздним менинговаскулярным нейросифилисом, однако выявленные различия оказались статистически недостоверными, что не позволило рекомендовать данный показатель в дифференциальной диагностике описанных клинических форм нейросифилиса.

При исследовании сывороток крови пациентов контрольной группы у всех пациентов были получены положительные результаты как нетрепонемных, так и трепонемных тестов. Титр сывороток крови с резко положительными результатами в нетрепонемных тестах варьировал от 1 : 2 до 1 : 16.

Результаты изучения ЦСЖ пациентов

Исследование ЦСЖ больных нейросифилисом с использованием общеклинических методов выявило увеличенное количество лимфоцитов только у больных менинговаскулярным нейросифилисом — 10 (27%), в том числе у 7 больных ранним менинговаскулярным нейросифилисом и у 3 больных поздним менинговаскулярным нейросифилисом.

Уровень белка в ЦСЖ был повышен только у 1 (2,7%) больного прогрессирующим параличом.

ТАБЛИЦА 1

Титры антител, выявляемых в сыворотке крови больных нейросифилисом нетрепонемными методами (РМП/РПР)

Форма нейросифилиса	Число больных	Титр РМП/РПР								Средняя величина титра (M ± m)
		1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:1024	
Асимптомный	17	2	1	7	4	2	1	—	—	18 ± 3,8
Ранний менингovasкулярный	8	—	1	2	1	—	4	—	—	36 ± 13,0
Поздний менингovasкулярный	—	1	—	3	—	2	2	1	—	162 ± 93,4
<i>p</i>										> 0,05

Примечание. «—» — данный титр не определялся; *p* — достоверность различий в величине титров у больных асимптомным, ранним и поздним менингovasкулярным сифилисом.

При исследовании образцов ликвора, полученных от больных контрольной группы, патологических изменений в ликворе, устанавливаемых с помощью общеклинических методов исследования, выявлено не было.

При исследовании образцов ЦСЖ у пациентов контрольной группы нетрепонемными тестами у 2 (6,4%) был получен слабоположительный (2+) результат РСКк, у остальных — отрицательные результаты нетрепонемных тестов. При исследовании ЦСЖ у этих пациентов трепонемными тестами были получены следующие результаты: РСКт слабоположительная (2+) — у 3 (9,6%), РИФц слабоположительная (2+) — у 2 (6,4%), сомнительная (1+) — у 1 (3,2%), ИФА положительный — у 8 (25,7%), РИБТ сомнительная — у 6 (19,3%), РПГА слабоположительная (2+) — у 1 (3,2%); неопределенный результат ИБ — у 2 (6,4%) пациентов.

Отсутствие клинической симптоматики нейросифилиса, а также слабоположительные и/или discordантные результаты иммунологических реакций

в ЦСЖ пациентов контрольной группы позволили подтвердить отсутствие у них нейросифилиса.

Расчет показателей диагностической чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительных и отрицательных результатов и собственно показателя диагностической эффективности иммунологических тестов в общей группе больных нейросифилисом позволил отметить роль каждого из них в диагностике нейросифилиса (табл. 2).

Исследование ЦСЖ больных нейросифилисом нетрепонемными тестами (РПР, РМП, РСКк) выявило положительные результаты у большинства больных — у 24 человек (64,8%). При этом наиболее высокий показатель диагностической чувствительности нетрепонемных тестов был отмечен в РМП — 64,8%, аналогичный показатель в РСКк составил 62,1%, в РПР — 51,3%. Более высокие показатели диагностической чувствительности были отмечены в трепонемных тестах: максимальные показатели — 100% — в РПГА, ИБ и ИФА; 97,3% — в РИФц; 91,8% — в РИБТ, 62,1% — в РСКт.

ТАБЛИЦА 2

Показатели эффективности иммунологических тестов при исследовании ЦСЖ в общей группе больных нейросифилисом, в %

Показатель	Нетрепонемные тесты					Трепонемные тесты			
	РСКк	РПР	РМП	РСКт	РИФц	ИФА	РИБТ	РПГА	ИБ
ДЧ	62,1	51,3	64,8	62,1	97,3	100	91,8	100	100
ДС	93,5	100	100	90,3	90,3	62,1	80,6	96,7	93,5
ДЭ	76,4	73,5	80,9	75,0	94,1	88,2	86,7	98,5	97,0
ПЦ+	92,0	100	100	88,4	92,3	82,2	85,0	97,3	94,8
ПЦ-	67,4	63,2	70,4	66,6	100	100	100	100	100

Примечание. Здесь и в табл. 3 зеленым цветом большей или меньшей интенсивности обозначены ячейки с высокими или относительно высокими (в сравнении с результатами однотипных методов исследования) значениями; красным цветом обозначены ячейки с низкими значениями; белым цветом — ячейки со значениями, занимающими промежуточное положение.

