

Методы выявления антител класса М к антигенам *T. pallidum* для ранней диагностики сифилиса

С.В. Ротанов^{1,2}, Р.Н. Чупров-Неточин², Ф.А. Эрматова¹

¹ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

В обзоре рассмотрены вопросы, касающиеся современного применения лабораторных методов исследований для выявления в крови специфических иммуноглобулинов класса М против антигенов возбудителя сифилиса *T. pallidum* (иммуноферментный анализ, реакция иммунофлюоресценции, линейный иммуноблоттинг). Определены показания и диагностические возможности указанных медицинских технологий для раннего выявления приобретенного и врожденного сифилиса, верификации случаев реинфекции и оценки активности течения инфекционного процесса у пациентов, ранее получавших специфическую терапию. Приведены рекомендации к использованию выявления специфических IgM, отраженные в современных российских и зарубежных руководствах и стандартах диагностики сифилиса.

Ключевые слова: сифилис, методы исследования, иммуноглобулины класса М, реакция иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ, иммуноблоттинг.

Контактная информация: rotanov@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (1): 14—20.

Methods for the determination of M class anti-*T. pallidum* antibodies for early diagnostics of syphilis

S.V. Rotanov^{1,2}, R.N. Chuprov-Netochin², F.A. Ermatova¹

¹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (RNRMU)
Ostrovityanova street, 117997, Moscow, Russia

² State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology Ministry of Health Care of the Russian Federation

Korolenko street 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia

The review covers issues related to the present-day administration of laboratory blood test methods for the determination of specific Class M immunoglobulins against antigens of the syphilis pathogen, *T. pallidum* (immune-enzyme assay, immunofluorescence reaction, linear immunoblotting). Indications and diagnostic features of the aforesaid medical methods for early diagnostics of acquired or congenital syphilis were determined; cases of reinfection were verified and the intensity of the infection was assessed in the patients who had previously received specific treatment. The article provides recommendations for using specific IgM determination methods described in present-day Russian and foreign guides and standards of syphilis diagnostics.

Key words: syphilis, examination methods, Class M immunoglobulins, immunofluorescence reaction, immune-enzyme assay, immunoblotting.

Corresponding author: rotanov@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 1: 14—20.

■ При заражении сифилисом проникновение, персистенция и размножение возбудителя заболевания, *T. pallidum*, в организме хозяина приводят к активации механизмов как врожденного неспецифического, так и адаптивного, антиген-опосредованного иммунного ответа. В реализации механизмов иммунного ответа макроорганизма на инфекционный агент принимают участие множество разнообразных медиаторов клеточного обмена (провоспалительные и регуляторные интерлейкины, факторы роста и другие олигопептиды), повышенное содержание которых может определяться локально в очагах развития инфекции или в циркулирующей крови. Содержание указанных пептидов отражает выраженность защитной реакции макроорганизма, однако показатели их качественного и количественного содержания не являются характерными маркерами по отношению к антигенам возбудителя, вследствие чего они не могут служить для целей его идентификации или дифференциальной диагностики инфекционных заболеваний [1—3].

Эффекторные механизмы адаптивного (приобретенного) иммунного ответа макроорганизма на антигенную стимуляцию включают в себя гуморальное и клеточное звенья, соотношение этих элементов в протективном иммунитете при инфекциях во многом зависит от биологических свойств возбудителя заболевания [2—4].

Сифилис, вызываемый *Treponema pallidum*, относится к бактериальным инфекциям; реакции адаптивного иммунитета при этом заболевании осуществляются с участием гуморального звена, проявлением чего является выработка плазматическими клетками организма специфических антител, направленных против соответствующих антигенов возбудителя заболевания [2, 3, 6—22].

В соответствии с современными представлениями гуморальный ответ при сифилисе дебютирует появле-

нием иммуноглобулинов класса М против наиболее иммуногенных и специфичных антигенов возбудителя. Антитела класса М имеют молекулярную массу порядка 970 кДа; по своей природе молекула IgM представляет собой пентамер, состоящий из 5 одинаковых субъединиц, каждая из которых сформирована двумя тяжелыми (μ) и двумя легкими (κ или λ) аминокислотными цепями (рисунок).

На одном конце каждой субъединицы иммуноглобулина М имеется по два антиген-распознающих Fab-фрагмента, способных за счет особой последовательности аминокислот своего переменного участка специфически распознавать и связывать определенный антиген, против которого он синтезирован. Другой конец субъединицы IgM имеет Fc-участок, благодаря которому 5 радиально расположенных субъединиц объединяются в единую структуру особым joint-белком.

Эволюционно антитела класса М относятся к наиболее древнему классу защитных антител. В сыворотке крови IgM составляют до 5—10% от общего количества иммуноглобулинов; их биологическая функция состоит в максимальном связывании чужеродного антигена и подготовке его для последующего удаления из организма с привлечением фагоцитирующих клеток. Благодаря своему строению IgM могут связывать до 10 молекул антигена одновременно. Крупная величина молекулы и особенности структуры Fc-участков препятствуют проникновению IgM через тканевые барьеры и сосудистые мембраны (в том числе через плаценту от матери в кровотоки плода) [23—26].

