

<https://doi.org/10.25208/vdv1229>

Разработка и исследование модели дифференциальной диагностики скрытого позднего сифилиса и ложноположительных серологических реакций на иммуночипах с панелью из 12 антигенов *Treponema pallidum*

© Шпилевая М.В. *, Катунин Г.Л., Кубанов А.А.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Обоснование. При применении комплекса регламентированных лабораторных методов диагностики сифилитической инфекции могут возникать проблемы, связанные с необходимостью проведения дифференциации поздних скрытых форм данной инфекции с ложноположительными или неспецифическими серологическими реакциями на сифилис, которые выявляются у лиц, не страдающих сифилитической инфекцией и не болевших сифилисом в прошлом. Диагностика сифилиса с использованием иммуночипов, дополненная методом дискриминантного анализа полученных результатов, может привести к упрощению и повышению точности такой дифференциации.

Цель исследования. Разработка решающего правила разделения пациентов со скрытым поздним сифилисом и с ложноположительными серологическими реакциями на сифилис методом дискриминантного анализа.

Материалы и методы. Сыворотки крови 34 больных поздним скрытым сифилисом и 31 пациента с ложноположительными серологическими реакциями на сифилис были исследованы на иммуночипах методом непрямого иммунофлуоресцентного анализа (ИРИФ) с детекцией антител двух классов IgG и IgM к 12 рекомбинантным антигенам *T. pallidum*.

Результаты. На основании полученных данных была создана математическая модель, позволяющая с высокой вероятностью дифференцировать пациентов указанных групп.

Заключение. Показано, что метод дискриминантного анализа позволяет создавать достоверные математические модели, которые могут быть использованы в классификации пациентов со скрытым поздним сифилисом и с ложноположительными серологическими реакциями на сифилис.

Ключевые слова: ложноположительные серологические реакции на сифилис, скрытый поздний сифилис, дискриминантный анализ.

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

Источник финансирования: исследование проведено в рамках Государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00138-19-00 на 2020 год.

Для цитирования: Шпилевая М.В., Катунин Г.Л., Кубанов А.А. Разработка и исследование модели дифференциальной диагностики скрытого позднего сифилиса и ложноположительных серологических реакций на иммуночипах с панелью из 12 антигенов *Treponema pallidum*. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(3):00–00. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1229>

Developing and researching a discriminant analysis model as a tool for difference of syphilis latent stage from false positive results using 12 antigens *Treponema pallidum* immunochip

© Marina V. Shpilevaya*, Georgiy L. Katunin, Alexey A. Kubanov

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology
Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia

Background. Using a set of regulated laboratory diagnostic methods for syphilitic infection, problems concerning differentiation late latent forms of this infection with false positive or nonspecific serological reactions to syphilis may be relating. The study of the spectrum of two classes antibodies (IgM, IgG) to 12 *T. pallidum* antigens in an indirect immunofluorescence reaction (nRIF) on immunochip, supplemented by the method of discriminant analysis of the results obtained, can simplify and improve accuracy of differentiation.

Aim. To find the optimal attributing rules to distinguish groups of latent stages of syphilis and false positive serological tests of using multivariate discriminant analysis.

Materials and methods. The objects of the study were serum samples from patients with late latent ($N = 34$) syphilis and false positive serological tests ($N = 31$).

The samples were studied to determine IgG and IgM levels using indirect immunofluorescent reaction with immunochip containing recombinant antigens *T. pallidum*.

Results. The mathematical model allows to differentiate with a high degree of confidence patients with late latent syphilis and with false-positive serological reactions to syphilis.

Conclusion. Multivariate discriminant analysis makes possible to create reliable mathematical models to classify patients with late latent syphilis and with false-positive serological reactions to syphilis.

Keywords: false positive results of serological test for syphilis, late latent syphilis, multivariate discriminant analysis.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Source of funding: the study was performed within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology" of the Ministry of Health of Russian Federation № 056-00138-19-00 from 2020.

For citation: Shpilevaya MV, Katunin GL, Kubanov AA. Developing and researching a discriminant analysis model as a tool for difference of syphilis latent stage from false positive results using 12 antigens *Treponema pallidum* immunochip Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(3):00–00. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1229>

Введение

По официальным статистическим данным, заболеваемость сифилисом в Российской Федерации стабильно снижается. Так, в 2018 г. показатель заболеваемости сифилисом в целом составил 16,7 на 100 тыс. населения, однако в общей структуре доля поздних форм, в том числе скрытого позднего сифилиса, сохраняется на высоком уровне [1].

