

Клиническая картина сифилиса характеризуется большим разнообразием высыпаний на коже и слизистых оболочках, требующих дифференциальной диагностики с многими дерматозами. Кроме того, поражения нервной системы, органа зрения, внутренних органов, опорно-двигательного аппарата, наблюдающиеся при сифилисе, необходимо отличать от многочисленных заболеваний несифилитической природы со сходной симптоматикой. Многоликость проявлений сифилитической инфекции наряду с ее высокой эпидемической опасностью придает особую актуальность совершенствованию методов диагностики данного заболевания.

Диагностика сифилиса базируется на комплексе критериев, включающем клинические проявления заболевания, непосредственное микроскопическое выявление возбудителя в отделяемом мокнувших сифилидов, обнаружение антител к *Tr. pallidum* в крови и спинномозговой жидкости, анализ «эпидемической цепочки» и обследование половых партнеров, а также редко используемый в настоящее время метод пробного лечения.

Постановка серологических реакций — один из наиболее надежных методов диагностики сифилиса, хотя в определенные периоды заболевания серологические реакции могут быть ложноотрицательными, а у некоторых пациентов они могут давать ложноположительные результаты при отсутствии сифилиса. Серологическая диагностика применяется для подтверждения диагноза при наличии клинических проявлений, постановки диагноза скрытого сифилиса, контроля эффективности терапии в качестве одного из критериев излеченности больных и для профилактики сифилиса (скрининговое обследование определенных групп населения).

Первый серологический метод диагностики сифилиса был предложен А. Wassermann совместно с А. Neisser и С. Bruck 10 мая 1906 года. Они использовали принцип реакции связывания комплемента (РСК, Complement Fixation test, CFT), разработанной в 1901 году J. Bordet и О. Gengou, применив в качестве антигена водный экстракт из печени пораженного сифилитической инфекцией мертворожденного плода. Открытие А. Wassermann послужило отправной точкой для последующего быстрого развития и совершенствования методов серологической диагностики сифилиса. В Советском Союзе первая инструкция по постановке реакции Вассермана была утверждена в 1928 году на XI съезде эпидемиологов и микробиологов.

## Достижения и перспективы совершенствования серологической диагностики сифилиса и оценки излеченности

Красносельских Т.В., Соколовский Е.В.  
*Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет  
имени акад. И.П. Павлова*

Красносельских Татьяна Валерьевна  
197022, Санкт-Петербург,  
ул. Льва Толстого, д. 6/8  
Тел.: 8 (812) 510 1246

E-mail: [tatiana.krasnoselskikh@gmail.com](mailto:tatiana.krasnoselskikh@gmail.com)

Achievements  
and prospects  
of syphilis  
serology  
diagnostics  
improvement and  
evaluation cure

*Krasnoselskih T.V.,  
Sokolovskiy E.V.*

Антигены из печени мертворожденных плодов в серодиагностике сифилиса применялись недолго. Их заменили неспецифические липоидные антигены, представлявшие собой неочищенные спиртовые экстракты из внутренних органов здоровых животных (например, из миокарда быка, печени морской свинки). В 1941 году М. Pangborn выделила из миокарда быка активный антигенный компонент — фосфолипид, названный кардиолипином. Кардиолипин в комплексе с лецитином и холестерином образует активный кардиолипиновый антиген, позволяющий определять в сыворотке больных сифилисом противолипидные антитела — реакины. Кардиолипиновый антиген был в дальнейшем усовершенствован, химически и серологически стандартизирован и с 1955–1960 гг. стал использоваться в большинстве стран вместо липоидных неспецифических антигенов. На основе высококачественного кардиолипинового антигена были разработаны стандартные нетрепонемные тесты, которые в настоящее время используются в качестве отборочных реакций на сифилис: тест VDRL (Venereal Diseases Research Laboratory test) (1946 год) и быстрый тест на реакины плазмы — RPR (Rapid Plasma Reagin test), разработанный в 1957 году. В нашей стране используется аналогичная VDRL реакция



микропреципитации с кардиолипидным антигеном (микрореакция, МРП).