Имуноглобулины класса М определяются в крови уже на 10—14-й день после проникновения *T. pallidum* в организм человека, максимальное же их содержание у больных сифилисом приходится на 6—9-ю неделю заболевания [26—29]. После успешного лечения антибактериальными препаратами специфические

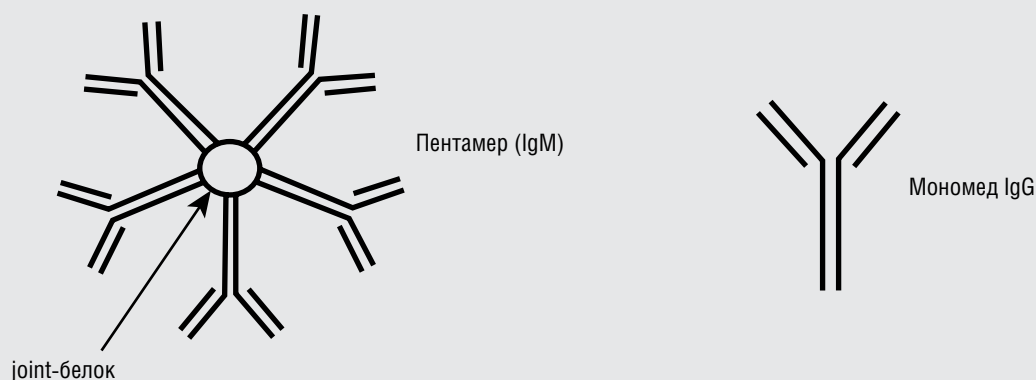


Рис. Структура иммуноглобулинов классов М и G человека (по Ярилину А.А., 2009)

IgM у больных ранними формами сифилиса относительно быстро (через 3—12 месяцев) элиминируют из кровотока [24, 30—33].

Без лечения содержание иммуноглобулинов класса М в крови больных сифилисом постепенно начинает снижаться и происходит переключение синтеза IgM на выработку антител класса G [2, 3, 34].

Иммуноглобулины класса G в сравнении с IgM являются более мелкими белками с молекулярной массой 150 кДа. По своему строению они соответствуют одной из субъединиц IgM, в которой тяжелые цепи в структуре молекулы представлены γ -формами. Каждая молекула IgG способна связывать по две молекулы антигена. За счет меньшей величины и свободного Fc-фрагмента иммуноглобулины класса G являются более мобильными, они хорошо проникают через сосудистые мембраны, некоторые тканевые барьеры и плаценту [23, 25]. IgG составляют до 75% общего пула иммуноглобулинов крови, их биологическая функция заключается в специфическом связывании антигена в труднодоступных для других крупных молекул иммуноглобулинов участках макроорганизма.

Специфические иммуноглобулины класса G в кровотоке больных сифилисом появляются более поздно, в конце 3-й или на 4-й неделе после заражения. Содержание специфических IgG постепенно увеличивается, достигает максимальной выраженности через 1—1,5 года, после чего несколько снижается, подвергаясь волнообразным колебаниям в зависимости от активности инфекционного процесса [24, 26, 28, 34]. Количество специфических IgG в циркулирующей крови после адекватно проведенного лечения снижается медленно, они продолжают определяться в течение десятиков лет или пожизненно [30—34].

Кроме перечисленных видов антител в гуморальном иммунитете при сифилисе принимают участие иммуноглобулины класса А, которые могут быть представлены в виде мономеров и димеров (соединенных между собою двух субъединиц, напоминающих IgG), в которых тяжелые цепи представлены α -формами. В сыворотке крови содержание IgA может достигать 15—20% от общего пула иммуноглобулинов в основном в виде двухвалентных мономеров. Антитела класса А секретируются на поверхности слизистых оболочек пищеварительного тракта, дыхательных, половых и мочевыделительных путей в виде четырехвалентных димеров; они усиливают защитные барьерные функции слизистых оболочек. IgA не способны проникать в кровотоки ребенка через систему плацентарного кровообращения и могут быть использованы для диагностики врожденного сифилиса [3, 24, 35, 36].

Для выявления сифилиса при обследовании населения в настоящее время широко используются иммунологические (серологические) исследования, основанные на выявлении в жидких средах организма (крови или цереброспинальной жидкости) специфиче-

ских иммуноглобулинов, направленных против характерных для возбудителя антигенных детерминант. Используемые лабораторные методы позволяют выявлять суммарный пул специфических антител классов М, G и А или дифференцированно антитела класса G или М [9, 10, 13, 14—22, 25, 37—39].

Для выявления пула специфических антител (суммарно) при сифилисе применяют такие лабораторные методы, как иммуноферментный анализ (ИФА), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), реакция непрямой иммунофлуоресценции (РИФ), иммуноблоттинг (ИБ), иммунохроматографические (ИХГИ) и иммунохемилюминесцентные (ИХЛИ) исследования [9, 10, 18, 19; 21, 22, 39, 41, 42]. Изучению клинической информативности указанных методов исследования в XX веке было посвящено значительное количество научных работ.

