

# Информативность трепонемоспецифических антител класса М при диагностике сифилиса

С.В. Ротанов<sup>1,2</sup>, Ф.А. Эрматова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

С применением четырех современных методов лабораторных исследований, предназначенных для выявления антител к *T. pallidum* (ИФА<sub>IgG+IgM+IgA</sub>, ИФА<sub>IgM</sub>, РИФ<sub>абс</sub>-IgG и РИФ<sub>абс</sub>-IgM), проведено сравнительное изучение 474 образцов крови, полученных от больных с разными клиническими формами сифилиса, и 152 — от здоровых лиц. Результаты исследования позволили оценить по ГОСТ Р 53022.3-2008 показатели информативности применения новых медицинских технологий: ИФА<sub>IgM</sub> и РИФ<sub>абс</sub>-IgM при диагностике разных клинических форм сифилиса. При диагностике ранних форм сифилиса на начальных этапах развития инфекции рекомендовано определение специфических IgM к *T. pallidum* в ИФА<sub>IgM</sub> и РИФ<sub>абс</sub>-IgM, характеризующихся высокими показателями клинической чувствительности (при первичном сифилисе — 97,26 и 95,89%, при вторичном сифилисе — 93,50 и 89,50% соответственно) и специфичности (98,37 и 86,30% соответственно). При диагностике скрытых форм сифилиса не рекомендовано применение ИФА<sub>IgM</sub> и РИФ<sub>абс</sub>-IgM ввиду низкой клинической чувствительности этих исследований (16,67—61,61 и 26,09—53,93% соответственно).

**Ключевые слова:** сифилис, диагностика, антитела класса М, иммуноферментный анализ, реакция иммунофлюоресценции, информативность методов лабораторного исследования.

Контактная информация: rotanov@cnikvi.ru; svrotanov@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (3): 48—55.

# Information value of treponema-specific class M antibodies for syphilis diagnostics

S.V. Rotanov<sup>1,2</sup>, F.A. Ermatova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Korolenko str. 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

<sup>2</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (RNRMU)

Ostrovityanova street, 117997, Moscow, Russia

The authors conducted a comparative study of 474 blood samples collected from patients suffering from different clinical forms of syphilis and 152 healthy subjects using four present-day laboratory methods intended to reveal anti *T. pallidum* antibodies (EIA<sub>IgG+IgM+IgA</sub>, EIA<sub>IgM</sub>, IF<sub>abs</sub> (IgG) and IF<sub>abs</sub>-IgM). The study results helped assess the information value of the new medical technologies based on State Standard GOST R 53022.3-2008: EIA<sub>IgM</sub> and IF<sub>abs</sub>-IgM as applied to diagnostics of clinical forms of syphilis. For early syphilis diagnostics, it is recommended to determine specific IgM to *T. pallidum* in EIA<sub>IgM</sub> and IF<sub>abs</sub>-IgM characterized by high clinical sensitivity (97.26% and 95.89% for primary syphilis; 93.50 and 89.50% for secondary syphilis, respectively) and specificity (98.37% and 86.30%, respectively). It is not recommended to use EIA<sub>IgM</sub> and IF<sub>abs</sub>-IgM for latent forms of syphilis due to low clinical sensitivity of these tests (16.67-61.61% and 26.09-53.93%, respectively).

**Key words:** syphilis, diagnostics, Class M antibodies, enzyme immunoassay, immunofluorescence test, information value of laboratory methods.

Corresponding author: rotanov@cnikvi.ru; svrotanov@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 3: 48—55.

■ Известно, что специфические антитела класса М могут быть определены в крови человека или лабораторного животного уже через 2 недели после инфицирования *T. pallidum*, что клинически соответствует инкубационному периоду заболевания сифилисом. В течение первичного периода заболевания содержание специфических иммуноглобулинов класса М (IgM) в крови больных сифилисом продолжает постепенно нарастать и сохраняется на достаточно высоком уровне при вторичном сифилисе; при этом происходит постепенное переключение гуморального иммунного ответа с выработки антител класса М на антитела класса IgG [1—6].

В этой связи многими исследователями предлагалось осуществлять определение специфических IgM к антигенам *T. pallidum* с целью лабораторного подтверждения заболевания сифилисом на более ранних этапах развития инфекции, когда исследование специфических антител других классов еще не позволяет получать диагностически значимый ответ [6—10].

Для выявления трепонемоспецифических IgM были разработаны различные лабораторные методики: иммуноферментный анализ (ИФА) на твердой фазе и линейный иммуноблоттинг (ИБ) на микропористых стрипах с использованием антивидовых конъюгатов на основе моноклональных антител к тяжелой цепи в структуре IgM человека, а также реакция непрямой иммунофлюоресценции (РИФ) с исследованием 19S-фракции сыворотки крови, содержащей тяжелые IgM [10—16].

Однако качество первых отечественных наборов реагентов, разработанных для проведения ИФА<sub>IgM</sub> с целью диагностики сифилиса, по показателям клинической информативности не оправдало ожиданий специалистов практического здравоохранения, так как исследование не позволяло выявлять трепонемоспецифические антитела у значительной части больных с установленным клиническим диагнозом раннего сифилиса [10, 1—20]. По мнению других авторов, применение диагностических наборов реагентов различного производства при исследовании сывороток крови в ИФА<sub>IgM</sub> для диагностики сифилиса показывало хорошую воспроизводимость результатов [21].