Были продолжены исследования, направленные на разработку подтверждающих реакций на сифилис на основе антигенов, приготовленных из *Tr. pallidum*. В 1909 году Н.А. Шерешевский, первым получивший культуру трепонем, сделал попытку приготовить из них антиген для серодиагностики сифилиса. С тех пор многие исследователи пробовали использовать в качестве антигенов экстракты из трепонем, полученных разными методами. В 1949 году R. Nelson и M. Mayer предложили РИБТ — реакцию иммобилизации бледных трепонем (ТРИ — *Treponema pallidum* immobilization), основанную на том, что движение патогенных трепонем штамма Никольса ингибируется в присутствии сывороточных специфических антител и комплемента. В 1953 году W. Gaetgens и E. Funer, разрушив культуральные трепонемы ультразвуком, приготовили ультразвуочувствительный трепонемный антиген, позволяющий определять антитрепонемные белковые антитела.

Два вида РСК (с кардиолипидным и трепонемным ультразвуочувствительными антигенами) вместе с МРП были объединены в так называемый комплекс серологических (стандартных) реакций (КСР), который долгие годы являлся основным инструментом серологической диагностики сифилиса. За последние несколько лет в России произошли серьезные изменения в серологической диагностике сифилиса. С 1.01.2006 РСК с кардиолипидным и трепонемным ультразвуочувствительными антигенами была исключена из сифилидологической практики как не имеющая преимуществ перед более современными серологическими тестами. Термин «реакция Вассермана» имеет в настоящее время лишь историческое значение.

В зависимости от используемого антигена все серологические реакции делятся на две группы: трепонемные (специфические) и нетрепонемные (неспецифические). По целевому назначению различают отборочные (скрининговые) и подтверждающие реакции. Любая серологическая реакция характеризуется двумя основными параметрами — чувствительностью и специфичностью. Чувствительность серологической реакции — ее способность выявлять антитела в возможно более низких концентрациях. Таким образом, чем чувствительнее реакция, тем меньший процент ложноотрицательных результатов она дает при наличии сифилиса.

Специфичность серологической реакции — степень соответствия ее положительного результата реакции наличию заболевания. То есть чем специфичнее реакция, тем меньшее количество ложноположительных результатов она дает при отсутствии заболевания. При разработке серологических тестов стремятся добиться как можно большей чувствительности и специфичности.

Нетрепонемные тесты используются в качестве отборочных для массового скрининга, оценки эффективности терапии сифилиса, а также для подтверждения диагноза реинфекции. Это в основном реакции флоккуляции (продукт реакции выпадает в виде хлопьев). В данных тестах обнаруживаются антитела к липидам клеточной стенки бледной трепонемы (реагины), которые появляются в крови примерно через 1–2 недели после формирования первичного аффекта. Достоинствами нетрепонемных тестов является техническая простота и скорость получения результата исследования (экспресс-диагностика), небольшой объем необходимой для анализа крови (2–3 капли сыворотки или плазмы), низкая себестоимость, возможность постановки реакции в количественном варианте с определением титра антител, что позволяет их использовать для оценки эффективности терапии. Ограничением их применения является недостаточная чувствительность при первичном и поздних формах сифилиса, а также возможность ложноположительных результатов.

Согласно Приказу МЗ РФ от 26.03.2001 № 87 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса» для серо- и ликвородиагностики сифилиса в России могут применяться: МРП с плазмой или инактивированной сывороткой крови, VDRL, RPR и другие реакции, аналогичные МРП как по принципу постановки, так и по чувствительности и специфичности.

В трепонемных (специфических) тестах применяются антигены трепонемного происхождения — патогенная бледная трепонема, рекомбинантные антигены бледной трепонемы, полученные генно-инженерным способом, или синтетические пептиды, полученные путем биохимического синтеза. Специфические реакции позволяют определять видоспецифические антитела. Трепонемные тесты используются при клиническом, эпидемиологическом и анамнестическом подозрении на сифилис, для диагностики скрытых и поздних форм



заболевания, дифференциальной диагностики скрытого сифилиса и ложноположительных результатов нетрепонемных тестов, обследования лиц, бывших в половом и тесном бытовом контакте с больным сифилисом, при профилактическом обследовании на сифилис больных офтальмологических, психоневрологических, кардиологических стационаров, для обследования беременных, в астиности направляемых на искусственное прерывание беременности, доноров, контроля эффективности лечения и установления пациенту ретроспективного диагноза.