Основными методами для диагностики сифилиса являются серологические лабораторные тесты, выявляющие антитела к возбудителю сифилиса (*Treponema pallidum*) в сыворотке крови [2]. В России к числу регламентированных серологических методов исследования крови относят нетрепонемные тесты (НТТ) — реакцию микропреципитации (РМП) или ее аналоги, такие как тест быстрых плазменных реагинов (РПР), тест Исследовательской лаборатории венерических заболеваний (Venereal Disease Research Laboratory test, VDRL) и трепонемные тесты (ТТ) — иммуноферментный анализ (ИФА), реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА), реакцию иммунофлюоресценции (РИФ) в модификациях РИФабс и РИФ200, реакцию иммуобилизации бледных трепонем (РИБТ), метод иммунохемилюминесценции (ИХЛ) и метод иммунохроматографии (ИХГ) [2, 3].

Скрытый поздний сифилис характеризуется отсутствием клинических проявлений, поэтому для установления этого диагноза используют анамнестические данные с указанием на вероятное заражение более 2 лет назад, когда пациент мог отмечать клинические проявления, сходные с симптомами раннего сифилиса, отсутствием указаний на лечение сифилиса в прошлом, а также отсутствием, как правило, сифилиса у половых партнеров. Однако решающее значение для установления диагноза скрытого позднего сифилиса имеют лабораторные серологические методы исследования. По литературным данным [2, 4–6] чувствительность нетрепонемных тестов недостаточно высока и при скрытых формах сифилиса варьирует от 30 до 75%, трепонемные серологические реакции, напротив, обладают более высокой чувствительностью, в зависимости от вида теста и стадии сифилиса, — от 70 до 100%. Вместе с тем на практике при применении спектра разнообразных лабораторных методов нередко возникает ряд проблем, связанных с несопадением результатов отдельных исследований, что может приводить к несвоевременному выявлению случаев скрытых и поздних форм сифилиса. Одной из причин расхождения результатов серологических реакций на сифилис могут быть различия сроков их позитивации и негативации, связанные с особенностями развития иммунного ответа при сифилисе [7]. Кроме того, при расхождении результатов лабораторных тестов: противоречивых, сомнительных, нередко слабоположительных результатах серологических реакций, а также при изолированной позитивности одного теста среди отрицательных других и колебаний результатов тестов в повторных исследованиях, возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики с ложноположительными, или неспецифическими серологическими реакциями на сифилис, выявляющимися у лиц, не страдающих сифилитической инфекцией и не болевших сифилисом в прошлом [2, 7].

Ложноположительные результаты серологических реакций на сифилис могут наблюдаться во время бе-

ременности, при многих инфекционных заболеваниях, при аутоиммунных заболеваниях, системных болезнях соединительной ткани, онкологических заболеваниях, хронической патологии печени и желчевыводящих путей, при сердечно-сосудистой и эндокринной патологиях, при заболеваниях крови, при хронических заболеваниях легких, при инъекционном применении наркотиков, в старческом возрасте [2, 7–13]. Кроме того, одной из причин ложноположительных тестов на сифилис являются технические погрешности, сопровождающие сбор, доставку, хранение образцов сыворотки крови и постановку серологических реакций, а также низкое качество применяемых диагностикумов [2, 7, 14]. Для дифференциальной диагностики различных форм сифилитической инфекции и ложноположительных серологических реакций на сифилис используют комплекс клинико-anamнестических и лабораторных критериев, а также новые технологии, основанные на применении математических алгоритмов и многофакторного дискриминантного анализа [2, 7, 15–17].

Одним из основных направлений современной медицины является мультиплексная диагностика, которая предполагает одновременное определение множества различных аналитов в одном образце. При разработке систем для комплексного выявления маркеров инфекционных заболеваний перспективным подходом представляется использование технологии микрочипов (биочипов). Относительно недавно разработан иммуночип для трепонема-специфической серологической диагностики сифилиса на основе определения антител двух классов к 10 и к 12 рекомбинантным антигенам *T. pallidum* [18–19]. Для дифференциации скрытых форм сифилиса на основе исследования уровня иммуноглобулинов классов IgG и IgM в сыворотке крови на иммуночипе с 12 антигенами *T. pallidum* описано применение метода линейного дискриминантного анализа [19].