Реакция непрямой иммунофлюоресценции для выявления антител к *T. pallidum*, впервые разработанная W. Deason и V. Falcone в 1957 г., предполагает использование в качестве антигена всего набора антигенных детерминант, присущего цельной клетке патогенной бледной трепонемы, в связи с чем в сыворотке крови обследуемых пациентов могут выявляться неспецифические антитела к групповым антигенам сапрофитных трепонем и других микроорганизмов. Обеспечение специфичности исследований в РИФ при диагностике сифилиса достигается снижением уровня неспецифического сигнала путем предварительного разведения исследуемых образцов в 200 раз (модификация РИФ200) или связывания (абсорбции) групповых ан-

тител антигеном, приготовленным из культуральных трепонем штамма Reiter (РИФ<sub>abc</sub>) [22, 23].

Высокая клиническая эффективность результатов исследования в РИФ<sub>abc</sub> позволила оценить этот метод исследования в качестве «золотого стандарта» иммуносерологического обследования для диагностики сифилиса [24].

До последнего времени в России при диагностике сифилиса широко использовали методики исследования в РИФ, основанные на выявлении только специфических IgG антител [23, 25].

Отечественными производителями налажен выпуск более совершенных наборов реагентов для ИФА<sub>IgM</sub> (с использованием технологии ловушки, «capture», позволяющей первоначально в образце определять IgM суммарно, с последующим выявлением среди них специфических антител к антигенам *T. pallidum*), а также разработаны новые технологии детекции специфических IgM к антигенам *T. pallidum* в ИБ<sub>IgM</sub> и РИФ<sub>IgM</sub> [26]. Однако публикации научных данных по оценке клинической информативности использования новых диагностических наборов реагентов при обследовании больных сифилисом немногочисленны.

Настоящее исследование проведено с целью экспериментального определения показателей клинической информативности по ГОСТ Р 53022.3-2008 [27] применения технологий ИФА<sub>IgM</sub> и РИФ<sub>abc</sub>-IgM для выявления специфических антител к *T. pallidum* при диагностике разных клинических форм сифилиса.

## Материал и методы

Исследование выполнено на 474 образцах сыворотки крови, полученных от больных сифилисом с установленным клиническим диагнозом, в том числе: сифилис первичный — 73 образца, вторичный — 200, скрытый ранний — 112, скрытый, неуточненный как ранний или поздний — 59 и скрытый поздний — 30. Группу сравнения составили 123 образца крови, полученные от лиц без клинических и анамнестических указаний на активный или перенесенный сифилис: 112 — от здоровых доноров крови и 11 — от обследованных добровольцев. Дополнительную группу сравнения составили 29 образцов крови, полученных от лиц с биологическими ложноположительными результатами исследований в иммунологических тестах для диагностики сифилиса (БЛПР).

На подготовительном этапе к исследованию все образцы сыворотки крови были аттестованы по содержанию специфических антител к антигенам *T. pallidum* в ИФА (суммарно пул IgG + IgM + IgA) с наборами реагентов «РекомбиБест антипаллидум-суммарные антитела» (производство по ТУ 9398-069-05941003-2017; РУ № ФСР 2007/00614 от 17.08.2007; ЗАО «Вектор-Бест», Россия) и в РИФ<sub>abc</sub> — с наборами реагентов «ЛюмиБест антипаллидум» для выявления антител к *Treponema pallidum* методом иммунофлюоресцен-

ции (производство по ТУ 9398-339-23548172-2012; РУ № ФСР 2012/13695 от 30.07.2012; ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Изучение антител класса М к антигенам возбудителя сифилиса в образцах крови проводили: в ИФА — с наборами реагентов «ИФА-АНТИ-ЛЮИС-М», тест-система иммуноферментная для выявления антител класса М к возбудителю сифилиса (производство по ТУ 9398-201-05941003-2012; РУ № РЗН 2013/126 от 26.02.2013ООО; НПО «Диагностические системы», Россия); в РИФ<sub>абс</sub>-IgM — с наборами реагентов «Антипаллидум-Флюороген-IgM», диагностиком для выявления антител класса М к *Treponema pallidum* в реакции иммунофлюоресценции (производство по ТУ 9398-128-70423725-2011; ЗАО «ЭКОлаб», Россия; РУ — на этапе регистрации в Российской Федерации).

Результаты исследования в ИФА оценивали по величине коэффициента позитивности (КП), представляющего собой частное от деления, полученного при спектрофотометрическом определении значения оптической плотности в реакционной лунке с исследуемым образцом (ОП<sub>i</sub>) на значение оптической плотности критической (ОП<sub>cut off</sub>), которая рассчитывалась для каждой аналитической постановки на основе значения ОП в лунках с отрицательным контролем в наборе (ОП<sub>к</sub>) и дополнительного коэффициента, рассчитанного производителем наборов с учетом возможного влияния случайных факторов. Величину  $KP \geq 1,0$  интерпретировали как положительный результат, а абсолютное значение КП использовали в качестве характеристики полуколичественного содержания антител к исследуемым антигенам в образце.