Согласно указанному выше Приказу МЗ РФ для серо- и ликвородиагностики сифилиса в России могут применяться: иммуноферментный анализ (ИФА) и реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) с антигеном из культуральных или патогенных бледных трепонем, реакция иммунофлюоресценции (РИФ) и реакция иммобилизации бледных трепонем (РИТ или РИБТ) с патогенной бледной трепонемой штамма Никольса в качестве антигена и метод иммуноблотинга (ИБ) с использованием комбинации рекомбинантных антигенов в виде дискретных линий на нейлоновых стрипах.

Поскольку ИФА и РПГА являются более высокочувствительными, специфичными, воспроизводимыми и менее трудоемкими реакциями, которые можно использовать как в качестве отборочных, так и подтверждающих, стало возможным заменить при постановке комплекса серологических реакций на сифилис РСК с трепонемным и кардиолипновым антигенами на ИФА или РПГА в сочетании с МРП. Несомненными достоинствами трепонемных тестов является их высокая чувствительность и в особенности специфичность, причем часть из них может быть автоматизирована (ИФА).

Однако ИФА, РПГА и РИФ не могут быть использованы для контроля эффективности лечения, так как после перенесенного сифилиса остаются положительными длительное время, практически пожизненно. Негативация этих реакций наблюдается крайне редко, только в тех случаях, когда лечение пациента было начато на стадии первичного сифилиса. Негативация РИТ считается достоверным серологическим критерием излеченности, однако она наблюдается не всегда и значительно позднее негативации МРП — спустя 2–3 года после окончания терапии. Ограничением применения трепонемных тестов является также возможность

ложноположительных результатов при невенерических трепонематозах и клещевом боррелиозе.

Одновременно с совершенствованием тест-систем, предназначенных для оценки суммарного уровня специфических антитрепонемных антител, в последние десятилетия во всем мире активно велась разработка диагностикумов для селективного определения иммуноглобулинов классов М и G в одной и той же пробе сыворотки. Использование моноклональных реагентов повышает специфичность определения антитрепонемных антител и позволяет решить ряд актуальных задач:

- осуществлять раннюю диагностику сифилиса (в инкубационном периоде);
- осуществлять серодиагностику врожденного сифилиса, так как известно, что пентамерные молекулы IgM через плаценту не проходят. Они могут проникать в организм ребенка лишь при нарушении барьерной функции плаценты или активно вырабатываются в организме плода при врожденном сифилисе, в связи с чем их обнаружение у ребенка является свидетельством его внутриутробного инфицирования;
- оценивать результаты терапии раннего сифилиса: при полноценном лечении специфические IgM исчезают из сыворотки, IgM-РИФ-абс из положительной переходит в отрицательную не позднее чем через год после окончания терапии;
- осуществлять дифференциальную диагностику реинфекции и рецидива сифилиса;
- оценивать продолжительность заболевания у больных скрытыми и малосимптомными формами сифилиса;
- определять активность инфекционного процесса и тактику ведения пациентов с серологической резистентностью.

Определение длительности существования инфекционного процесса имеет большое значение для индивидуализации специфической терапии и прогнозирования скорости негативации серологических реакций после лечения. Используемый в настоящее время для определения длительности заболевания комплекс клинико-anamnestических и лабораторных критериев далеко не всегда оказывается информативным, особенно при малосимптомных и латентных формах сифилиса, частота которых в последние годы возрастает. Специфическая терапия, назначаемая без учета продолжительности и клинической формы болезни, часто оказывается неадекватной и является одним из основных



факторов, способствующих возникновению впоследствии серологической резистентности.

Соотношение специфических антител классов М и G в сыворотке крови изменяется в зависимости от времени, прошедшего после инфицирования, и поэтому может быть использовано в качестве дополнительного критерия установления продолжительности заболевания приобретенным сифилисом и назначения адекватного лечения.