Дифференцированно определять в биологических жидкостях больного сифилисом содержание специфических антител класса G или М позволяют ИФА и иммуноблоттинг за счет использования в качестве вторичных антител (конъюгатов) моноклональных антител к несвязанному Fc-фрагменту молекулы IgG или к μ -форме тяжелой аминокислотной цепи, характерной для IgM [28, 34, 43].

Диагностическая информативность выявления специфических IgG при сифилисе изучена в большей степени, и это обусловлено более ранней разработкой технологии получения моноклональных антител для выявления иммуноглобулинов класса G. Клинические исследования по изучению диагностической информативности выявления IgM при сифилисе в научной литературе представлены в существенно меньшей степени, что связано с проблемами, связанными с разработкой высокочувствительных лабораторных технологий определения указанного класса антител.

При создании диагностических наборов реагентов для выявления IgM на основе ИФА традиционно используют два подхода. Первый из них (классическая сэндвич-технология) заключается в связывании антигеном *T. pallidum*, фиксированном на твердой фазе, специфических иммуноглобулинов всех классов, содержащихся в исследуемом образце, с последующим выявлением среди них IgM с помощью конъюгата на основе моноклональных сывороток против μ -формы тяжелой цепи [28, 34, 44]. Недостаточная чувствительность описанной методики определения специфических IgM обусловлена конкуренцией между антителами разных классов за специфические сайты связывания антигеном на твердой фазе при существенно более низком содержании антител класса М в сыворотке крови по сравнению с антителами классов G и А [38, 40].

Другой подход состоит в связывании на первом этапе моноклональными сыворотками к μ -форме тяжелой цепи, сорбированными на твердой фазе, всех

иммуноглобулинов класса М из исследуемого образца (технология «ловушки для антител», antibody capture ELISA) с последующим выявлением среди них специфических антител к антигенам возбудителя сифилиса. Это более чувствительный метод исследования, но и при нем имеются трудности обеспечения высокой чувствительности исследования, обусловленные количественными соотношениями антител различной специфичности в общем пуле иммуноглобулинов класса М [8, 28, 38].

В ряде исследований была в сравнительном аспекте изучена клиническая информативность определения IgM методом ИФА. Так, Ляховым В.Ф. и др. (1990) при обследовании 73 больных разными клиническими формами сифилиса с применением разработанных авторами оригинальных наборов реагентов для ИФА_{IgM} и ИФА_{IgG} было установлено, что в крови больных первичным сифилисом наблюдается максимальное содержание IgM при минимальном уровне IgG. При массовой диссеминации бледных трепонем, наблюдаемой при вторичном сифилисе, происходит снижение содержания IgM в крови и значительное нарастание специфических IgG антител. Авторы отметили, что на начальных этапах развития инфекционного иммунитета при сифилисе происходит образование антител к видоспецифическим белковым антигенам *T. pallidum*, а затем вырабатываются антитела к группо- и типоспецифическим детерминантам, то есть сначала появляются антитрепонемные, а затем антилипидные антитела [28].

В исследовании Чепурченко Н.В. и др. (2001) была показана разная чувствительность ИФА_{IgM} при диагностике отдельных клинических форм у 190 больных сифилисом: при первичном — 78,8%, вторичном — 51%, скрытых формах — 24,3%; при этом клиническая чувствительность ИФА_{IgG} составила 78,8, 100 и 100% соответственно. Специфичность результатов исследования в ИФА_{IgM} составила 100%, а ИФА_{IgG} — 99,4% [45].

Несколько более высокие показатели клинической чувствительности были получены при исследовании 304 образцов сыворотки, полученных от больных сифилисом: при первичном — 89,1%, вторичном — 82,4%, всех скрытых формах — 15,4—34,4% [42].

С представленными данными согласуются результаты исследования Schmidt B.L. et al. (2000), проведенного с 52 образцами сыворотки крови больных первичным сифилисом, которые показали отсутствие антител к антигенам *T. pallidum* в реакции микроагглютинации (МНА-ТР), являвшейся основным отборочным тестом в ряде стран Европы.

Исследование этих образцов продемонстрировало положительные результаты в ИФА_{IgG} с двумя наборами реагентов — в 22,6—63,4%, в ИФА_{IgG+IgM} с шестью различными наборами реагентов — в 48,5—76,9%, в ИФА_{IgM} с одним набором реагентов — в 86,5%. Авторами указано на ограничение использования ИФА_{IgM}

в качестве отборочного теста для скрининга сифилиса из-за недостаточно высокой специфичности его результатов (91%) [38].

Отличающиеся результаты диагностической информативности ИФА_{IgM} были получены в исследовании Киселевой Г.А. и соавт. (2000) при сравнительных испытаниях 3 наборов реагентов для выявления сифилиса в ИФА_{IgM} разных производителей. Кроме того, авторами показана высокая клиническая чувствительность ИФА_{IgM} при ранних клинических формах заболевания: при первичном — 80—100%, при вторичном — 88,9—100%, при скрытом раннем сифилисе — 48,3—92,9%, при всех формах активного сифилиса и у больных с серорезистентностью — 52,9—75,8%. При этом были установлены высокие показатели клинической специфичности исследований — 82—100% [47].