Учет и интерпретация результатов исследования в РИФ предусматривали качественную (по дихотомической шкале: выявлено и не выявлено) и полуколичественную (градация уровня антител в условных единицах — «плюсах»: от + до ++++, в зависимости от интенсивности свечения трепонем) методики оценки. В соответствии с указаниями инструкций по проведению РИФ значение + (слабое свечение) с набором реагентов «ЛюмиБест антипаллидум» учитывали как отрицательный результат, а с набором «Антипаллидум-Флюороген-IgM» — как минимальное выражение положительного результата.

## Результаты и обсуждение

### Изучение содержания суммарных (IgG, IgM, IgA) антител к *T. pallidum* методами ИФА и РИФ<sub>абс</sub>

При исследовании 474 образцов сыворотки крови больных сифилисом в ИФА с целью их аттестации на содержание антител к антигенам *T. pallidum* (классов G, M и A суммарно) положительные результаты были получены в 469 (98,95%) случаях, в том числе при сифилисе первичном — в 71 (97,26%) из 73, вторичном — в 200 (100%) из 200, скрытом раннем — в 112 (100%) из 112, скрытом неуточненном как ранний или

поздний — в 57 (96,61%) из 59, сифилисе скрытом позднем — в 29 (96,67%) из 30.

Показатели КП, рассчитанные для всех положительных результатов, варьировали в интервале от 1,09 до 25,56 ( $M \pm m$ : 12,16  $\pm$  0,20): при сифилисе первичном — от 1,45 до 16,89 (8,29  $\pm$  0,40), вторичном — от 1,09 до 25,56 (14,23  $\pm$  0,24), скрытом раннем — от 1,58 до 21,00 (12,21  $\pm$  0,38), скрытом неуточненном как ранний или поздний — от 1,73 до 17,78 (11,37  $\pm$  0,52), скрытом позднем — от 1,56 до 16,11 (8,53  $\pm$  0,80).

При изучении в РИФ<sub>абс</sub> этого же набора сывороток крови ( $n = 474$ ) антитела к антигенам *T. pallidum* были выявлены в 465 (97,89%) образцах: при сифилисе первичном — в 69 (95,71%), вторичном — в 200 (100%), скрытом раннем — в 112 (100%), скрытом неуточненном как ранний или поздний — в 56 (94,92%), скрытом позднем — в 28 (93,33%). Показатели содержания антител к *T. pallidum*, определяемых в РИФ<sub>абс</sub>, колебались от ++ до ++++, при этом среднее значение ( $M \pm m$ ) результата исследования составило 3,00  $\pm$  0,10 плюса; в том числе при первичном — 3,01  $\pm$  0,07, вторичном — 3,33  $\pm$  0,05, скрытом раннем — 3,21  $\pm$  0,07, скрытом неуточненном как ранний или поздний — 2,96  $\pm$  0,12 и скрытом позднем — 2,55  $\pm$  0,16.

Исследование в ИФА<sub>IgG+IgM+IgA</sub> 123 образцов сыворотки крови, полученных от лиц без указаний на наличие сифилиса, и 29 образцов с БЛПР показало отрицательные результаты со всеми образцами; интервалы наблюдавшихся значений КП составили 0,00—0,36 ( $M \pm m$ : 0,13  $\pm$  0,01) и 0,07—0,64 ( $M \pm m$ : 0,16  $\pm$  0,01) соответственно. Определение в этих образцах крови антител к *T. pallidum* в РИФ<sub>абс</sub> позволило получить 136 (89,47%) отрицательных и 16 (10,53%) слабоположительных (++) результатов: 11 (8,94%) — у здоровых доноров и 5 (17,24%) — с сыворотками крови, полученными от лиц с БЛПР.

Таким образом, при аттестации 474 образцов крови основной группы содержание трепонемоспецифических антител при постановке ИФА<sub>IgG+IgM+IgA</sub> было определено в 469 (98,95%) образцах, а в РИФ<sub>абс</sub> — в 465 (97,89%). Одновременно двумя использованными для аттестации методами исследования антитрепонемные антитела не были выявлены только в 2 образцах сыворотки крови при сифилисе первичном. При этом применение метода ИФА<sub>IgG+IgM+IgA</sub> с целью определения антител к *T. pallidum* показало несколько более высокую чувствительность по сравнению с РИФ<sub>абс</sub> (98,95 и 97,89% соответственно).

Изучение 152 образцов сыворотки крови групп сравнения (здоровых лиц и пациентов с БЛПР) в ИФА<sub>IgG+IgM+IgA</sub> позволило получить отрицательные результаты, свидетельствовавшие об отсутствии антител к *T. pallidum*, в 100% случаев, в то время как в РИФ<sub>абс</sub> — только в 136 (89,47%) случаях. Полученные данные охарактеризовали РИФ<sub>абс</sub> как метод, уступающий по показателю клинической специфичности результатам исследования в ИФА<sub>IgG+IgM+IgA</sub>.

### Исследование методом ИФА<sub>IgM</sub>

Исследование образцов сыворотки крови больных основной группы в ИФА<sub>IgM</sub>, проведенное с целью определения специфических IgM к *T. pallidum*, позволило получить только 363 (76,58%) положительных результата, в том числе при сифилисе первичном — 71 (97,26%) из 73, вторичном — 187 (93,5%) из 200, скрытом раннем — 69 (61,61%) из 112, скрытом неуточненном как ранний или поздний — 31 (52,54%) из 59, скрытом позднем — 5 (16,67%) из 30 (табл. 1).