Приобретенный сифилис, как известно, характеризуется ранней, быстро нарастающей и интенсивной гуморальной иммунной реакцией организма, напряженность которой зависит от количества и активности возбудителя. Появление противосифилитических антител происходит в соответствии с общими закономерностями иммунного ответа. Как и при других инфекционных заболеваниях, при сифилисе первым проявлением гуморальной иммунной реакции организма на внедрение бледной трепонемы является продукция иммуноглобулинов класса М с константой седиментации 19S. Установлено, что уже через 7–14 дней после инфицирования в крови пациента появляются IgM-антитела, направленные против основных видоспецифических белковых антигенов *Tr. pallidum* и не улавливаемые неспецифическими реакциями. Наличие трепонемоспецифических IgM-антител позволяет диагностировать приобретенный сифилис в наиболее ранние сроки — в инкубационном периоде. Несколько позже начинают вырабатываться IgM-антитела против группо- и типоспецифических белковых детерминант, а при первичном сифилисе — против липидных антигенов трепонемы. Таким образом, при сифилисе вначале образуются антитрепонемные, а затем антилипоидные антитела.

С конца 4-й недели после заражения можно зафиксировать появление специфических IgG-антител с константой седиментации 7S, которым принадлежит основная роль в осуществлении защитной реакции организма.

Количественный пик IgM при нелеченом приобретенном сифилисе приходится на 3–4-й месяц после заражения — период массовой гематогенной диссеминации бледных трепонем и максимальной выраженности клинических проявлений. В течение последующих 6 месяцев количество IgM-антител снижается, но они могут сохраняться в низких

титрах в сыворотках нелеченых больных несколько лет и даже десятилетий.

Иной представляется динамика IgG-АТ. Специфические иммуноглобулины класса G в первые недели болезни уступают иммуноглобулинам М в количественном отношении (обнаруживаются лишь у 25% больных первичным серонегативным сифилисом). На стадии первичного серопозитивного сифилиса уровни М- и G-антител выравниваются и впоследствии иммуноглобулины G становятся количественно преобладающим классом антител. Во втором полугодии заболевания количество IgG постепенно увеличивается, достигая максимума к концу первого года после заражения, и затем, медленно снижаясь, остается на довольно высоком уровне длительное время. При вторичном рецидивном сифилисе содержание IgG максимальное, IgM — минимальное среди всех манифестных форм. Интенсивное образование специфических IgG-антител, по-видимому, не обеспечивает полной санации организма, однако способствует разрешению внешних проявлений заболевания, обуславливая переход инфекции в латентное состояние.

Смена клинических рецидивов периодами скрытого течения раннего сифилиса коррелирует с уровнем специфической иммуноглобулинемии. Манифестация сопровождается повышением, а латентное состояние инфекции — снижением уровней IgM и IgG. Циклические колебания напряженности инфекционного иммунитета зависят от влияния ряда экзогенных и эндогенных причин, но главными разрешающими факторами, по всей вероятности, являются уровень персистенции бледных трепонем и степень антигенной стимуляции.

Таким образом, каждая стадия сифилиса имеет свою, уникальную картину специфического антителообразования на антигены бледной трепонемы. С течением инфекционного процесса спектр антитрепонемных антител и соотношение их титров закономерно изменяются. Эти особенности количественного изменения иммуноглобулинов могут быть использованы для определения приблизительной продолжительности заболевания в тех случаях, когда комплекс обычных диагностических критериев недостаточно информативен.

Критерием эффективности лечения раннего сифилиса в настоящее время является снижение минимум на два разведения (четырекратно) титров



антител, определяемых в нетрепонежных серологических реакциях (МРП, VDRL, RPR) в течение года после окончания терапии. Стойкое сохранение положительных результатов МРП без тенденции к снижению титров антител в течение 12 месяцев после окончания специфической терапии по поводу ранних форм сифилиса является основанием для диагностики серологической резистентности. Вопрос о развитии серологической резистентности после перенесенного позднего сифилиса вообще не ставится: положительные серологические реакции в низком титре могут регистрироваться у таких пациентов длительное время.