При обсуждении современных методов исследования, применяемых для диагностики сифилиса, авторы характеризуют чувствительность ИФА_{IgM} при первичном сифилисе на уровне 78—93%, вторичном — 51—85%, скрытых формах — 24,3—64% [48—50].

После успешно проведенного лечения больных свежими формами сифилиса отрицательные результаты ИФА_{IgM} определяются через 6 и 12 месяцев в 71 и 92% случаев соответственно [51], при этом некоторые авторы отмечают персистенцию в крови антител указанного класса до 18 месяцев после окончания терапии [52].

Рядом исследователей было показано выявление в крови иммуноглобулинов класса М как маркера присутствия в макроорганизме возбудителя у больных с reinфекцией и неудачами проведения антибактериальной терапии [20, 28, 53, 54].

Недостаточно высокие показатели диагностической информативности (чувствительности и специфичности) отечественных наборов реагентов для ИФА_{IgM} вызывают недовольство клинических специалистов, использующих результаты указанных исследований для диагностики сифилиса [48, 55—57].

Одним из высокочувствительных методов исследования специфических антител класса М является реакция иммунофлюоресценции (РИФ) [38, 40, 58]. Для осуществления РИФ_{IgM} из образца сыворотки крови либо выделяют 19S фракцию (IgM антитела), используя ионообменную хроматографию или ультрацентрифугирование в градиенте плотности, либо удаляют фракцию IgG антител [38, 40, 59].

Schmidt B.L. et al. (1994) при сравнительном изучении разных методов выявления специфических IgM при сифилисе было убедительно показано преимущество применения 19S IgM FTA-abs: положительные результаты выявления IgM при использовании этого метода были получены в 100% случаев у пациентов с первичным и вторичным и в 96,0% — с ранним скрытым сифилисом, в то время как в ИФА_{IgM} (Capture Elisa) наблюдали 100, 96,3 и 89,8% положительных результатов соответственно [40]. В более поздней рабо-

те авторами были подтверждены более высокие показатели клинической чувствительности метода 19S IgM FTA-abs при диагностике сифилиса (90,4%) по сравнению с FTA-abs (44%) [38].

В работе Гусевой С.Н. и Данилова С.И. (2004) методом IgM-РИФ_{abc} исследованы образцы крови 55 беременных, у которых при первичном обследовании на сифилис были получены положительные результаты в одном из иммунологических тестов (КСР, РИФ_{abc} и РИБТ). Авторами предложен модифицированный способ определения специфических IgM для верификации результатов исследования: на подготовительном этапе из образцов сыворотки крови удаляется сывороточный IgG (до 95%) путем его осаждения на стафилококковом реагенте, содержащем сухой белок А. Исследование в IgM-РИФ_{abc} позволило выявить положительные результаты в 14 (25%) случаях, что явилось основанием для постановки диагноза скрытого раннего сифилиса. Авторы рекомендовали разработанный метод исследования для внедрения [58, 60], однако до настоящего времени широкого применения в практическом здравоохранении он не получил.

ЗАО «ЭКОлаб» была предложена методика IgM-РИФ_{abc} с предварительной обработкой образцов сыворотки крови RF-сорбентом (rheumatoid factor), предотвращающим неспецифическое влияние на результаты исследования ревматоидного фактора сыворотки крови и предупреждающего вытеснение из реакции специфических антител класса М антителами класса G. При исследовании образцов сыворотки крови 144 больных сифилисом и 100 здоровых лиц в ИФА_{IgM} и IgM-РИФ_{abc} было получено полное совпадение результатов [61]. Клиническая доступность предложенного метода исследования и разработанный для этого диагностический набор реагентов позволяют проводить расширенные клинические исследования для оценки его диагностической информативности.

Исследование образцов сыворотки крови больных с клиническими проявлениями врожденного сифилиса показало высокую клиническую чувствительность выявления антител класса М в относительно новом методе исследования — IgM иммуноблоттинге — 92% [62].

Изучение образцов сыворотки крови в IgM иммуноблоттинге было проведено Meyer M.P. et al. (1994)

у новорожденных с врожденным сифилисом с клиническими проявлениями и без проявлений, а также у детей без сифилиса, рожденных от перенесших сифилис серопозитивных и не болевших сифилисом матерей. Положительные результаты определения IgM к антигену TrN47 наблюдали в 92, 83, 10 и 0% случаев; кроме этого, у новорожденных была установлена различная частота выявления антител в отношении антигенов *T. pallidum* с разной молекулярной массой (от 15 до 110 кДа) [63].

В настоящее время исследователями предложены новые лабораторные методы и соответствующее аппаратное обеспечение для определения специфических IgM при диагностике сифилиса, в том числе с использованием технологии проточной флюорометрии (хМАР) и иммуноферментного исследования на основе белковых микробиочипов [50, 64, 65].

Используя наборы реагентов BioPlex на основе калиброванных микросфер, Gomes E. et al. (2010) показали более высокую чувствительность иммунологического выявления специфических антител класса IgM с регистрацией результатов лазерным проточным флюорометрическим датчиком в сравнении с методикой их исследования в ИФА_{IgM} [66].