При этом отрицательные результаты исследования одновременно в ИФА<sub>IgG+IgM+IgA</sub> и ИФА<sub>IgM</sub> наблюдали у одного больного сифилисом первичным, двух — скрытым неуточненным как ранний или поздний и у одного — сифилисом скрытым поздним.

Значения КП положительных результатов в ИФА<sub>IgM</sub> колебались от 1,05 до 22,18 ( $M \pm m$ :  $9,28 \pm 0,31$ ): при сифилисе первичном — от 1,58 до 22,18 ( $13,47 \pm 0,58$ ), вторичном — от 1,08 до 21,87 ( $9,95 \pm 0,40$ ), скрытом раннем — от 1,13 до 18,56 ( $6,07 \pm 0,54$ ), скрытом неуточненном как ранний или поздний — от 1,05 до 17,55 ( $4,38 \pm 0,78$ ), скрытом позднем — от 1,28 до 5,48 ( $2,57 \pm 0,75$ ).

Полученные данные позволили оценить клиническую чувствительность исследований в ИФА<sub>IgM</sub> при диагностике сифилиса первичного как достаточно высокую (97,26%) и соответствующую таковой при ИФА<sub>IgG+IgM+IgA</sub>. При сифилисе вторичном показатель клинической чувствительности, установленный в ИФА<sub>IgM</sub> (93,5%), был несколько ниже, чем в ИФА<sub>IgG+IgM+IgA</sub> (100%). При скрытых формах сифилиса информативность определения специфических IgM к антигенам *T. pallidum* в ИФА более существенно уступала резуль-

тативности исследования методом ИФА<sub>IgG+IgM+IgA</sub>: при скрытом раннем — 61,61 против 100%, при скрытом неуточненном как ранний или поздний — 52,54 против 96,61% и при сифилисе скрытом позднем — 16,67 против 96,67%.

О более выраженной роли IgM в гуморальном иммунном ответе на антигены *T. pallidum* у больных ранними формами сифилиса свидетельствовала также величина среднего показателя КП в ИФА<sub>IgM</sub>: КП был максимальным ( $13,47 \pm 0,58$ ) на начальном этапе развития инфекции, при сифилисе первичном, и снижался при более длительном течении заболевания: при сифилисе вторичном — до  $9,95 \pm 0,40$ , при скрытых формах сифилиса — до  $4,38 \pm 0,78$ ;  $2,57 \pm 0,75$  и  $9,28 \pm 0,31$  соответственно. Выявленная динамика величины КП в ИФА<sub>IgM</sub> не противоречит современной концепции образования антител у больных сифилисом: гуморальный иммунитет человека после инфицирования *T. pallidum* дебютирует выработкой специфических IgM, с постепенным переключением на синтез антител класса G и снижением образования антител класса M, а также появлением антител класса A.

Таким образом, полученные результаты позволили установить высокую клиническую чувствительность исследований в ИФА<sub>IgM</sub> при диагностике первичного (97,26%) и вторичного сифилиса (93,50%) и низкую чувствительность изучаемого метода при выявлении скрытых форм заболевания (61,61; 52,54 и 16,67% соответственно), что определяет показания к использованию метода.

Исследование в ИФА<sub>IgM</sub> образцов группы сравнения выявило положительные результаты у 2 (1,63%) из 123 здоровых доноров крови и у 2 (6,90%) из

Таблица 1

Результаты определения в ИФА специфических антител к антигенам *T. pallidum* у больных сифилисом и здоровых лиц

Клиническая форма сифилиса	Результаты выявления специфических антител в образцах			
	количество положительных результатов, абс (%)		полуколичественная оценка содержания антител по значению КП ( $M \pm m$ )	
	ИФА <sub>IgG+IgM+IgA</sub>	ИФА <sub>IgM</sub>	ИФА <sub>IgG+IgM+IgA</sub>	ИФА <sub>IgM</sub>
Первичный ( $n = 73$ )	71 (97,26)	71 (97,26)	$8,29 \pm 0,40$	$13,47 \pm 0,58$
Вторичный ( $n = 200$ )	200 (100)	187 (93,50)	$14,23 \pm 0,24$	$9,95 \pm 0,40$
Скрытый ранний ( $n = 112$ )	112 (100)	69 (61,61)	$12,21 \pm 0,38$	$6,07 \pm 0,54$
Скрытый неуточненный как ранний или поздний ( $n = 59$ )	57 (96,61)	31 (52,54)	$11,37 \pm 0,52$	$4,38 \pm 0,78$
Скрытый поздний ( $n = 30$ )	29 (96,67)	5 (16,67)	$8,69 \pm 0,78$	$2,57 \pm 0,75$
Всего больные сифилисом ( $n = 474$ )	469 (98,95)	363 (76,58)	$12,16 \pm 0,20$	$9,28 \pm 0,31$
Здоровые доноры крови ( $n = 123$ )	0 (0)	2 (1,63)	$0,13 \pm 0,01$	$2,18 \pm 0,03$
Пациенты с БЛПР ( $n = 29$ )	0 (0)	2 (6,90)	$0,16 \pm 0,01$	$2,22 \pm 1,20$
Всего группа сравнения ( $n = 152$ )	0 (0)	4 (2,63)	$0,14 \pm 0,01$	$2,20 \pm 0,55$

29 пациентов с БЛПР; всего по группе сравнения — 4 (2,63%) положительных результата. Количество отрицательных результатов — 148, установленное при исследовании 152 образцов, полученных от лиц без сифилиса, позволило определить высокую клиническую специфичность исследования методом ИФА<sub>IgM</sub> — 97,37%.