Целью настоящего исследования была разработка решающего правила [20] разделения пациентов со скрытым поздним сифилисом и с ложноположительными серологическими реакциями на сифилис методом дискриминантного анализа на основе результатов исследования на иммуночипах уровня антител двух классов к 12 рекомбинантным антигенам *T. pallidum* в сыворотке крови.

Материалы и методы

Уровень антител классов IgG и IgM исследовали на иммуночипах с 12 рекомбинантными антигенами *T. pallidum*: Tr15, Tr17, Tr47 и TmpA (Имтек, Россия), традиционно применяемыми для трепонема-специфической диагностики сифилиса, Tr0163 и Tr0971 (Cusabio, Китай), отобранными на основе биоинформатического анализа протеома *T. pallidum* [21], а также Tr0453, Tr0319, Tr1038, Tr0965, Tr0277, Tr0684, полученными путем клонирования и гетерологической экспрессии в клетках *E. coli* [18].

Иммуночипы были изготовлены с использованием технологии сополимеризационной иммобилизации в ООО «Биочип ИМБ» на базе Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН. Каждый рекомбинантный белок в смеси гель-образующих полимеров наносили на активированную (bind-silane) поверхность стеклянного слайда в четырех повторях. Кроме белков *T. pallidum* на поверхность слайда наносили контрольные элементы: смесь гель-образующих полимеров

как контроль фоновой реакции; раствор бычьего сывороточного альбумина (БСА) (Диаэм, Россия) для контроля неспецифического связывания; IgG и IgM человека (Thermo, США) для контроля связывания вторичных антител; антитела козы против иммуноглобулинов человека (анти-IgG и анти-IgM) (KPL, США) для контроля внесения исследуемого образца сыворотки. Границы печати маркировали флуоресцентными красителями Су5 и Су3. После завершения процесса печати иммуночипы промывали в фосфатно-солевом буфере с 0,05% Tween-20, реакционную область блокировали 1% раствором поливинилового спирта в том же буфере и высушивали в потоке воздуха. Область печати закрывали пластиковой реакционной камерой.

Образцы сыворотки крови в разведении 1:10 вносили в реакционную камеру иммуночипа в фосфатно-солевом буфере (1x PBS) с 0,05% Tween-20 и инкубировали 12 ч при 37 °С. Несвязавшийся материал отмывали 1xPBS с 0,05% Tween 20. С иммуночипа удаляли реакционную камеру и на поверхность наносили вторичные антитела к иммуноглобулину IgG человека, меченые флуоресцентным красителем Су5, и антитела к иммуноглобулину IgM человека, меченые флуоресцентным красителем Су3. Чипы инкубировали в течение 1 ч при 37 °С, промывали деионизированной водой и высушивали в потоке воздуха. Визуализацию результатов исследования проводили на аппаратно-программном комплексе для анализа биочипов (ООО «Биочип ИМБ», Россия), регистрирующего интенсивность флуоресцентного сигнала флуорохромов Су5 и Су3. Интенсивность флуоресценции для каждого антигена рассчитывали как средний сигнал от 4 повторных ячеек с данным антигеном за вычетом среднего фонового значения данного иммуночипа (ячейки контроля фона). Интенсивность флуоресценции выражают в условных единицах.

Объектом исследования были образцы сывороток крови больных поздним скрытым сифилисом ($n = 34$) и пациентов с ложноположительными реакциями (ЛПР) на сифилис ($n = 31$). Диагноз устанавливался на основании клинико-anamnestических данных и результатов лабораторного исследования сыворотки крови в соответствии с клиническими рекомендациями «Сифилис» Министерства здравоохранения РФ [2]. Регистрация и кодирование вновь выявленных случаев позднего скрытого сифилиса и ложноположительных результатов серологических реакций на сифилис проводилась

согласно Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) [22]. У пациентов, представленных в выборках, помимо результатов стандартных серологических тестов исследования сыворотки крови также имелись данные исследования сыворотки крови с использованием иммуночипа.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программного пакета Statistica 13.0. Для дифференциальной диагностики больных поздним скрытым сифилисом (ПСС) и пациентов с ложноположительными реакциями (ЛПР) применяли метод линейного дискриминантного анализа, цель которого состоит в построении решающего правила, позволяющего наилучшим образом отделить одну группу исследуемых от другой, а также в идентификации новых пациентов и отнесении их к уже имеющимся группам.