В последние годы была сформулирована и обоснована концепция определения активности инфекционного процесса по наличию специфических антирепонежных антител, в частности IgM. Согласно принятой в настоящее время точке зрения, снижение уровня, а затем исчезновение антирепонежных IgM-антител после лечения является показателем его адекватности. В большинстве случаев после лечения раннего приобретенного сифилиса специфические IgM-АТ исчезают в течение 3–12 месяцев, а после лечения позднего сифилиса — в течение 12–24 месяцев.

В отличие от IgM после полноценной антибиотикотерапии антирепонежные IgG-антитела сохраняются в сыворотке больных многие годы и десятки лет, что не является свидетельством неэффективности лечения. Тем не менее определение уровня специфических IgG также может помочь при оценке результативности проведенной терапии, поскольку их титр после адекватного лечения закономерно снижается. Скорость снижения уровня IgG пропорциональна длительности существования клинических симптомов: чем короче продолжительность заболевания, тем более транзиторны IgG.

Таким образом, показателями успешности терапии сифилиса можно считать:

- 1) снижение минимум в четыре раза титров антител МРП в течение года после проведенного лечения;
- 2) исчезновение специфических IgM-антител;
- 3) постепенное уменьшение количества IgG-антител.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ показателями неэффективности проведенной специфической терапии являются:

- 1) сохранение или рецидив клинических проявлений сифилиса;
- 2) устойчивое повышение в 4 раза и более по сравнению с исходными значениями титра неспецифических серологических реакций;
- 3) стойкое сохранение высоких титров неспецифических серологических реакций (например, титра VDRL 1:8) в течение года после окончания лечения.

В целом следует считать, что полное излечение болезни должно приводить к исчезновению IgM-антител. Повторное появление в сыворотке значительных количеств антирепонежных IgM-антител свидетельствует о реинфекции и позволяет отличить ее от рецидива заболевания, развивающегося после неэффективного лечения.

Использование шести видов серологических реакций для диагностики сифилиса (МР, РПГА, ИФА на IgG + IgM, ИФА на IgG, ИФА на IgM, ИБ) приводит к тому, что у обследуемых пациентов наблюдаются различные сочетания положительных и отрицательных результатов тестов, которые необходимо интерпретировать в комплексе с клиническими проявлениями заболевания и данными анамнеза (см. таблицу).

Более чем за столетний период, прошедший с момента описания А. Wassermann первой серологической реакции, в области серодиагностики сифилиса были достигнуты огромные успехи. Серологические тесты, применяемые в настоящее время, исчисляются десятками, причем разработка новых, более чувствительных и специфичных реакций продолжается как за рубежом, так и в нашей стране. Но, несмотря на большое число имеющихся в арсенале исследователей и практических врачей серологических методов, вопросы диагностики сифилиса нельзя считать окончательно решенными. Требуют доработки и развития методы ранней диагностики сифилиса; не определена и не регламентирована роль молекулярно-биологических методов, в частности ПЦР; не до конца решены остаются вопросы своевременного распознавания раннего врожденного сифилиса и ложноположительных результатов серологических реакций на сифилис.



Интерпретация сочетаний результатов серологических тестов на сифилис [2]