### Исследование методом РИФ<sub>абс</sub>-IgM

Ввиду ограниченного количества наборов реагентов исследование в РИФ<sub>абс</sub>-IgM было проведено только для 423 образцов сыворотки крови основной группы (больные сифилисом), что позволило получить 319 (75,41%) положительных результатов, в том числе 70 (95,89%) из 73 — при первичном, 179 (89,50%) из 200 — при вторичном, 48 (53,93%) из 89 — при скрытом раннем, 16 (42,11%) из 38 — при скрытом неуточненном как ранний или поздний и 6 (26,09%) из 23 — при сифилисе скрытом позднем (табл. 2).

Полуколичественные показатели содержания флюоресцирующих антител в образцах колебались в интервале от ++ до +++++, при этом среднее значение ( $M \pm m$ ) результата в условных единицах «плюсах» составило  $2,79 \pm 0,05$ , в том числе при первичном —  $3,04 \pm 0,07$ , вторичном —  $2,98 \pm 0,06$ , скрытом раннем —  $2,13 \pm 0,09$ , скрытом неуточненном как ранний или поздний —  $2,13 \pm 0,12$  и скрытом позднем —  $2,17 \pm 0,21$ .

В РИФ<sub>абс</sub>-IgM с образцами крови больных сифилисом всего было получено 104 (24,59%) отрицательных результата. Отрицательные результаты в РИФ<sub>абс</sub>-IgM при сифилисе первичном наблюдали

с 3 (4,29%) образцами: один из которых в РИФ<sub>абс</sub>, ИФА<sub>IgM</sub> и ИФА<sub>IgM+IgG+IgA</sub> также демонстрировал отсутствие трепонемоспецифических антител, другой — в РИФ<sub>абс</sub> показывал положительный результат +++, а методом ИФА<sub>IgM</sub> определялся низкий уровень антител (КП = 1,58), с третьим образцом в РИФ<sub>абс</sub> был получен отрицательный результат +, а в ИФА<sub>IgM</sub> определен положительный ответ со средним содержанием антител класса М (КП = 4,67).

При вторичном сифилисе отрицательные результаты в РИФ<sub>абс</sub>-IgM были определены с 21 (10,50%) образцом, из которых в ИФА<sub>IgM</sub> в 7 случаях специфические IgM также не были выявлены, в 6 они определялись в низкой концентрации ( $1,18 \leq \text{КП} \leq 2,11$ ), в 6 — в средней ( $4,1 \leq \text{КП} \leq 9,92$ ) и в 2 случаях — в высокой концентрации ( $10,19 \leq \text{КП} \leq 17,46$ ). Со всеми этими образцами (21), полученными у больных вторичным сифилисом и показавшими в РИФ<sub>абс</sub>-IgM отрицательные результаты, в РИФ<sub>абс</sub> при аттестации наблюдали положительные результаты: ++ — 3 и +++/++++ — 18 образцов.

Антитела класса М к антигенам *T. pallidum* не были выявлены в РИФ<sub>абс</sub>-IgM в 41 (46,07%) случае у больных скрытым сифилисом ранним; при этом в ИФА<sub>IgM</sub> с 23 из них также были получены отрицательные результаты, в 7 случаях IgM определялись в низкой ( $1,0 \leq \text{КП} \leq 2,5$ ), в 10 — в средней ( $2,76 \leq \text{КП} \leq 9,47$ ) и в 1 случае — в высокой ( $7,9 \leq \text{КП} \leq 10,7$ ) концентрации.

При сифилисе неуточненном как ранний или поздний антитела в РИФ<sub>абс</sub>-IgM не были определены в 22 (57,89%) случаях; результаты исследования этих сывороток в ИФА<sub>IgM</sub> в 10 случаях также были отрица-

Таблица 2

Результаты определения в РИФ<sub>абс</sub> специфических антител к антигенам *T. pallidum* у больных сифилисом и здоровых лиц

Клиническая форма сифилиса	Результаты выявления специфических антител в образцах			
	количество положительных результатов, абс. (%)		полуколичественная оценка содержания антител в плюсах ( $M \pm m$ )	
	РИФ <sub>абс</sub> (IgG)	РИФ <sub>абс</sub> -IgM	РИФ <sub>абс</sub> (IgG)	РИФ <sub>абс</sub> -IgM
Первичный ( $n = 73$ )	69 (94,52)	70 (95,89)	$3,01 \pm 0,07$	$3,04 \pm 0,07$
Вторичный ( $n = 200$ )	200 (100)	179 (89,50)	$3,33 \pm 0,05$	$2,98 \pm 0,06$
Скрытый ранний ( $n = 112$ )	112 (100)	48 (53,93) $n = 89$	$3,21 \pm 0,07$	$2,13 \pm 0,09$
Скрытый неуточненный как ранний или поздний ( $n = 59$ )	56 (94,92)	16 (42,11) $n = 38$	$2,96 \pm 0,12$	$2,13 \pm 0,12$
Скрытый поздний ( $n = 30$ )	28 (93,33)	6 (26,09) $n = 23$	$2,55 \pm 0,16$	$2,17 \pm 0,21$
Всего больные сифилисом ( $n = 474$ )	465 (97,89)	319 (75,41) $n = 423$	$3,00 \pm 0,10$	$2,79 \pm 0,05$
Здоровые доноры крови ( $n = 123$ )	11 (8,94)	3 (5,77) $n = 52$	$0,29 \pm 0,06$	
Пациенты с БЛПР ( $n = 29$ )	5 (17,24)	7 (33,33) $n = 21$	$0,17 \pm 0,12$	
Всего группа сравнения ( $n = 152$ )	16 (10,53)	10 (13,70) $n = 73$	$0,21 \pm 0,10$	

тельными, в 9 случаях антитела класса М выявлялись в низкой ( $1,0 \leq \text{КП} \leq 2,5$ ) и в 10 случаях — в средней ( $2,71 \leq \text{КП} \leq 7,11$ ) концентрации.

При сифилисе скрытом позднем в РИФ<sub>абс</sub>-IgM исследуемые маркеры не были определены в 17 (73,91%) случаях; результаты исследования этих сывороток в ИФА<sub>IgM</sub> в 15 случаях были также отрицательными, а в 2 случаях антитела класса М выявлялись в низкой концентрации ( $1,77 \leq \text{КП} \leq 2,36$ ).

Изучение в РИФ<sub>абс</sub>-IgM 73 образцов сыворотки крови из группы сравнения, полученных от лиц без указаний на наличие сифилиса, выявило 10 (13,70%) положительных результатов, в том числе 3 (5,77%) — из 52 исследованных образцов здоровых доноров крови и 7 (33,33%) — из 21 исследованного образца с БЛПР.

Таким образом, на основании проведенных исследований была показана высокая клиническая чувствительность метода РИФ<sub>абс</sub>-IgM только при обследовании лиц с первичным сифилисом, при этом установленная величина превышала аналогичный показатель при РИФ<sub>абс</sub> (95,89 и 94,52% соответственно). При других формах сифилиса применение метода РИФ<sub>абс</sub>-IgM по показателю клинической чувствитель-

ности существенно уступало исследованию в РИФ<sub>абс</sub> (89,50% против 100% — при вторичном; 53,93% против 100% — при скрытом раннем; 42,11% против 94,92% — при скрытом неуточненном как ранний или поздний и 29,09% против 93,33% — при сифилисе скрытом позднем).

При обследовании в РИФ<sub>абс</sub>-IgM у лиц без сифилитической инфекции наблюдается до 13,70% неспецифических положительных результатов, что характеризует его с позиций недостаточно высокой специфичности — 86,30%.

Результаты исследований, проведенных с образцами крови, полученными от больных сифилисом и здоровых лиц, позволили провести подсчет показателей информативности изучавшихся методов диагностических лабораторных исследований по ГОСТ Р 53022.3-2008 (табл. 3).

Анализ полученных показателей информативности позволил определить значение и возможность использования исследований, основанных на выявлении специфических Ig/M к антигенам возбудителя сифилиса, при ранней диагностике разных клинических форм сифилиса.

Таблица 3

Показатели клинической информативности исследований для ранней диагностики сифилиса (по ГОСТ Р 55022.3-2008)

Показатель	Установленная величина показателя, %			
	ИФА <sub>IgG+IgM+IgA</sub>	ИФА <sub>IgM</sub>	РИФ <sub>абс</sub>	РИФ <sub>абс</sub> -IgM
Клиническая чувствительность — количество положительных результатов, полученных у лиц с установленным диагнозом сифилиса В том числе:	98,95	76,58	97,89	75,41
Сифилис первичный	97,26	97,26	94,52	95,89
Сифилис вторичный	100	93,50	100	89,50
Сифилис скрытый ранний	100	61,61	100	53,93
Сифилис скрытый неуточненный как ранний или поздний	96,61	52,54	94,92	42,11
Сифилис скрытый поздний	96,67	16,67	93,33%	26,09
Клиническая специфичность — количество отрицательных результатов, полученных при обследовании здоровых лиц	100	98,37	89,47	86,30
Диагностическая эффективность — количество результатов, адекватно отражающих состояние здоровья при обследовании больных сифилисом и здоровых лиц	99,20	81,63	96,01	77,02
Предсказательная ценность положительных результатов — вероятность наличия заболевания при получении положительного результата в исследовании	100	98,91	96,67	96,96
Предсказательная ценность отрицательных результатов — вероятность отсутствия заболевания при получении отрицательного результата в исследовании	96,82	57,79	93,79	62,28

*Примечание.* Цветом выделены показатели выше 95%, что соответствует современным требованиям к уровню информативности лабораторных исследований для диагностики сифилиса [26].

## Выводы

1. Проведенное с целью аттестации клинических образцов исследование позволило оценить ИФА<sub>IgG+IgM+IgA</sub> в качестве более информативного метода выявления специфических антител к антигенам *T. pallidum* по сравнению с исследованием в РИФ<sub>abc</sub> при диагностике всех клинических форм сифилиса; клиническая чувствительность указанных методов исследования составила 98,95 и 97,89% соответственно; клиническая специфичность — 100 и 89,47% соответственно; диагностическая эффективность — 99,20 и 96,01% соответственно.