Для проведения дискриминантного анализа использовали результаты, полученные методом непрямой реакции иммунофлуоресценции (ИРИФ) на иммуночипе, а именно значения флуоресценции антител классов IgG и IgM при взаимодействии исследованных сывороток с 12 рекомбинантными антигенами *T. pallidum* (всего 24 показателя).

Результаты исследования

Исходные данные для дискриминантного анализа представляют собой совокупность объектов, разделенных на группы. Все признаки являются количественными. Критерии к числу объектов наблюдения также соблюдены [23, 24].

Для построения диагностической модели из сывороток крови пациентов с ПСС и ЛПР на сифилис были сформированы две выборки — обучающая ($n = 59$) и тестовая ($n = 6$). Обучающая выборка содержала 30 образцов сывороток больных с диагнозом ПСС и 28 — пациентов с ЛПР. В состав тестовой выборки входили по 3 образца сывороток пациентов каждой группы. Поиск решающего правила проводили по элементам обучающей выборки. Уровень значимости (p), при котором результаты объявляются статистически значимыми, установлен равным 0,05.

В результате процедуры пошагового включения на основе обучающей выборки в оптимальное множество наиболее информативных признаков были включены 8 дискриминантных переменных из 24, информативность признаков которых указана в табл. 1.

Таблица 1. Итоги анализа дискриминантных функций для двух групп
Table 1. Discriminant function analysis results for two groups

$n = 59$	Лямбда Уилкса: ,13098 прил. F (8,50) = 41,468 $p < 0,0000$			
	Лямбда Уилкса	Частичная лямбда	F-искл. (1,50)	p-уров.
Тр17G	0,242756	0,539545	42,67072	0,000000
Тр0453G	0,179758	0,728635	18,62144	0,000075
Тр1038M	0,187491	0,698581	21,57365	0,000025
Тр0971G	0,196688	0,665918	25,08434	0,000007
Тр0319G	0,147593	0,887428	6,34260	0,015033
Тр0163G	0,160056	0,818327	11,10028	0,001629
ТрпAG	0,146914	0,891525	6,08367	0,017115

На следующем этапе дискриминантного анализа наиболее информативные переменные, отобранные на основании обучающей выборки, были использованы для вычисления функций классификации. Функции классификации рассчитываются для каждой группы пациентов и используются для их дифференциации. В табл. 2 приведены коэффициенты и константы классификационных уравнений к 8 переменным, вошедшим в окончательную модель.

С учетом данных табл. 2 функции классификации (решающее правило) для отнесения пациентов к группе с ПСС или с ЛПР на основании исследования сывороток методом нРИФ на иммуночипах имеют следующий вид:

$$\text{ПСС} = 0,0138 \cdot \text{Tp17 IgG} - 0,0097 \cdot \text{Tp0453 IgG} + 0,1562 \cdot \text{Tp1038 IgM} + 0,0162 \cdot \text{Tp0971 IgG} - 0,0039 \cdot \text{Tp0319 IgG} + 0,0061 \cdot \text{Tp0163 IgG} - 0,0094 \cdot \text{TmpA IgG} - 0,0291 \cdot \text{Tp0163 IgM} - 13,8784;$$

$$\text{ЛПР} = 0,0003 \cdot \text{Tp17 IgG} + 0,00125 \cdot \text{Tp0453 IgG} - 0,01989 \cdot \text{Tp1038 IgM} + 0,00026 \cdot \text{Tp0971 IgG} + 0,00247 \cdot \text{Tp0319 IgG} - 0,00185 \cdot \text{Tp0163 IgG} + 0,00224 \cdot \text{TmpA IgG} + 0,02035 \cdot \text{Tp0163 IgM} - 1,85152.$$

Пациент должен получить тот диагноз, которому соответствует большее значение классификационного уравнения.

Качество разработанной классификации оценивалось с помощью классификационной матрицы (табл. 3). Матрица содержит информацию о количестве и проценте корректно классифицированных случаев. Строки матрицы — исходные случаи, столбцы — предсказанные. Для обучающей выборки модель показала 100% результативность.

Для определения ошибки классификации определяли квадрат расстояний Махаланобиса (D^2) (табл. 4).

Для выборки, по которой была проведена оценка дискриминирующей функции, классификация всегда

Таблица 2. Коэффициенты и константы классификационных функций для дифференциации пациентов с ПСС и ЛПР
Table 2. Coefficients and constants of classification functions for differentiation groups of latent stages of syphilis and false positive serological tests

Переменные линейных классификационных функций	Коэффициенты классификационных уравнений	
	ПСС	ЛПР
Tp17 IgG	0,0138	0,00030
Tp0453 IgG	-0,0097	0,00125
Tp1038 IgM	0,1562	-0,01989
Tp0971 IgG	0,0162	0,00026
Tp0319 IgG	-0,0039	0,00247
Tp0163 IgG	0,0061	-0,00185
TmpA IgG	-0,0094	0,00224
Tp0163 IgM	-0,0291	0,02035
Константа	-13,8784	-1,85152

Таблица 3. Классификационная матрица для обучающей выборки
Table 3. Training sample classification matrix

	ПСС	ЛПР	Корректно классифицировано (%)
ПСС	31	0	100
ЛПР	0	28	100
Результативность			100

Таблица 4. Квадрат расстояний Махаланобиса между группами
Table 4. Squared Mahalanobis distance between groups

Группа	Квадрат расстояний (D^2)	
	Поздний скрытый сифилис	Ложноположительные результаты
Поздний скрытый сифилис	0,0000	25,70635
Ложноположительные результаты	25,70635	0,0000

Таблица 5. Классификационная матрица для тестовой выборки
Table 5. Test sample classification matrix

	ПСС	ЛПР	Корректно классифицировано (%)
ПСС	2	1*	67
ЛПР	0	3	100
Результативность			86,8

Примечание: звездочкой отмечены неправильно классифицированные образцы.
Note: incorrect classification are marked with *.

действует лучшим образом. Поэтому качество работы решающего правила было испытано на тестовой выборке. Для этого к 59 пациентам обучающей выборки было добавлено 6 пациентов тестовой без указания группы. В результате классификации один из образцов сыворотки больного с ПСС был ошибочно отнесен к группе пациентов с ЛПР. Коэффициент результативности для тестовой выборки составил более 86% (табл. 5). Эти данные говорят о том, что получена хорошая дискриминантная модель.

Таким образом, в работе был выполнен дискриминантный анализ результатов исследования на иммуночипах уровней антител двух классов к 12 рекомбинантным антигенам *T. pallidum* в сыворотках пациентов с ПСС и ЛПР; было определено оптимальное число переменных, которые вносят наибольший вклад в различение двух выборок, построено решающее правило классификации изучаемых групп, проведена оценка информативности переменных в модели и качества разработанной процедуры классификации.

Обсуждение

Использованный при выполнении анализа метод пошагового включения переменных является одним из известных способов оценить сложность модели, перспективность дискриминантного анализа и, возможно, получить линейные дифференциальные функции с приемлемой специфичностью и чувствительностью [25]. При этом методе добавление каждой следующей переменной из 24 исходных меняет качество различения по разным критериям. Поиск прекращается, когда качество различения перестает улучшаться. При этом число отобранных переменных дает оценку сложности модели, такие значения, как общая статистика лямбда Уилкса = 0,13, критерий Фишера $F = 41,468$ и уровень статистической значимости $p\text{-level} < 0,00001$ с учетом задействованных переменных (верхняя строка табл. 1), свидетельствуют о высокой чувствительности выбранной модели. Вклад каждой переменной в общую дискриминацию характеризуют значения статистик лямбда Уилкса и F -искл. (чем больше эти значения, тем больше вклад). Ценность признака характеризует также значение частной лямбды — чем меньшим оказывается данное значение, тем ценнее признак. Согласно данным табл. 1 наибольший вклад вносит переменная Tr17 IgG — уровень флуоресценции антител класса IgG при взаимодействии с антигеном Tr17 на иммуночипе. Следующая по значимости — переменная Tr0971 IgG и т. д.

В результате дискриминантного анализа были получены линейные дискриминационные функции

(табл. 2) для различения пациентов с ПСС и ЛПР со способностью дифференцировать новые наблюдения. Качество разработанной с использованием обучающей выборки классификации было оценено с помощью классификационной матрицы (табл. 3) и определяется как 100%.