Таким образом, для ранней диагностики инфекционных заболеваний, в том числе и сифилиса, а также дифференциальной диагностики случаев врожденного сифилиса или реинфекции показано лабораторное исследование образцов сыворотки крови пациентов с выявлением в первую очередь специфических иммуноглобулинов класса М. Для определения специфических IgM разработаны различные методики исследования, но их чувствительность зависит от стадии инфекционного процесса и качества используемых диагностических наборов реагентов.

Применение результатов определения специфических антител класса М к антигенам *T. pallidum* при диагностике сифилиса регламентировано многочисленными алгоритмами обследования пациентов [8—10, 25, 29, 34, 37, 40], а также действующими методическими рекомендациями и стандартами [11—14, 16, 17, 20—22, 39, 41, 50]. Появление новых методов исследования трепонемоспецифических IgM требует клинической оценки их диагностической информативности на репрезентативной выборке пациентов. ■

Литература

1. Roitt I., Brostoff J., Male D., eds. Immunology. 6th ed. Edinburgh; New York: Mosby. 2001. [Ройт А., Бросттофф Дж., Мейл Д. Иммунология: перевод с англ. М.: Мир, 2001.]
2. Kaskin K.P. Immunological researches in clinic of infectious diseases. News of applied immunology and allergology. 2004; (8): 1—10. [Кашкин К.П. Иммунологические исследования в клинике инфекционных заболеваний. Новости прикладной иммунологии и аллергологии 2004; 8: 1—10.]
3. Yarilin A.A. Immunology. Moscow: GJeOTAR-Media 2010. [Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.]