2. При диагностике ранних форм сифилиса на начальных этапах развития инфекции рекомендовано определение специфических антител класса М к *T. pallidum* методами ИФА<sub>IgM</sub> и РИФ<sub>abc</sub>-IgM, обладающими высокой клинической чувствительностью (при первичном сифилисе 97,26 и 95,89% соответственно,

при вторичном сифилисе — 93,50 и 89,50% соответственно) и специфичностью (98,37 и 86,30% соответственно).

3. При диагностике скрытых форм сифилиса применение ИФА<sub>IgM</sub> и РИФ<sub>abc</sub>-IgM не рекомендовано ввиду низкой клинической чувствительности результатов этих исследований (16,67–61,61 и 26,09–53,93% соответственно).

4. При использовании методов ИФА<sub>IgG+IgM+IgA</sub>, ИФА<sub>IgM</sub>, РИФ<sub>abc</sub> и РИФ<sub>abc</sub>-IgM для диагностики сифилиса наибольшей информативностью обладают положительные, нежели отрицательные результаты исследования, так как показатели предсказательной ценности их положительных результатов (100, 98,91, 96,67 и 96,96% соответственно) во всех случаях существенно выше, чем показатели предсказательной ценности отрицательных результатов (96,82, 57,79, 93,79 и 62,28% соответственно). ■

## Литература

- Kern A. Fundamentals and prospects of syphilis serology. *Dermatol Monatsschr* 1979; 165 (11): 769—782.
- Lyakhov V.F., Borisenko K.K., Potekaev N.S. et al. Dynamics of a specific antitreponemal immunoglobulin at early forms of a syphilis. *Vestnik dermatologii i venerologii* [Ляхов В.Ф., Борисенко К.К., Потехаев Н.С. и др. Динамика трепонемоспецифической иммуноглобулинемии при ранних формах сифилиса. *Вестн дерматол и венерол.* 1990; 8: 38—42.]
- Kashkin K.P. Immunologic 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.]
- Yarilin A.A. *Immunology 2010* [Ярилин А.А. Иммунология. М: ГЭОТАР-Медиа, 2010.]
- Krasnoselskikh T.B., 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*. *Пробл соврем дерматол, венерол и косметол.* 2010; 1: 84—87.]
- Rotanov S.V., Chuprov-Netochin R.N., Ermatova F.A. Methods for the determination of M class anti-*T. pallidum* antibodies for early diagnostics of syphilis. *Vest dermatol venerol.* 2013; (1): 14—20. [Ротанов С.В., Чупров-Неточин Р.Н., Эрматова Ф.А. Методы выявления антител класса М к антигенам *T. pallidum* для ранней диагностики сифилиса. *Вестн дерматол и венерол.* 2013; 1: 14—20.]
- Petrishina S.V. Laboratory diagnostics of a syphilis. *Russ J Skin Sex Transmitt Dis.* 2004; (2): 46—49. [Петришина С.В. Лабораторная диагностика сифилиса. *Росс. журн. кожн. и венерич. болезней.* 2004; 2: 46—49.]
- Akovbyan V.A., Nesterenko V.G. Part 7. Syphilis. *Diagnosics.* Moscow: Media Sfera Publ. 2007; 306—323. [Аковбян В.А., Нестеренко В.Г. Глава 7. Сифилис. Диагностика. В кн.: Аковбян В.А., редактор. *Инфекции, передаваемые половым путем.* М: Медиа Сфера 2007; 306—323.]
- Sokolovsky E.V., Frigo N.V., Rotanov S.V. The guide to laboratory diagnostics of syphilis in countries of Eastern Europe. *Vestn. dermatol. i venerol.* 2008; (5): 87—89. [Соколовский Е.В., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и др. Руководство по лабораторной диагностике сифилиса в странах Восточной Европы. *Вестн дерматол и венерол.* 2008; 5: 87—96.]
- Sokolovsky E.V., Savicheva A.V. et al. The laboratory diagnosis of syphilis. SPb: N-L Publ 2009. [Соколовский Е.В., Савичева А.В. и др. Лабораторная диагностика сифилиса: Методические рекомендации. СПб: Изд-во Н-Л 2009.]
- Pedersen N.S., Sheller J.P., Ratnam A.V., Hira S.K. Enzymelinked Im-munosorbent 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.
- Starchenko M.E., Granovich R.I., Danilov S.I. Value of definition of IgM fraction in syphilis diagnostics. *Vestn dermatol venerol.* 1994; (1): 9—11. [Старченко М.Е., Гранович Р.И., Данилов С.И. Значение определения фракции IgM в диагностике сифилиса. *Вестн дерматол и венерол.* 1994; 1: 9—11.]
- Schmidt B.L., Edjlalipour 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.
- Schmidt B.L., Luger A., Duschet P. et al. Spezifische IgM-Teste in der Syphilis-Diagnose. *Hautarzt* 1994; 45(10): 685—689.
- Guseva S.N., Danilov S.I. Use of the IgM-IFT abs test in examination of pregnant females for the activity of syphilis infection. *Russ J skin sex transmitt dis.* 2004; (6): 60—63. [Гусева С.Н., Данилов С.И. Использование теста IgM-РИФАбс в обследовании беременных на активность сифилитической инфекции. *Росс. журн. кожн. и венерич. болезней.* 2004; 6: 60—63.]
- Tkachev V.K., Vyatkina T.G. Syphilis IFA-diagnosics: information and methodical book. 2005. [Ткачев В.К., Вяткина Т.Г. ИФА-диагностика сифилиса: информационно-методическое пособие. 3-е изд., 2005. URL: <http://www.vectorbest.ru/brosh/9607.htm>.]
- Kulyash G.Yu. About a role of negative results of ELISA — enzymelinked 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.]
- Chebotaeva V.V., Zemtsov M.A., Chebotareva N.V. Serological reactions in syphilis diagnostics: reality and prospects. *Russ J skin sex transmitt dis.* 2005; (4): 7—10. [Чеботарева В.В., Земцов М.А., Чеботарева Н.В. Серологические реакции в диагностике сифилиса: реальность и перспективы. *Росс. журн. кожн. и венерич. болезней.* 2005; 4: 7—10.]
- Chebotaeva V.V., Zemtsov M.A., Pavlik L.V., Snebotaeva N.V. Serorezistentnost problem at the patients with syphilis treated by modern techniques. *Clin dermatol venerol* 2006; (2): 101—106. [Чеботарева В.В., Земцов М.А., Павлик Л.В., Снеботарева Н.В. Проблема серорезистентности у больных сифилисом, леченных по современным методикам. *Клин. дерматол. и венерол.* 2006; 2: 101—106.]
- Kitaeva N.V., Rotanov S.V., Frigo N.V. et al. Frequency of identification specific treponemal immunoglobulin M at patients with various forms of a syphilis. II Russian Congress of dermatovenerology. Abstracts. SPb. 2007: 159—160. [Китаева Н.В., Ротанов С.В., Фриго Н.В. и др. Частота выявления трепонемоспецифических антител класса IgM у больных различными формами сифилиса. II Всероссийский конгресс дерматовенерологов. Тезисы научных работ. СПб, 2007: 159—160.]
- 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. *Vestn dermatol i venerol.* 2000; (4): 6—10. [Киселева Г.А., Ткачев В.К., Беднова В.Н. и др. Сравнительное изучение чувствительности и специфичности трех иммуноферментных тест-систем, предназначенных для выявления иммуноглобулинов класса М к возбудителю сифилиса. *Вестн дерматол и венерол.* 2000; 4: 6—10.]

22. Ovchinnikov N.M., Bednova V.N., Delektorsky V.V. Laboratory diagnostics of diseases, sexually transmitted. M: Medicina Publ 1987; 185. [Овчинников Н.М., Беднова В.Н., Делекторский В.В. Лабораторная диагностика заболеваний, передающихся половым путем. М: Медицина, 1987, 185.]
23. Order № 87 issued by the Ministry of Health Care of the Russian Federation on March 26, 2001 «About the improvement of serological diagnostics of syphilis». [Приказ Минздрава РФ №87 от 26.03.2001 г. «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса» и Приложение №1 «Постановка отборочных и диагностических тестов на сифилис».]
24. Dmitriev G.A. Condition of laboratory diagnostics of a syphilis. Consilium medicum. 2004; 6 (3). [Дмитриев Г.А. Состояние лабораторной диагностики сифилиса. Consilium medicum. 2004; 6(3) URL: [http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/04\\_03/211.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/04_03/211.shtml).]
25. «LumiBest antipallidum». Set of reagents of antibodies to Treponema pallidum an immunofluorescence method. [«ЛюмиБест антипаллидум». Набор реагентов для выявления антител к Treponema pallidum методом иммунофлюоресценции по ТУ 9398-339-23548172-2012. URL: [http://www.zav-lab.ru/catalog/reagents\\_for\\_lab/immuno-ferm\\_diag/sifiliz/](http://www.zav-lab.ru/catalog/reagents_for_lab/immuno-ferm_diag/sifiliz/).]
26. Mardarly S.G., Shersheva N.N. Development immunofluorescent diagnostics for identification of antibodies of classes IgG and IgM Treponema pallidum. XII ST Congress of dermatology and venereology of Russia. Abstracts. Moscow 2012: 36. [Марданлы С.Г., Шершнева Н.Н. Разработка иммунофлюоресцентных диагностикумов для выявления антител классов G и M к Treponema pallidum. Тезисы научных работ: XII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов. М: РОДВК 2012: 36.]
27. GOST 53022.3-2008. «Technologies the laboratory clinical. Requirements to quality of clinical laboratory researches. Part 3. Ruled estimates of clinical informational content of laboratory tests» (approved by Resolution under № 557 ct issued by the Rosstandart of Russia. [Национальный стандарт ГОСТ Р 53022.3-2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов» (Утв. Приказом Росстандарта № 557-ст от 18 декабря 2008 г. «Об утверждении национального стандарта».)]

об авторах: ▶

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

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



**Уродерм на пятке - с пяткой все в порядке!**

**Уродерм**  
Мочевина

- **смягчение кожи и удаление роговых наслоений на стопах**
- **включение в комплексную терапию заболеваний кожи (ихтиоз, кератодермия, псориаз, хроническая экзема)**
- **размягчение ногтевых пластинок (вросший ноготь, твердый ноготь, онихомикоз, онихогрифоз)**

**Уродерм - единственный лекарственный препарат, содержащий 30% мочевины, с экспериментально и клинически доказанной эффективностью**

Теперь в тубе по 35 г!

По данным Государственного реестра лекарственных средств

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ; НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