	Клинические проявления сифилиса	Документы о проведении полноценного лечения	МР (RPR)	РПГА	ИФА $\Sigma$ (IgM + IgG)	IgM-ИФА	IgG-ИФА	Интерпретация результатов и тактика ведения пациента
1	Соответствуют первичному периоду	Нет	-	-	+	+	-	Первичный сифилис (серонегативный). Назначить лечение.
2	Нет	Нет	-	-	+	+	-	Инкубационный период сифилиса или ложноположительная реакция на IgM. Назначить повторное обследование через 3–6 недель для исследования динамики антитрепонемных антител*. Обследовать полового партнера. Для подтверждения специфичности антитрепонемных IgM можно использовать метод IgM-иммуноблотинга.
3	Есть	Нет	+	+	+	+	+	Сифилис (стадия в соответствии с клинической картиной). Назначить лечение.
4	Нет	Нет	+	+	+	+ или -	+	Скрытый сифилис. Назначить лечение с учетом длительности заболевания. Длительность сифилиса оценивается на основании данных анамнеза, наличия IgM-антител и титров неспецифических антител.
5	Нет	Есть	+	+	+	+ или -	+	Состояние после проведенного лечения. Если с момента лечения прошло менее 12 месяцев, лечение не назначать, продолжить клиничко-серологический контроль. Если с момента лечения прошло более 12 месяцев, но титр МР снизился менее чем в 4 раза или остался без изменений, имеет место серологическая резистентность. С учетом наличия IgM назначить дополнительное лечение. Если с момента лечения прошло более 12 месяцев, при этом титр МР снизился в 4 и более раза, состояние расценивается как замедленная негативация неспецифических серологических реакций. Лечение не назначать, продолжить клиничко-серологический контроль еще на 6 месяцев.
6	Нет	Есть	-	+	+	-	+	Состояние после проведенного лечения. Пациент дальнейшему лечению и наблюдению не подлежит.
7	Нет	Нет	-	+	+	-	+	Скрытый сифилис, возможно, поздний или состояние после перенесенной в прошлом инфекции. Консультации невролога, терапевта, окулиста, лор для исключения специфической патологии. Исследовать ликвор (белки, цитоз, МР). Решение о наличии инфекции принять на основании совокупности полученных клиничко-серологических и анамнестических данных.
8	Нет	Нет	-	+	+	+	+	Скрытый сифилис. Назначить лечение.
9	Нет	Есть	-	+	+	+	+	Реинфекция или ложноположительная реакция. Назначить повторное обследование через 3–6 недель для исследования динамики антитрепонемных антител*. Обследовать полового партнера. Для подтверждения специфичности антитрепонемных IgM можно использовать метод IgM-иммуноблотинга.



Продолжение таблицы

	Клинические проявления сифилиса	Документы о проведении полноценного лечения	МР (RPR)	РПГА	ИФА $\Sigma$ (IgM + IgG)	IgM-ИФА	IgG-ИФА	Интерпретация результатов и тактика ведения пациента
10	Есть	Есть	+ или –	+	+	+ или –	+	Сифилис, реинфекция (стадия в соответствии с клинической картиной) или клинический рецидив. Назначить лечение.
11	Нет	Есть	–	+ или –	+	–	+	Состояние после проведенного лечения. Пациент дальнейшему лечению и наблюдению не подлежит.
12	Нет	Нет	–	+ или –	+	–	+	Состояние после перенесенного в прошлом сифилиса или ложноположительная реакция на IgG. Для подтверждения специфичности антитрепонемных IgG можно использовать метод IgG-иммуноблотинга.
13	Нет	Нет	+ (только качественная или качественная и количественная)	–	–	–	–	Биологическая ложноположительная реакция. Пациент дальнейшему лечению и наблюдению не подлежит.
14	Нет	Нет	+ (только качественная или качественная и количественная)	–	+	+	–	Ложноположительная реакция на IgM или инкубационный период сифилиса. Назначить повторное обследование через 3–6 недель для исследования динамики антитрепонемных антител*. Обследовать полового партнера. Для подтверждения специфичности антитрепонемных IgM можно использовать метод IgM-иммуноблотинга.

Примечание: \* Нарастание титров и степени позитивности в IgG-ИФА, позитивация неспецифических реакций будут подтверждать заражение сифилисом. При ЛПР увеличения титров специфических тестов и позитивации неспецифических тестов наблюдаться не будет. Результаты реакций останутся на прежнем уровне или произойдет негативация IgM-ИФА.

В России эти проблемы усугубляются слабым материально-техническим оснащением лабораторий, трудностями с приобретением оборудования, низким качеством многих отечественных тест-систем для диагностики сифилиса. Все это требует разработки новых методов и тестов, дальнейшего совершенствования серодиагностики сифилиса.

Широкое использование в медицинской практике высококачественных тест-систем для выявления специфических антитрепонемных антител способно поднять диагностику сифилиса на качественно новую ступень, что очень актуально в сложившихся условиях высокой заболеваемости и роста числа скрытых форм сифилиса.

## Литература

1. Дмитриев Г.А., Фриго Н.В. Сифилис: дифференциальный клинико-лабораторный диагноз. — М.: Медицинская книга, 2004.
2. Черешнев В.А., Патрушева Н.Б., Бейкин Я.Б. и др. Сифилис: иммунитет и лабораторная диагностика. — Екатеринбург: УрО РАН, 2006.