4. Garib F.Y.T. and B- systems of lymphocytes of the human: Text of lectures. Tashkent: TashMI Publ., 1987: 12. [Гариб Ф.Ю. Т- и В-системы лимфоцитов человека: Текст лекций. Ташкент: Изд-во ТашМИ, 1987; 12.]
5. Haitov P.M. Immunology. Moscow : GJeOTAR-Media 2009. [Хайтов Р.М. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.]
6. Masetkin I.P., Reznikova L.S., Luchnikova T.A., Elkin V.D. Serological diagnosis of syphilis. 1977. [Масеткин И.П., Резникова Л.С., Лучникова Т.А., Елькин В.Д. Серодиагностика сифилиса. Учебно-методическое пособие. Пермь, 1977.]
7. Ovchinnikov N.M., Bednova V.N., Delektorsky V.V. Laboratory diagnostics of diseases, sexually transmitted. Moscow: Medicina Publ. 1987. [Овчинников Н.М., Беднова В.Н., Делекторский В.В. Лабораторная диагностика заболеваний, передающихся половым путем. М.: Медицина, 1987.]
8. Petrishina S.V. Laboratory diagnostics of a syphilis. Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases 2004; (2): 46—49. [Петришина С.В. Лабораторная диагностика сифилиса. Российский журнал кожных и венерических болезней 2004; 2: 46—49.]
9. Frigo N.V. Standards and algorithms for the diagnosis of syphilis in Russia and abroad. Proc. V congress of dermatovenerology of republic of Bela-rus.abstracts. Topical issues of Dermatology, Venereology and dermatocosmetology. Minsk: «DoktorDizajn», 2006: 143—149. [Фриго Н.В. Стандарты и алгоритмы диагностики сифилиса в России и за рубежом. Актуальные вопросы дерматологии, венерологии и дерматокосметологии: Материалы V съезда дерматовенерологии Республики Беларусь. Минск: «ДокторДизайн», 2006: 143—149.]
10. Frigo N.V. Laboratory diagnostics of a syphilis Moscow: GJeOTAR-Media 2009 Т. I: 617—642. [Фриго Н.В. Лабораторная диагностика сифилиса. В кн.: Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С. (ред.). Клиническая дерматовенерология: в 2-х т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; Т. I: 617—642.]
11. Sokolovsky E.V., Frigo N.V., Rotanov S.V. et al. The guide to laboratory diagnostics of syphilis in countries of Eastern Europe. Vestnik dermatologii i venerologii 2008; (5): 87—96. [Соколовский Е.В., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и соавт. Руководство по лабораторной диагностике сифилиса в странах Восточной Европы. Вестник дерматологии и венерологии 2008; 5: 87—96.]
12. Sokolovsky E.V., Savicheva A.V. The laboratory diagnosis of syphilis. SPb : N-L Publ 2009. [Соколовский Е.В., Савичева А.М. и соавт. Лабораторная диагностика сифилиса: метод. рекомендации. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009.]
13. Kubanova A.A. Dermatovenerology. Clinical Guidelines. Moscow: ZAO FID Delovoi express 2010: 347—386. [Кубанова А.А. (ред.) Дерматовенерология. Клинические рекомендации. 4-е изд., перераб. и дополн. М.: ДЕКС-Пресс, 2010: 347—386.]
14. Kubanova A.A., Frigo N.V., Rotanov S.V., et al. Modern approaches and prospects of development of laboratory diagnostics for sexually transmitted infections. Vestnik dermatologii i venerologii 2011; (5): 54—63. [Кубанова А.А., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и соавт. Современные направления и перспективы развития лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем. Вестник дерматологии и венерологии 2011; 5: 54—63.]
15. Fakhretdinova H.S., Imelbaeva E.A., Gilmanov A.Zh. About a significance of the modern serological research techniques of a syphilis at children and teenagers. XI ST Congress of dermatology and venerology of Russia. Abstracts 2010: 14. [Фахретдинова Х.С., Имельбаева Э.А., Гильманов А.Ж. О значимости современных серологических методов исследования сифилиса у детей и подростков. Тезисы научных работ XI Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов. Екатеринбург, 2010: 14.]
16. Young H. Syphilis: new diagnostic directions. Int J of STD AIDS 1992; 3: 391—413.
17. Young H. Guidelines for serologic testing for syphilis. Sex Transm Inf 2000; 76: 403—405.
18. Larsen S.A., Steiner B.M., Rudolph A.H. Laboratory diagnosis and interpretation of test for syphilis. Clin Microbiol Rev 1995; 8 (1): 1—21.
19. Larsen S.A. (Ed.), Pope V., Johnson R.E., Kennedy E.J. Manual of tests for syphilis. 9-th Ed. Washington: DC, 1998.
20. Egglestone S.I., Turner A.J.L. Serological diagnosis of syphilis. Com-mun Dis Public Health 2000; 3: 158—162.
21. Goh B.T., van Voorst Vader P.C. European guidelines for the management of syphilis. Int J STD AIDS. 2001; 12 (Suppl. 3): 63—68. URL: http://tutj.Std/Aids_oct2004.v1253.
22. Sexually Transmitted Infections: UK National Screening and Testing Guidelines. Screening Guideline Steering Group, BASHH Clinical Effectiveness Group. London, 2006. URL: <http://www.sti.org/guidelines/2006>.
23. Hemmings W.A. Motherfoetal transmission of immunoglobulins. Cam-bridge, 1975.
24. Baker-Zander S.A., Roddy R.E., Handsfield H.H., Lukehart S.A. IgG and IgM antibody reactivity to antigens of Treponema pallidum after treatment of syphilis. Sex Transm Dis 1986; 13: 214—220.