При изучении ЦСЖ больных нейросифилисом методом ИБ антитела к рекомбинантному антигену Tr17 выявлялись у всех пациентов (100%), к антигену Tr47 — у 86,1%, к антигенам Tr15 и TrpA — у 69,4% пациентов.

Анализ диагностической специфичности нетрепонемных тестов показал, что наиболее специфичными тестами при установлении диагноза нейросифилиса были РМП и РПР (специфичность 100%), для РСКк данный показатель составил 93,5%. Анализ диагностической специфичности трепонемных тестов показал, что наиболее высокой она была при использовании РПГА (96,7%) и ИБ (93,5%), несколько ниже — при применении РИФц, РСКт (по 90,3%) и РИБТ (80,6%). Самый низкий показатель диагностической специфичности (62,1%) был отмечен в ИФА (тест-система «РекомбиБест антипаллидум — суммарные антитела», производства ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Суммарный показатель диагностической эффективности нетрепонемных тестов при исследовании ЦСЖ был максимальным для РМП (80,9%) и существенно более низким — для РСКк и РПР (76,4 и 73,5% соответственно). Максимальная диагностическая эффективность со стороны трепонемных тестов отмечена в РПГА и ИБ (98,5 и 97% соответственно); в РИФц, ИФА и РИТ данный показатель составил соответственно 94,1, 88,2 и 86,7% и был самым низким в РСКт (75%).

Показатель предсказательной ценности положительных результатов был наиболее высоким: со стороны нетрепонемных тестов — в РМП и РПР — 100% (в РСКк — 92%), со стороны трепонемных тестов: в РПГА (97,3%), далее по степени убывания — в ИБ (94,8%), РИФц (92,3%) и существенно ниже — в РСКт (88,4%), РИБТ (85,0%) и ИФА (82,2%).

Показатель предсказательной ценности отрицательных результатов был наиболее высоким: со стороны нетрепонемных тестов — в РМП (70,4%); в РПР и РСКк он составил соответственно 67,4 и 63,2%; со стороны трепонемных тестов наиболее высоким данный показатель был в РПГА, ИБ, ИФА и РИФц (по 100%) и наиболее низким — в РСКт (66,6%).

У единственного больного паренхиматозным нейросифилисом положительные результаты были получены во всех (100%) нетрепонемных и трепонемных тестах, а в методе ИБ антитела были выявлены ко всем антигенам *T. pallidum*.

В таблице 3 представлены результаты сравнительного исследования ЦСЖ больных нейросифилисом в нетрепонемных и трепонемных иммунологических реакциях в зависимости от клинической формы нейросифилиса.

В результате исследования ЦСЖ больных асимптомным нейросифилисом с помощью иммунологических реакций было установлено, что нетрепонемные тесты, несмотря на высокую специфичность (по 100%

для РПР и РМП), все же не слишком пригодны для выявления асимптомного нейросифилиса ввиду низкой чувствительности (33,3—44,4%), низкой предсказательной ценности отрицательного результата (72,0—75,6%) и низкой общей диагностической эффективности (73,4—77,5%). Наиболее адекватными тестами для выявления асимптомного нейросифилиса согласно результатам исследования являются трепонемные тесты: РПГА и ИБ, которые обладают высокой (100%) чувствительностью при выявлении больных асимптомным нейросифилисом, достаточно высокой специфичностью (96,7% для РПГА и 93,5% для ИБ) и диагностической эффективностью (97,9% для РПГА и 95,9% для ИБ), высокими (100%) значениями предсказательной ценности отрицательных (в особенности) и положительных (94,7—90%) результатов.

Для выявления больных ранним менинговаскулярным сифилисом (см. табл. 3) можно использовать как нетрепонемные, так и трепонемные тесты; при этом как те, так и другие тесты являются высокочувствительными (100% чувствительности) и высокоспецифичными (РМП, РПР — по 100%, РПГА — 96,7%, ИБ — 93,5%) и обладают 100% предсказательной ценностью отрицательных результатов при выявлении данной формы нейросифилиса. Диагностическая эффективность является особенно высокой для РМП, РПР (по 100%), РПГА (97,4%) и ИБ (94,8%); предсказательная ценность положительных результатов является особенно высокой со стороны нетрепонемных тестов РМП и РПР (по 100%).

При выявлении больных поздним менинговаскулярным сифилисом наилучший результат при установлении диагноза нейросифилиса путем исследования ЦСЖ дают трепонемные тесты (ИФА, РПГА, ИБ, РИФц, РИБТ), обладающие при данной форме сифилиса 100% чувствительностью и предсказательной ценностью отрицательных результатов; нетрепонемные тесты для выявления данной формы нейросифилиса путем исследований ЦСЖ пригодны в меньшей степени ввиду их низкой чувствительности (40—70%). Вместе с тем нетрепонемные тесты обладают при выявлении больных поздним менинговаскулярным сифилисом более высокой в сравнении с трепонемными тестами специфичностью и предсказательной ценностью положительных результатов (по 100% для РМП и РПР), что обосновывает возможность их использования для подтверждения диагноза позднего менинговаскулярного сифилиса. В целом же для выявления данной группы пациентов наиболее значимыми являются РПГА, ИБ и РМП (показатель диагностической эффективности соответственно 97,5, 95,1 и 92,6%).

Учитывая актуальность и важность раннего выявления больных нейросифилисом, в особенности среди лиц, ранее перенесших сифилис с сохраняющимися положительными результатами нетрепонемных тестов в сыворотке крови, на основании полученных резуль-

ТАБЛИЦА 3
Диагностическая эффективность иммунологических реакций при диагностике разных клинических форм нейросифилиса, в %

Показатель	Нетрепонемные тесты			Трепонемные тесты					
	РСКк	РПР	РМП	РСКт	РИФц	ИФА	РИБТ	РПГА	ИБ
АСИМПТОМНЫЙ НЕЙРОСИФИЛИС (n = 18)									
ДЧ	38,8	33,3	44,4	33,3	94,4	100	83,3	100	100
ДС	93,5	100	100	90,3	90,3	62,1	80,6	96,7	93,5
ДЭ	73,4	75,5	77,5	69,3	91,8	83,7	87,7	97,9	95,9
ПЦ+	77,7	100	100	66,6	85	69,2	71,4	94,7	90
ПЦ-	72,5	72,0	75,6	75,6	100	100	100	100	100
РАННИЙ МЕНИНГОВАСКУЛЯРНЫЙ НЕЙРОСИФИЛИС (n = 8)									
ДЧ	100	100	100	100	100	100	100	100	100
ДС	93,5	100	100	90,3	90,3	62,1	80,6	96,7	93,5
ДЭ	94,8	100	100	92,3	92,3	79,4	84,6	97,4	94,8
ПЦ+	80	100	100	72,7	72,7	50	57,1	88,8	80
ПЦ-	100	100	100	100	100	100	100	100	100
ПОЗДНИЙ МЕНИНГОВАСКУЛЯРНЫЙ НЕЙРОСИФИЛИС (n = 10)									
ДЧ	70	40	70	80	100	100	100	100	100
ДС	93,5	100	100	90,3	90,3	62,1	80,6	96,7	93,5
ДЭ	87,8	82,9	92,6	87,8	92,7	80,4	85,3	97,5	95,1
ПЦ+	77,7	100	100	72,7	76,9	55,5	62,5	90,9	83,3
ПЦ-	90,6	83,8	90,6	100	100	100	100	100	100

татов может быть рекомендован диагностический алгоритм выявления таких пациентов с использованием методов ИФА, ИБ, РМП и РПГА (см. рис.).

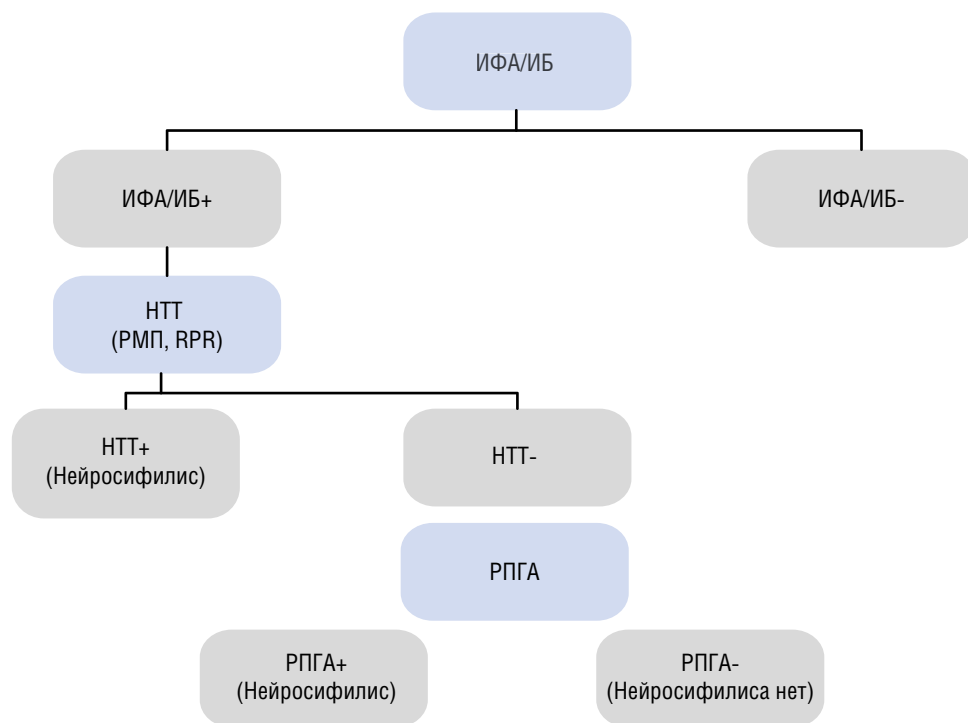
Тестированию с помощью данного алгоритма подлежат лица с подозрением на возможность наличия нейросифилиса, в том числе больные скрытым сифилисом и лица, в прошлом перенесшие сифилис с сохраняющимися положительными результатами иммунологических исследований крови на сифилис (сохранение позитивности нетрепонемных тестов).

Тестирование начинается с исследования ЦСЖ пациента методами ИФА или ИБ. При отрицательном результате исследования с высокой степенью вероятности (100% чувствительность и предсказательная ценность отрицательных результатов ИФА и ИБ) может быть сделан вывод об отсутствии у пациента нейросифилиса. При положительном результате ИФА и ИБ проводится обследование пациента

с помощью одного из нетрепонемных тестов (РМП, РПР), учитывая высокую (100%) специфичность этих методов и высокую (100%) предсказательную ценность их положительных результатов при выявлении нейросифилиса.

Если оба теста (ИБ и РМП) дают положительный результат, больному устанавливается диагноз нейросифилиса и дальнейшее тестирование прекращают.

Если РМП дает отрицательный результат (такая возможность существует ввиду недостаточно высокой чувствительности метода — 64,8% и относительно невысокой — 70,4% предсказательной ценности его отрицательного результата при нейросифилисе), проводится исследование ЦСЖ с помощью второго высокочувствительного и специфичного трепонемного метода — РПГА. При положительном результате РПГА (с учетом высокой — 98,5% диагностической эффективности метода при выявлении нейросифили-



**Рис. Алгоритм диагностики нейросифилиса путем исследования ЦСЖ.
НТТ — нетрепонемные тесты**

са) делается вывод о наличии у больного нейросифилиса. При отрицательном результате РПГА (с учетом высокой — 100% предсказательной ценности отрицательного результата РПГА и в целом более высокой — 98,5% диагностической эффективности метода в сравнении с ИФА и ИБ при диагностике нейросифилиса) делается вывод об отсутствии у пациента нейросифилиса и ложноположительном результате первого трепонемного теста.

Заключение

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что при исследовании ЦСЖ больных нейросифилисом наиболее высокие показатели диагностической эффективности получены в таких современных иммунологических методах, как РМП (80,9%), РПГА (98,5%) и ИБ (97,0%). При этом трепонемные тесты РПГА и ИБ обладают не только высокой диагностической эффективностью, но и высокой предсказательной ценностью положительных и отрицательных результатов. В ЦСЖ больных нейросифилисом методом ИБ вне зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений и давности заражения сифилитической инфекцией наиболее часто обнаруживаются антигены к антигенам Tr17 и Tr47 (соответственно в 100 и 72,2—100% случаев).

РМП, РПГА и ИБ можно рассматривать как оптимальные иммунологические методы исследования спинномозговой жидкости, что позволяет рекомен-

довать включение данных методов в стандарты диагностики нейросифилиса на территории Российской Федерации.

Предложен алгоритм применения иммунологических тестов при исследовании ЦСЖ для выявления нейросифилиса, основанный на последовательном использовании методов ИФА/ИБ, РМП/РПР и РПГА.

Установлены приоритеты применения отдельных методов исследования при диагностике асимптомного, раннего и позднего менингovasкулярного нейросифилиса. Наиболее адекватными тестами для выявления асимптомного нейросифилиса являются трепонемные тесты РПГА и ИБ, которые обладают высокой диагностической эффективностью. Для выявления больных ранним менингovasкулярным нейросифилисом можно использовать как нетрепонемные, так и трепонемные тесты, при этом как те, так и другие тесты являются высокочувствительными и высокоспецифичными, а диагностическая эффективность особенно высокая для РМП, РПР, РПГА и ИБ. При выявлении больных поздним менингovasкулярным нейросифилисом наилучший результат при исследовании ликвора дают трепонемные тесты (ИФА, РПГА, ИБ, РИФц, РИБТ), обладающие при данной форме сифилиса 100% чувствительностью. Нетрепонемные тесты для выявления данной формы нейросифилиса пригодны в меньшей степени ввиду их низкой чувствительности (40—70%), однако их необходимо использовать для подтверждения специфичности поражения (специфичность — 100%). ■