Проверку различимости групп (ошибку классификации) можно оценить при помощи квадрата расстояния Махаланобиса (D^2) (табл. 4), то есть расстояния между любым отдельным наблюдением и центром распределения случайной величины (центроидом) каждой группы. Чем ближе наблюдение к центроиду группы, тем в большей степени можно быть уверенным, что оно принадлежит этой группе. Если квадрат расстояния Махаланобиса между центроидами $D^2 > 6$, то вероятность ошибки менее 0,14% [26]. В нашем случае $D^2 > 25$, то есть вероятность ошибки классификации обучающей выборки точно меньше 0,14%.

Оценка качества работы решающего правила на тестовой выборке составила 86,8% (табл. 5). Полученная модель хуже классифицирует больных с ПСС (67% корректно классифицированных), чем пациентов с ЛПР (100% корректно классифицированных). Следует учитывать, что теоретические оценки качества дискриминации и классификации новых наблюдений в реальных условиях достаточно приблизительны, т. к. на точность вычислений могут влиять объем выборки, метод обучения, ошибки измерений, артефакты. В связи с этим, безусловно, больший объем генеральной выборки очень желателен.

Заключение

Разработана модель дифференциальной диагностики скрытого позднего сифилиса и ложноположительных серологических реакций на основе данных о взаимодействии антител двух классов с 12 рекомбинантными антигенами *T. pallidum* на иммуночипах. Для вычисления функций классификации было отобрано 8 переменных, наилучшим образом разделяющих обучающие выборки. В программе дискриминантного анализа по этим переменным были построены дискриминантные уравнения и проведена дифференциация пациентов обеих выборок, точность которой составила 100%. Точность классификации тестовой выборки оказалась равной 86,8%.

Таким образом показано, что метод дискриминантного анализа позволяет создавать достаточно достоверные математические модели, которые могут иметь практическое значение. В качестве основного направления дальнейшего совершенствования модели и диагностической системы в целом представляется

целесообразным как увеличение выборки пациентов, так и использование дополнительных методов оценки классификации тестовой выборки.

Ожидаемый эффект от использования разработанной модели — более точная дифференциация пациен-

тов с ПСС и ЛПР на основе данных о взаимодействии антител двух классов с 12 рекомбинантными антигенами *T. pallidum* на иммуночипах. Использование предложенного способа в клинической практике может привести к упрощению и повышению точности диагноза. ■

Литература/References

1. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 года. Вестник дерматологии и венерологии 2019;95(4):8–23. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Dermatovenerologic health care delivery management in the Russian Federation. Results of 2018. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2019;95(4):8–23 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Сифилис» 2020 г. [Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Klinicheskie rekomendacii "Sifilis" 2020. (In Russ.)] <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-sifilis-utv-minzdravom-rossii>
3. Приказ Минздрава РФ № 87 от 26.03.2001 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса». Приложение № 1 «Постановка отборочных и диагностических тестов на сифилис» [Prikaz Minzdrava RF № 87 ot 26.03.2001 "O sovershenstvovanii serologicheskoi diagnostiki sifilisa". Prilozhenie № 1 "Postanovka otborochnyh i diagnosticheskikh testov na sifilis" (In Russ.)]
4. Centers for disease control and prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines; MMWR Recomm Rep 2015; 64 (No. RR-3)
5. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočnik M. 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014; 28 (12): 1581–1593. doi: 10.1111/jdv.12734
6. Ballard R, Hook EW. Syphilis. In: Unemo M, Ballard R, Ison C, Lewis D, Ndowa F, Peeling R, editors. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. World Health Organization (WHO). 2013; p. 107–131.
7. Фриго Н.В., Жукова О.В., Пташинский Р.И., Негашева Е.С. Проблемы серологической диагностики сифилиса. Интерпретация результатов серологических исследований. Клиническая дерматология и венерология. 2016;15(1):60–68. [Frigo NV, Zhukova OV, Ptashinskiy RI, Negasheva ES. Issues of serological diagnosis of syphilis. Interpretation of the results of serological tests. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2016;15(1):60–68 (In Russ.)] doi: 10.17116/klnderma 201615160-68
8. Хамаганова И.В., Пивень Н.П., Нажмутдинова Д.К. Биологически ложноположительные серологические реакции на сифилис в амбулаторной практике. Вестник последипломного образования. 2009;2:55. [Hamaganova IV, Piven' NP, Nazhmutdinova DK. Biologicheski lozhnopolozhitel'nye serologicheskie reakcii na sifilis v ambulatornoj praktike. Vestnik posle diplomnogo obrazovaniya 2009;2:55 (In Russ.)]
9. Болдина Т.В., Решетникова Т.Б. Острые биологически ложноположительные реакции на сифилис как предвестники родов. Journal of Siberian Medical Sciences 2012;2:17. [Boldina TV, Reshetnikova TB. Acute biological false-positive reactions to syphilis as the warning of delivery. Journal of Siberian Medical Sciences 2012;2:17 (In Russ.)]
10. Nandwani R, Evans DT. Are you sure it's syphilis? A review of false positive serology. Int J STD & AIDS. 1995; 6(4):241–248. doi:10.1177/095646249500600404
11. Griemberg G, Ravelli MR, Etcheves PC, Orfius G, Pizzimenti MC. Syphilis and pregnancy. Prenatal control, seroprevalence and false biological positives. Medicina – Buenos Aires. 2000;60(3):343–347.
12. Zhu WF, Lei SY, Li LJ. Hepatitis C virus infection and biological false-positive syphilis test: a single-center experience. Hepatobiliary & Pancreat Dis Int. 2011;10(4):399–402. doi: 10.1016/s1499-3872(11)60067-2
13. Liu F, Liu LL, Guo XJ, Xi Y, Lin LR, Zhang HL, et al. Characterization of the classical biological false-positive reaction in the serological test for syphilis in the modern era. Int Immunopharmacol. 2014;20(2):331–336. doi: 10.1016/j.intimp.2014.03.011
14. Дмитриев Г.А. Лабораторная диагностика сифилиса. В кн.: Сифилис: феномен, эволюция, новации. Под ред. Г.А. Дмитриева, Т.И. Василенко, О.В. Доля. М: Бином, 2010;127–207. [Dmitriev GA. Laboratornaya diagnostika sifilisa. In: Dmitriev GA, Vasilenko TI, Dolya OV, editors. Sifilis: fenomen, evolyuciya, novacii. Moscow: Binom 2010;127–207 (in Russ.)]
15. Фриго Н.В., Китаева Н.В., Ротанов С.В. Современные аспекты дифференциальной диагностики ложноположительных результатов серологических реакций на сифилис. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005;4:16–20. [Frigo NV, Kitayeva NV, Rotanov SV. Current aspects of differential diagnosis of false-positive serological reactions to syphilis russian journal of skin and venereal diseases. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej 2005;4:16–20 (In Russ.)]
16. Потекаев Н.Н., Негашева Е.С., Жукова О.В., Фриго Н.В., Негашева М.А., Дмитриев Г.А. и др. Использование многомерного дискриминантного анализа в диагностике нейросифилиса. Клиническая дерматология и венерология. 2019;18(1):18–26. [Potekaev NN, Negasheva ES, Zhukova OV, Frigo NV, Negasheva MA, Dmitriev GA, et al. The use of multidimensional discriminant analysis in the diagnosis of neurosyphilis. Russian journal of clinical dermatology and venerology 2019;18(1):18–26 (In Russ.)] doi: 10.17116/klnderma 2019180118
17. Болдина Т.В., Решетникова Т.Б. Метод корреляционного анализа в дифференциации раннего скрытого сифилиса и ложноположительных серологических реакций на сифилис. Journal of Siberian Medical Sciences. 2014;(4):8 [Boldina TV, Reshetnikova TB. Method of correlation analysis in differentiation of early latent syphilis and false positive serological tests on syphilis. Journal of Siberian Medical Sciences. 2014;(4):8 (In Russ.)]
18. Рунина А.В., Катунин Г.Л., Филиппова М.А., Затевалов А.М., Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Иммуночип для серологической диагностики сифилиса с использованием расширенной панели рекомбинантных антигенов *Treponema pallidum*. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2018;165(6):726–731. [Runina AV, Katunin GL, Filippova MA, Zatevalov AM, Kubanov AA, Derjabin DG. Immuno chip for syphilis serodiagnosics with the use of extended array of *Treponema pallidum* recombinant antigens. Bulletin of experimental biology and medicine 2018;165(6):726–731 (In Russ.)] doi: 10.1007/s10517-018-4261-0
19. Рунина А.В., Шпилевая М.В., Катунин Г.Л., Кубанов А.А. Дифференциальная серодиагностика скрытых форм сифилиса на основе определения иммуноглобулинов классов IgG и IgM к расширенной панели рекомбинантных антигенов *T. pallidum*. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2020;169(4):452–456 [Runina AV, Shpilevaya MV, Katunin GL, Kubanov AA. Differential serodiagnosics of latent stages of syphilis based on measuring IgG and IgM levels

towards extended panel of recombinant antigens of *T. pallidum*. Bulletin of experimental biology and medicine 2020;169(4) 452–456 (In Russ.)]

doi: 10.1007/s10517-020-04911-9

20. Ульянычев Н.В., Ульянычева В.Ф., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Использование дискриминантного анализа при разработке диагностических (прогностических) решающих правил. Информатика и системы управления 2009;(4):13–15 [Ul'yanychev NV, Ul'yanycheva VF, Kolosov VP, Perelman UM. Ispol'zovanie diskriminantnogo analiza pri razrabotke diagnosticheskikh (prognosticheskikh) reshayushchih pravil. Informatika i sistemy upravleniya 2009;(4):13–15 (In Russ.)]

21. Хайруллин Р.Ф., Ротанов С.В., Фриго Н.В., Белоусова А.В. Биоинформатический анализ специфических антигенов *T. pallidum*. Вестник дерматологии и венерологии 2012;(5):56–64. [Khairullin RF, Rotanov SV, Frigo NV, Belousova AV. Bioinformatic analysis of *T. pallidum* specific antigens Vestnik Dermatologii i Venerologii 2012;(5):56–64 (In Russ.)]

22. Приказ Минздрава Российской Федерации № 170 от 27.05.1997 «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на Международную статистическую классификацию

болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра» (ред. 12.01.1998) [Prikaz Minzdrava Rossijskoj Federacii № 170 ot 27.05.1997 "O perehode organov i uchrezhdenij zdavoohranenija Rossijskoj Federacii na Mezhdunarodnuju statisticheskuyu klassifikaciju boleznej i problem, svyazannyh so zdorov'em X peresmotra" (red. 12.01.1998) (In Russ.)]

23. Тюрин В.В., Щеглов С.Н. Дискриминантный анализ в биологии. Краснодар, Кубанский государственный университет. 2015;1–126 [Tyurin VV, Shcheglov SN. Diskriminantnyj analiz v biologii. Krasnodar, Kubanskij gosudarstvennyj universitet. 2015;1–126 (In Russ.)]

24. Драницына М.А., Захарова Т.В. Дискриминантный анализ для классификации и прогнозирования результатов лечения. Системы и средства информатики. 2013;23(2):89–95 [Dranicyna MA, Zaharova TV. Diskriminantnyj analiz dlya klassifikacii i prognozirovaniya rezul'tatov lecheniya. Sistemy i sredstva informatiki. 2013;23(2):89–95 (In Russ.)]

25. Klecka WR. Discriminant Analysis. London: Sage Publications; 1980. doi: 10.4135/9781412983938

26. Ledermann W, Lloyd E. Handbook of applicable mathematics. Statistics. Wiley: University of Lancaster; 1984. P. 1102.

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — М.В. Шпилевая, Г.Л. Катунин; сбор материала — Г.Л. Катунин; статистическая обработка материала и написание текста — М.В. Шпилевая; редактирование — А.А. Кубанов.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Georgy L. Katunin, Marina V. Shpilevaya; collection of material — Georgy L. Katunin; statistical processing of material and text writing Marina V. Shpilevaya; editing — Alexei A. Kubanov

Информация об авторах

***Марина Валентиновна Шпилевая** — к.б.н., старший научный сотрудник; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9957-4009>; eLibrary SPIN: 6600-3311; e-mail: aniram1970@list.ru

Георгий Леонидович Катунин — к.м.н., врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0599-6305>; e-mail: g.katunin@rambler.ru

Алексей Алексеевич Кубанов — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 9771-4990; e-mail: kubanov@list.ru

Information about the authors

***Marina V. Shpilevaya** — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher associate; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9957-4009>; eLibrary SPIN: 6600-3311; e-mail: aniram1970@list.ru

Georgiy L. Katunin — MD, Cand. Sci. (Med), dermatovenerologist; address: 3 bldg 6, Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0599-6305>; e-mail: g.katunin@rambler.ru

Alexey A. Kubanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 9771-4990; e-mail: kubanov@list.ru

Статья поступила в редакцию: ??????

Принята к публикации: ??????

Дата публикации: ??????

Submitted: ??????

Accepted: ??????

Published: ??????