25. Akovban V.A., Nesterenko V.G. Syphilis. Diagnostics. Moscow: medi Media Sphera Publ.ru2007: 306—323. [Аковбян В.А., Нестеренко В.Г. Глава 7. Сифилис. Диагностика. В кн.: Аковбян В.А., Нестеренко В.Г. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Медиа Сфера, 2007; 306—323.]
26. Krasnoselskikh T.V., Sokolovsky E.V. The modern syphilis: epidemiological tendencies and achievements in the field of Treponema pallidum studying. Modern problems of dermatovenerology, immunology and medical cosmetology. 2010; (1): 84—87. [Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Современный сифилис: эпидемиологические тенденции и достижения в области изучения Treponema pallidum. Проблемы современной дерматологии, венерологии и косметологии 2010; 1: 84—87.]
27. Kern A. Fundamentals and prospects of syphilis serology. Dermatol Monatsschr 1979; 165 (11): 769—782.
28. Lyachov V.F., Borisenko K.K., Potekaev N.S., et al. Dynamics of a treponemospesific immunoglobulinemia at early forms of a syphilis. Vestnik dermatologii i venerologii. 1990; (8): 38—42. [Ляхов В.Ф., Борисенко К.К., Потекаев Н.С. и соавт. Динамика трепонемоспецифической иммуноглобулинемии при ранних формах сифилиса. Вестник дерматологии и венерологии 1990; 8: 38—42.]
29. Luger A. Serological diagnosis of syphilis; current methods. In Young H., McMillan A. (Eds.). Immunological diagnosis of sexually transmitted diseases. N-Y: Marcel Dekker, 1998: 249—274.
30. O'Naill P., Nicol C.S. IgM class antitreponemal antibody in treated and untreated syphilis. Brit J Vener Dis 1972; 48: 460—463.
31. Wilkinson A.E., Rodiv P. IgM-FTA test in treated in adults: its relation to clinical findings. Brit J Venereal Dis 1976; 52: 219—223.
32. Merlin S., Andre J., Alacoque B. et al. Importance of specific IgM anti-bodies in 116 patients with various stages of syphilis. Genitourin Med 1985; 61(2): 82—87.
33. Isinaga M., Sasaki E. Clinical survey of syphilis at the Dermatological Clinic of Nippon Medical School Hospital from 1984 to 1988, with special reference to the recent clinical manifestation and evaluation of IgM antibodies to Treponema pallidum. J Dermatol 1990; 17(10): 618—629.
34. Tkachev V.K., Vyatkina T.G. Syphilis IFA-diagnostics: information and methodical book 2005. [Ткачев В.К., Вяткина Т.Г. ИФА-диагностика сифилиса: информационно-методическое пособие. 3-е изд., 2005. URL: <http://www.vector-best.ru/brosh/9607.htm>.]
35. Schmitz J.L., Gertis K.S., Mauney C. et al. Laboratory diagnosis of con-genital syphilis by immunoglobulin M (IgM) and IgA immunoblotting. Clin Diagn Lab Immunol 1994; 1: 32—37.
36. Pedersen N.S., Sheller J.P., Ratnam A.V., Hira S.K. Enzymelinked Immunosorbent Assays for Detection of Immunoglobulin M to Nontreponemal and Treponemal Antigens for the Diagnosis of Congenital Syphilis. J Clin Microbiol 1989; 27(8): 1835—1840.
37. Lomonosov K.S. Actual interview. New in the diagnosis and treatment of syphilis. Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases 2002; 5: 56—60. [Ломоносов К.С. Актуальное интервью. Новое в диагностике и терапии сифилиса. Российский журнал кожных и венерических болезней 2002; 5: 56—60.]
38. Schmidt B.L., Edjalipour M., Luger A. Comparative evaluation of nine different enzymelinked immunosorbent assays for determination of antibodies against Treponema pallidum in patients with primary syphilis. J Clin Microbiol 2000; 38(3): 1279—1282.
39. Kubanova A.A. (Editor) Guidelines for the management of sexually transmitted infections and urogenital infections Moscow : ZAO FID Delovoi express 2012. [Кубанова А.А. (ред.) Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. М.: Изд. дом «ДЕЛОВОЙ ЭКСПРЕСС», 2012.]
40. Schmidt B.L., Luger A., Duschet P. et al. Spezifische IgM-Teste in der Syphilis-Diagnose. Hautarzt 1994; 45(10): 685—689.
41. Order No. 87 "About improving serological syphilis diagnostics" issued by the Ministry of Health Care of the Russian Federation on March 26, 2001 and Appendix No. 1 "Screening and diagnostic syphilis tests". [Приказ Минздрава РФ № 87 от 26.03.2001 г. «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса» и Приложение № 1 «Постановка отборочных и диагностических тестов на сифилис».]
42. Kitaeva N.V., Frigo N.V., Melechina L.E. Actual problems of syphilology. The modern technologies of diagnostics of a syphilitic infection Vestnik dermatologii i venerologii. 2008; (5): 51—59. [Китаева Н.В., Фриго Н.В., Мелехина Л.Е. Актуальные проблемы сифилидологии. Современные технологии диагностики сифилитической инфекции. Вестник дерматологии и венерологии 2008; 5: 51—59.]
43. Sidorova E.V., Lyachov V.F. Value of definition of IgM-antibodies in a syphilis serodiagnosis. STD. 1995; (4): 11—14. [Сидорова Е.В., Ляхов В.Ф. Значение определения противотрепонемных IgM-антител в серодиагностике сифилиса. ЗППП 1995; 4: 11—14.]