Литература

- French P., Gomberg M., Janier M. et al. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS* 2009; 20 (5): 300—9.
- Center for disease control prevention, Sexually transmitted diseases treatment guidelines. CDC. *MMWR* 2010, 59 (RR12): 1—110.
- Castro R., Prieto E.S., da Luz Martins Pereira F. Nontreponemal tests in the diagnosis of neurosyphilis: an evaluation of the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) and the Rapid Plasma Reagin (RPR) tests. *J Clin Lab Anal* 2008; 22 (4): 257—61.
- 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 Infect Dis* 2004; 189: 369—376.
- Wörhl S., Geusau A. Neurosyphilis is unlikely in patients with late latent syphilis and a negative blood VDRL test. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 335—339.
- Libois A., De Wit S., Poll B. et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis* 2007; 34 (3): 141—144.
- Marra C.M., Maxwell C.L., Tantaló L.C. et al. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Inf Dis* 2008; 47 (7): 893—899.
- Робустов Г.В. Сифилис нервной системы. Венерические болезни. М.: Медицина 1956: 128—154.
- Милич М.В. Сифилис нервной системы. В кн.: Аствацатуров К.Р. Сифилис, его диагностика и лечение. М.: Медицина, 1971: 202—240.
- Прохоренков В.И., Гринштейн А.Б., Родинов М.В. К проблеме диагностики нейросифилиса. *Вестн. дерматол. и венерол.*, 1998; 1: 35—38.
- Красносельских Т.В. Нейросифилис. В кн.: Соколовский Е.В. (ред.) Суставной синдром в практике дерматовенеролога. Нейросифилис. СПб: Сотис, 2001: 72—270.
- Яковлев Н.А., Дубенский В.В. (ред.) Нейросифилис (клиника, диагностика, лечение): Учебное пособие. Тверь, 2004.
- Самцов А.В. (ред.) Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2006.
- Приказ Минздрава РФ № 87 от 26.03.2001 г. «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса». Приложение № 1 «Постановка отборочных и диагностических тестов на сифилис».
- MacLean S, Luger A. Finding neurosyphilis without the Venereal Disease Research Laboratory test. *Sex Transm Dis* 1996 (Sep—Oct); 23 (5): 392—394.
- Garner M.F., Backhouse J.L. Fluorescent treponemal antibody tests on cerebrospinal fluid. *Br J Vener Dis* 1971; 47: 356—358.
- Larsen S.A., Hambie E.A., Wobig G.H., Kennedy E.J. Cerebrospinal fluid serologic test for syphilis: treponemal and nontreponemal tests. In: Morisset R., Kurs-tak E. (eds.) *Advances in sexually transmitted diseases*. Utrecht, The Netherlands: VNW Science Press 1985; 157.
- Luger A.F., Schmidt B.L., Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD AIDS* 2000; 11: 224—234.
- Timmermans M., Carr J. Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neuro-surg Psychiatry* 2004, 75 (12): 1727—1730.
- Mirković M., Jovicic V., Basta I. et al. Significance of the combined tests application in serum and liquor of patients with suspected neurosyphilis. *Vojno-sanitetski Pregled. Military-Medical & Pharm Review* 2007; 64 (4): 271—274.
- Tholance Y., Laroche S., Bertrand A., Caudie C. CSF: diagnosis of neurosyphilis in a patient hospitalized for an acute brain stroke. *Ann Biol Clin (Paris)* 2008; 66 (5): 561—565.
- Hadrane L., Waterkeyn F., Ghijselings L. et al. Neurosyphilis revealed by a multiple cranial neuropathy: magnetic resonance imaging findings. *Rev Neurol (Paris)* 2008, 164 (3): 253—257.
- de Almeida S.M., Bhatt A., Riggs P.K. et al. Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus viral load in patients with neurosyphilis. *J Neurovirol* 2010, 16 (1): 6—12.
- Ротанов С.В., Фриго Н.В., Милонова Т.И. О применении реакции гемагглютинации при исследовании ликвора. VIII Всерос. конф. дерматовенерол. «Новые технологии в организации дерматологической помощи населению Российской Федерации». Тезисы научных работ. 25—26.11. 2004, Москва: 34.
- Фриго Н.В., Ротанов С.В., Китаева Н.В. и др. Диагностическая информативность реакции пассивной гемагглютинации с ликвором при нейросифилисе. *Вестн. дерматол. и венерол.*, 2008; 1: 23—28.
- Марданлы С.Г., Куляш Г.Ю. Реакция пассивной гемагглютинации в серологической диагностике сифилиса: Учебно-методическое пособие. Электрогорск: ЗАО «ЭКОлаб», 2010.
- Moskophidis M, Muller F. Immunology of neurosyphilis: intrathecal synthesis of Treponema pallidum-specific IgG and IgM antibodies. *Immun Infekt* 1985; 13 (3): 91—98.
- Котровский А.В. Разработка и клиническая оценка методики постановки иммуноферментного анализа на поверхности твердофазного носителя для серодиагностики сифилиса: Автореф. дис. канд. мед. наук. М.: 1986, 195.
- Lee J.B., Farshy C.E., Hambie E.A. et al. Detection of immunoglobulin M in cerebrospinal fluid from syphilis patients by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1992; 3 (2): 497—500.
- Киселева Г.А. Ликвородиагностика сифилиса методом иммуноферментного анализа с тест-системой ЗАО «Вектор-Бест», предназначенной для выявления иммуноглобулинов класса G. ИППП, 2003; 2: 27—31.
- Сазонова Л.В. Лабораторная диагностика сифилиса. В рук-ве: Шапошников О.К. (ред.) Венерические болезни. Лабораторная диагностика сифилиса. М.: Медицина, 1991; 246—266.
- Hook III E.W. Editorial response: diagnosing neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 295—297.
- Sanchez P.J., Wendel G.D., Norgard M.V. IgM antibody to Treponema pallidum in cerebrospinal fluid of infants with congenital syphilis. *Am J Dis Child* 1992; 146: 1171—1175.
- Bollensen E., Albrecht S., Beuche W., et al. Reactivity of locally produced CSF antibodies in patients with neurosyphilis against antigens of Treponema pallidum. *J Neurol* 1993; 240 (8): 471—474.
- Kotnik V., Jordan K., Stopinsek S. et al. Intrathecal antitreponemal antibody synthesis determination using the INNO-LIA Syphilis Score. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2007; 16 (4): 135—41.
- Шапошников О.К. (ред.) Венерические болезни: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1991.
- Оценка диагностической информативности лабораторных тестов (методические рекомендации). Составители: Л.Н. Делекторская, Л.М. Пименова, О.Г. Казашева. *Клин. лаб. диагн.*, 1992; 1; 2: 49—58.
- Монцевичюте-Эрингене В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе. *Пат. физиол.*, 1964; 4: 71—78.