44. Zrein M., Maure I., Boursier F., Soufflet L. Recombinant antigen-based enzyme immunoassay for screening of *Treponema pallidum* antibodies in blood bank routine. *Clin Microbiol* 1995; 33(3): 525—527.
45. Chepurchenko N.V., Gladysheva M.V., Burkov A., et al. Preliminary results approbation of immunoenzymatic test system for identification of treponemspecific IgM. VIII ST Congress of dermatology and venereology of Russia. Abstracts. Moscow 2001. [Чепурченко Н.В., Гладышева М.В., Бурков А.Н. и соавт. Предварительные результаты апробации иммуноферментной тест-системы для определения трепонемоспецифических IgM. VIII Всероссийский съезд дерматовенерологов. М., 2001; II: 113—114.]
46. Frequency of identification of treponemspecific antibodies of class IgM at patients with various forms of a syphilis. II ST Congress of dermatology and venereology of Russia. Abstracts. St.Petersburg 2007: 159—160. [Китаева Н.В., Ротанов С.В., Фриго Н.В. и соавт. Частота выявления трепонемоспецифических антител класса IgM у больных различными формами сифилиса. II Всероссийский конгресс дерматовенерологов. Тезисы научных работ. С-Пб., 2007: 159—160.]
47. Kisileva G.A., Tkachev V.K., Bednova V.N. et al. Comparative studying of sensitivity and specificity of three immunoenzymatic test systems intended for identification of immunoglobulins of a class M to the activator of a syphilis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 200; (4): 6—10. [Киселева Г.А., Ткачев В.К., Беднова В.Н. и соавт. Сравнительное изучение чувствительности и специфичности трех иммуноферментных тест-систем, предназначенных для выявления иммуноглобулинов класса М к возбудителю сифилиса. *Вестник дерматологии и венерологии* 2000; 4: 6—10.]
48. Kulyash G.Yu. About a role of negative results of ELISA-enzymlinked immunosorbent assay on IgM to *Treponema pallidum* in mistakes at diagnostics and assessment of efficiency of treatment of syphilis. *STD*. 2002. [Куляш Г.Ю. О роли отрицательных результатов ИФА на IgM к *Treponema pallidum* в ошибках при диагностике и оценке эффективности лечения сифилиса. *ИППП* 2002; 2: 25—29.]
49. Goh B.T. Syphilis in adults. 2005. URL: <http://www.stijournal.com>.
50. Seña A.C., White B.L., Sparling P.F. Novel *Treponema pallidum* Serologic Tests: A Paradigm Shift in Syphilis Screening for the 21st Century. *Clin Infect Dis* 2010; 51(15): 700—708.
51. Young H., Moyes A., de Ste Croix I., McMillan A. A new recombinant latex agglutination test (Syphilis Fast) for the rapid serological diagnosis of syphilis. *Int J STD AIDS* 1998; 9: 196—200.
52. Muller F., Moskophidis M. Evaluation of an enzyme immunoassay for IgM antibodies to *Treponema pallidum* in syphilis in man. *Brit J vener Dis* 1984; 60: 288—292.
53. Castro R., Prieto E.S., Santo I. et al. Evaluation of enzyme immunoassay technique for detection antibodies against *Treponema pallidum*. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 250—253
54. McMillan A., Young H. Qualitative and quantitative aspects of serologic diagnosis of syphilis. *Int J STD AIDS* 2008; 19: 620—624.
55. Loseva O.K. Syphilis and pregnancy. *Basel* 2000: 13—18. [Лосева О.К. Сифилис и беременность. В кн.: Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и других урогенитальных инфекций. Сб. материалов рабочих совещаний дерматовенерологов и акушеров-гинекологов 1999—2000 гг. Базель: Хоффман ля Рош Лтд., 2000: 13—18.]
56. Chebotarev V.V., Zemtsov M.A., Chebotareva N.V. Serological reactions in syphilis diagnostics: reality and prospects. *Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases* 2005; (4): 7—10. [Чеботарев В.В., Земцов М.А., Чеботарева Н.В. Серологические реакции в диагностике сифилиса: реальность и перспективы. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2005; 4: 7—10.]
57. Chebotarev V.V., Zemtsov M.A., Pavlik L.V., Chebotareva N.V. Serorezistentnost problem at the patients with syphilis treated by modern techniques. *Clinical dermatology and venereology*. 2006; (2): 101—106. [Чеботарев В.В., Земцов М.А., Павлик Л.В., Чеботарева Н.В. Проблема серорезистентности у больных сифилисом, леченных по современным методикам. *Клиническая дерматология и венерология* 2006; 2: 101—106.]
58. Guseva S.N., Danilov S.I. IgM-FTA-ABS test use in inspection of pregnant women on activity of a syphilitic infection. *Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*. 2004; (6): 60—63. [Гусева С.Н., Данилов С.И. Использование теста IgM-РИФабс в обследовании беременных на активность сифилитической инфекции. *Рос. журнал кожных и венерических болезней* 2004; 6: 60—63.]
59. Lefevre J.-C., Bertrand M.-A., Bauriaud R. Evaluation of Capture Enzyme Immunoassays for Detection Immunoglobulins G and M to *Treponema pallidum* in Syphilis. *J Clin Microbiol* 1990; 28(8): 1704—1707.
60. Starchenko M.E., Granovich R.I., Danilov S.I. Value of definition of IgM fraction in syphilis diagnostics. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 1994; (1): 9—11. [Старченко М.Е., Гранович Р.И., Данилов С.И. Значение определения фракции IgM в диагностике сифилиса. *Вестник дерматологии и венерологии* 1994; 1: 9—11.]
61. Mardany S.G., Shersheva N.N. Development immunofluorescent diag-nostics for identification of antibodies of classes IgG and IgM to *Treponema pallidum*. XII ST Congress of dermatology and venereology of Russia. Abstracts. Moscow 2012. [Марданлы С.Г., Шершнева Н.Н. Разработка иммунофлуоресцентных диагностикумов для выявления антител классов G и M к *Treponema pallidum*. Тезисы научных работ: XII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов. М.: РОДВК, 2012: 36.]
62. Lewis L.L., Taber L.H., Baughn R.E. Evaluation of immunoglobulin M Western blot analysis in diagnosis of congenital syphilis. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 296—302.
63. Mayer M.P., Eddy T., Baughn R.E. Analysis of Western Blotting (Immunoblotting) Technique in Diagnosis of Congenital Syphilis. *J Clin Microbiol* 1994; 32(3): 629—633.
64. Ly T.D., Marcenaro C., Dautigny M. Evaluation of four fulliautomated immunoassays for diagnosis of syphilis. 20th Eur Congress of Clin Microbiol and Infect Dis 2010. URL: http://registration.akm.ch/2010eccsmiteinsicht.php?XNABSTRACT_ID=99115&XNSPRACHE_ID2.
65. Kubanova A.A., Kubanov A.A., Frigo N.B. et al. XII ST Congress of dermatology and venereology of Russia. Abstracts. 2012. Moscow. Useful model of the biochip for simultaneous definition of antibodies to kcardiolipin and to specific antigens of *T. pallidum*. [Кубанова А.А., Кубанов А.А., Фриго Н.В. и соавт. Полезная модель биочипа для одновременного определения антител к кардиолипину и специфическим антигенам *T. pallidum*. Тезисы научных работ: XII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов. М.: РОДВК, 2012: 28.]
66. Gomes E., Jespersen D.J., Harring J.A., Binniker M.J. Evaluation of the Bio-Rad BioPlex 2200 Syphilis Multiplex Flow Immunoassay for the Detection of IgG- and IgM-Class Antitreponemal Antibodies. *Clin and Vaccin Immunol* 2010; 17(6): 966—968.

об авторах:

С.В. Ротанов — д.м.н., доцент, профессор кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем, и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Р.Н. Чупров-Неточин — научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Ф.А. Эрматова — аспирант кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва