

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ТА
ПАТЕТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ

«УЗГОДЖЕНО»

Заступник начальника
лікувально-організаційного
Управління НАМН України
О. О. Петриченко

«УЗГОДЖЕНО»

В.о. директора Медичного
департаменту МОЗ
України
Н. А. Острополец

**УДОСКОНАЛЕННЯ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ СИФІЛІСУ
В УКРАЇНІ**
(методичні рекомендації)

Установа-розробник: ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України

Автори:

д.мед.н., професор	Кутасевич Я.Ф.
д.мед.н., доцент	Літус О.І.
к.мед.н., с.н.с., доцент	Кутова В.В.
д.мед.н., професор	Свистунов І.В.
д.мед.н., професор	Мавров Г.І.
д.мед.н., с.н.с.	Волкославська В.М.
д.мед.н., професор	Бондаренко Г.М.
м.н.с.	Білоконь О.М.
д.мед.н.	Щербакова Ю.В.
к.мед.н., с.н.с.	Нікітенко І.М.

Рецензент:

Святенко Т.В. – д.мед.н., професор, професор кафедри шкірних та венеричних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ЗМІСТ

	Стор.
Зміст	3
Перелік умовних скорочень	4
Вступ	5
Класифікація	5
Шляхи інфікування	9
Клінічна картина	9
Методи лабораторної діагностики сифілісу	12
Серологічна діагностика різних форм сифілісу	20
Хибнопозитивні та хибнонегативні серологічні реакції на сифіліс	24
Алгоритм обстеження обстеження населення на сифіліс серологічними тестами	25

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

FTA	– Flouorescent treponemal antibody
IgA	– імуноглобуліни класу А
IgG	– імуноглобуліни класу G
IgM	– імуноглобуліни класу M
RPR	– Rapid Plasma Reagin test (реакція визначення швидких плазмових реагінів)
<i>Tr. pallidum</i>	– Бліда трепонема
ТРНА	– <i>Tr. pallidum</i> HaemAgglutination assay (реакція гемаглютинації)
ТРПА	– <i>Tr. pallidum</i> Passive Particle Agglutination assay (реакція пасивної гемаглютинації)
TrN15, TrN17, TrN41, TrN47	– імунодомінантні ділянки білків <i>Tr. pallidum</i> з молекулярною масою 15 кД, 17кД, 41кД, 47кД
TRUST	– Tolidin Red Unheated Serum Test (тест з толуїдиновим червоним і непрогрітою сироваткою)
VDRL	– Venereal Disease Research Laboratory test
WB	– Western Blot (імуноблоттінг/ імуноблот)
АГ	– антиген/ антигени
АТ	– антитіло/ антитіла
ВІЛ	– вірус імунодефіциту людини
ДНК	– дезоксирібонуклеїнова кислота
ІБ	– імуноблоттінг/ імуноблот
ІПСШ	– інфекції, що передаються переважно статевим шляхом
ІФА	– імуноферментний аналіз
ІХГ	– імунохроматографічний метод
КСР	– комплекс серологічних реакцій
МРП	– мікрореакція преципітації
НТТ	– нетрепонемні тести
ПІФ	– пряма імунофлюоресценція
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
РІБТ/ РІТ	– реакція іммобілізації блідих трепонем
РІФ	– реакція імунофлюоресценції
РІФ-абс	– реакція імунофлюоресценції з абсорбцією
РІФ-200	– реакція імунофлюоресценції з розведенням сироватки в 200 разів
РІФ-ц	– реакція імунофлюоресценції з цільним ліквором
РМП	– реакція мікропреципітації
РПГА	– реакція пасивної гемаглютинації
РПР	– реакція визначення швидких плазмових реагінів
ТТ	– трепонемні тести

ВСТУП

Сифіліс – інфекційне захворювання, котре виникає внаслідок зараження *Treponema pallidum* через пошкоджену шкіру та/ або слизові оболонки і передається переважно статевим шляхом.

Сифіліс є важливою медико-соціальною проблемою, котра негативно впливає на здоров'я нації в Україні. Одним із принципових вимог зниження захворюваності на сифіліс є активне клініко-лабораторне обстеження населення лікарями різних спеціальностей на різних рівнях надання медичної допомоги.

Зважаючи на той факт, що сифіліс є системним інфекційним захворюванням і може проявлятися безліччю «масок», хворі на сифіліс можуть звертатися до медичних установ різного профілю. Недостатня обізнаність клініцистів щодо змін клінічної картини сифілісу може привести до виникнення діагностичних помилок та виявлення захворювання в більш пізніх формах, несвоєчасного проведення лікувально-профілактичних та протиепідеміологічних заходів. Зміни в клінічній картині та перебігу сифілісу можуть спостерігатися на кожній стадії захворювання, супроводжуватися розвитком ускладнень з боку серцево-судинної, нервової та інших систем організму, інвалідизації осіб, появи випадків вродженого сифілісу.

На сучасному етапі спостерігається зміна епідеміологічних характеристик сифілісу з превалюванням пізніх та прихованих форм, які потребують використання більш широкого арсеналу специфічних діагностичних серологічних тестів. Тому в сучасних умовах, особливо при розширенні груп населення, уразливих щодо зараження ПСШ та ВІЛ (вимушені мігранти, збільшення кількості осіб, втягнутих до військового конфлікту, інші) все більш актуальною становиться проблема інформованості лікарів всіх спеціальностей щодо клінічних проявів сифілісу та сучасних методів лабораторної діагностики інфекції.

Метою створення даних рекомендацій є надання інформації щодо методів сучасної лабораторної діагностики сифілісу та алгоритмів обстеження на сифіліс різних груп населення.

Дані рекомендації містять інформацію для фахівців медичних закладів різного рівня надання медичної допомоги, зокрема для сімейних лікарів, лікарів поліклінічних відділень та соматичних стаціонарів різного профілю, для лабораторних працівників, які займаються діагностикою сифілісу.

КЛАСИФІКАЦІЯ

На даний час в Україні використовується **Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду (МКХ-10):**

A50 Вроджений сифіліс

A50.0 Ранній вроджений сифіліс з симптомами

Будь-який вроджений сифілітичний стан, уточнений як ранній або проявився у віці до двох років.

Ранній вроджений сифіліс:

- шкіри;
- шкіри та слизових оболонок;
- вісцеральний.

Ранній вроджений сифілітичний (а):

- ларингіт;
- окулопатія;
- остеохондропатія;
- фарингіт;
- пневмонія;
- риніт.

A50.1 Ранній вроджений сифіліс прихований

Вроджений сифіліс без клінічних проявів з позитивною серологічною реакцією і негативним результатом при дослідженні цереброспінальної рідини, що проявився у віці до двох років.

A50.2 Ранній вроджений сифіліс неуточнений

Вроджений сифіліс БДУ (без додаткових уточнень), що проявився у віці до двох років.

A50.3 Пізнє вроджене сифілітичне ураження очей

Пізній вроджений сифілітичний інтерстиціальний кератит (H19.2).

Пізня вроджена сифілітична окулопатія (H58.8).

Виключена тріада Гетчинсона (A50.5).

A50.4 Пізній вроджений нейросифіліс (ювенільний нейросифіліс)

Деменція паралітична ювенільна.

Ювенільний (а):

- прогресивний параліч;
- спинна сухотка;
- табопараліч.

Пізній вроджений сифілітичний (а):

- енцефаліт (G05.0);
- менінгіт (G01);
- поліневропатія (G63.0).

При необхідності ідентифікувати будь-який зв'язок із відповідним захворюванням психічний розлад використовують додатковий код.

Виключено: тріада Гетчинсона (A50.5).

A50.5 Інші форми пізнього вродженого сифілісу з симптомами

Будь який вроджений сифілітичний стан, уточнений як пізній або той, який проявився через два роки або більше з моменту народження.

Суглоби Клаттона (M03.1).

Гетчинсона:

- зуби;
- тріада.

Пізній вроджений:

- кардіоваскулярний сифіліс (I98.);
- сифілітична:
- артропатія (M03.1);

- остеохондропатія (M90.2).

Сифілітичний сідлоподібний ніс.

A50.6 Пізній вроджений сифіліс прихований

Вроджений сифіліс без клінічних проявів, з позитивною серологічною реакцією і негативним тестом цереброспінальної рідини, що проявився у віці двох і більше років.

A50.7 Пізній вроджений сифіліс неуточнений

Вроджений сифіліс БДУ, що проявився у віці двох і більше років.

A50.9 Вроджений сифіліс неуточнений

A51 Ранній сифіліс

A51.0 Первинний сифіліс статевих органів

Сифілітичний шанкр БДУ.

A51.1 Первинний сифіліс анальної області

A51.2 Первинний сифіліс інших локалізацій

A51.3 Вторинний сифіліс шкіри та слизових оболонок

Широка кондилома.

Сифілітична (і):

- алопеція (L99.8);
- лейкодерма (L99.8);
- вогнища на слизових оболонках.

A51.4 Інші форми вторинного сифілісу

Вторинні сифілітичні (е) (а):

- запальне захворювання жіночих тазових органів (N74.2);
- іридоцикліт (H22.0);
- лімфаденопатія;
- менінгіт (G01);
- міозит (M63.0);
- окулопатія НКДР (H58.8);
- періостит (M90.1).

A51.5 Ранній сифіліс прихований

Сифіліс (набутий) без клінічних проявів з позитивною серологічною реакцією і негативною пробою спинномозкової рідини та давністю менше двох років після зараження.

A51.9 Ранній сифіліс, неуточнений

A52 Пізній сифіліс

A52.0 Сифіліс серцево-судинної системи

Кардіоваскулярний сифіліс БДУ (I98.0).

Сифілітична (ий):

- аневризма аорти (I79.0);
- аортальна недостатність (I39.1);
- аортит (I79.1);
- церебральний артеріт (I68.1);
- ендокардит БДУ (I39.8);
- міокардит (I41.0);
- перикардит (I32.0);

- легенева недостатність (I39.3).

A52.1 Нейросифіліс з симптомами

Артропатія Шарко (M14.6).

Пізній сифілітичний (а):

- неврит слухового нерва (H49.0);
- енцефаліт (G05.0);
- менінгіт (G01);
- атрофія зорового нерва (H48.0);
- поліневропатія (G63.0);
- ретробульбарний неврит (H48.1).

Сифілітичний паркінсонізм (G22).

Спинна сухотка.

A52.2 Нейросифіліс без симптомів

A52.3 Нейросифіліс неуточнений

Гумма (сифілітична).

Сифіліс (пізній) центральної нервової системи БДУ.

Сифілома.

A52.7 Інші симптоми пізнього сифілісу

Сифілітичне ураження ниркових клубочків (N 08.0).

Гумма (сифілітична) будь-яких локалізацій, крім класифікованих в рубриках A52.0-A52.3.

Сифіліс пізній, або третинний.

Пізній сифілітичний (а):

- бурсит (M73.1);
- хориоретиніт (H32.0);
- епісклерит (H19.0);
- запальне захворювання жіночих тазових органів (N74.2);
- лейкодерма (L99.8);
- окулопатія НКДР (H58.8);
- перитоніт (K67.2).

Сифіліс (без уточнення стадії):

- кістки (M90.2);
- печінки (K77.0);
- легень (J99.8);
- м'язів (M63.0);
- синовіальний (M68.0).

A52.8 Пізній сифіліс прихований

Сифіліс (набутий) без клінічних проявів, з позитивною серологічною реакцією і негативною пробою цереброспинальної рідини, давністю два роки або більше після зараження.

A52.9 Пізній сифіліс неуточнений

A53 Інші та неуточнені форми сифілісу

A53.0 Прихований сифіліс, неуточнений як ранній або пізній

Прихований сифіліс БДУ.

Позитивна серологічна реакція на сифіліс.

A53.9 Сифіліс неуточнений

Інвазія, викликана *Tr. pallidum*, БДУ. Сифіліс (набутий) БДУ.

Виключено: сифіліс БДУ, що з'явився причиною смерті у віці до двох років (A50.2).

ШЛЯХИ ІНФІКУВАННЯ

- **статевий** – найчастіший і типовий шлях інфікування; зараження відбувається через пошкоджену шкіру або слизові оболонки;
- **трансплацентарний** – передача інфекції від хворої матері плоду через плаценту, яка веде до розвитку вродженого сифілісу;
- **трансфузійний** – при переливанні крові від донора, хворого на сифіліс в будь-якій стадії;
- **контактно-побутовий** – зустрічається дуже рідко і переважно у дітей при побутовому контакті з батьками, які мають сифілітичні висипання на шкірі та/ або слизових оболонках;
- **професійний** (інфікування персоналу лабораторій, що працює з зараженими експериментальними тваринами, а також акушерів-гінекологів, хірургів, стоматологів, патологоанатомів, судмедекспертів при виконанні професійних обов'язків).

КЛІНІЧНА КАРТИНА

Інкубаційний період починається з проникнення збудника сифілісу через пошкоджену шкіру та/ або слизову оболонку і закінчується появою первинного афекту. У середньому тривалість інкубаційного періоду становить від 2 тижнів до 2 місяців, цей період може скоротитися до 8 днів або, навпаки, подовжитися до 190 днів. Скорочення інкубаційного періоду спостерігається при реінфекції і при попаданні збудника сифілісу в організм з декількох вхідних воріт, що прискорює генералізацію інфекції і розвиток імунних змін в організмі. Подовження інкубаційного періоду спостерігається в результаті застосування невеликих доз трепонецидних антибактеріальних препаратів з приводу інтеркурентних захворювань.

Ранній сифіліс (A51).

Первинний сифіліс (A51.0; A51.2). У місці проникнення *Tr. pallidum* розвивається первинний афект – ерозія або виразка діаметром від 2-3 мм (*карликовий шанкр*) до 1,5-2 см і більше (*гігантський шанкр*), округлих обрисів, з рівними краями, гладким, блискучим дном рожевого або червоного, іноді сірувато-жовтого кольору, блюдцеподібної форми (*виразка*), з мізерним серозним виділенням, безболісна при пальпації; в основі первинної сифіломи – щільноеластичний інфільтрат. Первинний афект супроводжується регіонарним лімфаденітом, рідше лімфангітом; може бути типовим (*ерозивний, виразковий*) і атиповим (*індуративний набряк, шанкр-панарицій і шанкр-амигдаліт*); одиничним і множинним; генітальним, перигенітальним і екстрагенітальним; при приєднанні вторинної інфекції – ускладненим (вульвіт, вульвовагініт, баланіт, баланопостит, фімоз,

парафімоз, гангренізація, фагеденізм). В кінці первинного періоду з'являється поліаденіт і загальна інфекційна симптоматика (*інтоксикаційний синдром*).

Вторинний сифіліс (A51.3). Обумовлений гематогенною дисемінацією інфекції на тлі розвитку інфекційного імунітету і проявляється: висипами на шкірі *розеольозними* (плями), *папульозними* (вузлики), *папуло-пустульозними* (вузлики і гноячки) і, рідко, *везикульозними* (пухирці) або на слизових оболонках (обмеженими і зливними розеольозними і папульозними сифілідами); лейкодермою, алопецією. Можливі залишкові явища первинного сифілісу, ураження внутрішніх органів, опорно-рухового апарату і нервової системи (A51.4).

Пізній сифіліс (A52)

Третинний сифіліс (A52). Може розвиватися безпосередньо за вторинним сифілісом, але в більшості випадків між вторинним і третинним періодами спостерігається *прихований період*. Поява симптомів третинного сифілісу можливо через багато років після зараження при безсимптомному перебігу інфекції. Виявляється висипом на шкірі та/ або слизових оболонках (*бугорковий і гумозний сифіліди, третинна розеола Фурньє*), ураженнями внутрішніх органів, опорно-рухового апарату і нервової системи (A52.0-A52.7).

Прихований сифіліс.

Розрізняють *ранній (A51.5)* (до 2 років з моменту інфікування), *пізній (A52.8)* (понад 2 років з моменту інфікування) і *неуточнений як ранній або пізній (A53.0) прихований сифіліс*. Характеризується відсутністю клінічних проявів. Хворих на ранній прихований сифіліс в епідемічному відношенні слід вважати небезпечними, так як у них можуть виникнути заразні прояви захворювання. Діагноз встановлюється на підставі результатів дослідження сироватки крові за допомогою серологічних методів і анамнестичних даних. У деяких випадках діагностиці сифілісу допомагають дані об'єктивного огляду (рубець на місці колишньої первинної сифіломи, збільшення лімфатичних вузлів), а також поява температурної реакції загострення (*реакція Яриша - Герксгеймера*) після початку специфічного лікування.

Вроджений сифіліс (A50).

Розвивається внаслідок інфікування плода під час вагітності. Джерелом зараження плода є тільки хвора на сифіліс мати. Розрізняють *ранній* (проявляється в перші 2 роки життя) і *пізній* (проявляється в більш пізньому віці) *вроджений сифіліс*, що протікає як з клінічними проявами (*маніфестний*) (A50.0; A50.3; A50.4; A50.5), так і без них (*прихований*) (A50.1; A50.6).

Ранній вроджений сифіліс з симптомами (A50.0). Характеризується 3 групами симптомів:

1) *патогномонічні для вродженого* і не зустрічаються при набутому сифілісі (сифілітичний пемфігоїд, дифузна інфільтрація шкіри Гохзингера, специфічний риніт (суха, катаральна і виразкова стадії) і остеохондрит довгих трубчастих кісток Вегнера (I, II і III ступеня, виявляється при

рентгенологічному дослідженні; І ступінь діагностичного значення не має, так як аналогічні зміни можуть спостерігатися і при рахіті);

2) *типові прояви сифілісу*, що зустрічаються не тільки при ранньому вродженому, а й при набутому сифілісі (папульозна висипка на кінцівках, сідницях, обличчі, іноді по всьому тілу; в місцях мацерації – ерозивні папули і широкі конділоми; розеолезний висип (зустрічається рідко), рауцедо, алопеція, ураження кісток у вигляді періоститу, остеопорозу і остеосклерозу, кісткових гум; ураження внутрішніх органів у вигляді специфічних гепатиту, гломерулонефриту, міокардиту, ендотар перикардиту і ін., ураження центральної нервової системи у вигляді специфічного менінгіту, гідроцефалії і т. п.);

3) *загальні і локальні симптоми*, що зустрічаються і при інших внутрішньоутробних інфекціях: «старечий вид» новонародженого (шкіра зморшкувата, в'яла, брудно-жовтого кольору); мінімальна довжина і маса тіла з явищами гіпотрофії, аж до кахексії; гіпохромна анемія, лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, тромбоцитопенія; гепатоспленомегалія; хориоретинит (IV типу); оніхії і пароніхії. Плацента при сифілісі збільшена, гіпертрофована; її маса становить 1:4-1:3 (в нормі 1:6-1:5) від маси плоду.

Пізній вроджений сифіліс з симптомами (A50.3; A50.4). Характеризується *достовірними ознаками* (тріада Гетчинсона: паренхіматозний кератит, лабіринтова глухота, зуби Гетчинсона), *ймовірними ознаками* (шаблевидні гомілки, хориоретиніти, деформації носа, променисті рубці навколо рота, сідницеvidний череп, деформації зубів, сифілітичні ураження нервової системи у вигляді гемипарезів і гемиплегій, розладів мови, недоумства, церебрального дитячого паралічу і джексоновської епілепсії) і *дистрофія* (потовщення грудинного кінця правої ключиці, дистрофії кісток черепа у вигляді «олімпійського» чола, високе «готичне» або «стрілчасте» небо, відсутність мечоподібного відростка грудини, інфантильний мізинець, широко розставлені верхні різці, горбок на жувальній поверхні першого моляра верхньої щелепи). Крім того, характерні специфічні ураження на шкірі і слизових оболонках у вигляді бугоркових і гумозних сифілідів слизових оболонок, ураження органів і систем, особливо кісткової (періостит, остеоперіостит, гумозний остеомієліт, остеосклероз), печінки і селезінки, серцево-судинної, нервової та ендокринної систем.

Нейросифіліс. Розрізняють *асимптомний і маніфестний нейросифіліс*. По термінах від моменту зараження нейросифіліс умовно поділяють на *ранній* (до 5 років з моменту зараження) і *пізній* (понад 5 років з моменту зараження). Такий поділ повністю не визначає всіх сторін ураження нервової системи, так як клінічні прояви нейросифілісу представляють собою єдину динамічну систему з комбінацією симптомів ранніх і пізніх форм.

Асимптомний нейросифіліс (A51.4; A52.2) характеризується відсутністю клінічних проявів. Діагноз ґрунтується на патологічних змінах, виявлених при дослідженні цереброспінальної рідини.

Нейросифіліс з симптомами. Виявляється будь-якими неврологічними або психічними порушеннями, які мають гострий або

підгострий розвиток і прогресують протягом декількох місяців або років. Найчастіше з **ранніх форм нейросифілісу (A51.4)** зустрічається менінговаскулярний сифіліс, в клінічній картині якого переважають симптоми ураження оболонок і судин мозку: сифілітичний менінгіт (гострий конвексітальний, гострий базальний, гостра сифілітична гідроцефалія), сифілітичний увеїт (хоріоретиніт, ірит), васкулярний нейросифіліс (ішемічний, рідше геморагічний інсульт), спинальний менінговаскулярний сифіліс (сифілітичний менінгомієліт). До **пізніх форм нейросифілісу** відносять прогресуючий параліч, спинну сухотку, табопараліч, атрофію зорових нервів (**A52.1**) і гумозний нейросифіліс (**A52.3**), в клінічній картині яких переважають симптоми ураження паренхіми мозку.

Сифіліс внутрішніх органів і опорно-рухового апарату за термінами від моменту зараження умовно поділяють на *ранні* (до 2 років з моменту зараження) і *пізні* (понад 2 років з моменту зараження) *форми*.

МЕТОДИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ СИФІЛІСУ

Спектр методів лабораторної діагностики сифілісу багатоплановий. В зв'язку з особливостями клінічного перебігу сифілісу, складною імунологічною перебудовою в організмі хворого актуальною є комплексність діагностики, що передбачає одночасне використання декількох методів.

Для лабораторної діагностики сифілісу застосовуються **прямі і непрямі** методи. **Прямі методи діагностики** виявляють самого збудника або його генетичний матеріал, а **непрямі методи** – антитіла (АТ) до збудника *Tr. pallidum*.

До загальноприйнятих **прямих методів** лабораторної діагностики сифілісу відносяться:

1. Темнопольна мікроскопія (**ТМП**) – мікроскопічне дослідження в темному полі зору. Метод дозволяє вивчити *Tr. pallidum* в живому вигляді, а також диференціювати її від інших трепонем як по морфологічним ознакам, так і по характерним особливостям руху.

2. Пряма реакція імунофлуоресценції (**ПФ-ТР**) – дослідження, що виявляє комплекс АГ-АТ при нанесенні флуоресцюючих моноклональних або поліклональних трепонемних АТ за допомогою люмінесцентного мікроскопу. Застосування цього методу в Україні обмежує відсутність сертифікованих діагностиків.

3. Полімеразна ланцюгова реакція (**ПЛР**) – виявлення (детекція) специфічної ДНК збудника молекулярно-біологічними методами з використанням тест-систем, дозволених до медичного застосування в Україні.

ПЛР дозволяє виявити тільки єдину молекулу ДНК збудника серед мільйонів інших молекул. ПЛР являється достовірним методом діагностики сифілісу при невеликій кількості *Tr. pallidum* в досліджуваному матеріалі, але результати їх можна вважати попередніми. Вони високо специфічні, чутливі, відтворювані, універсальні; при грамотному проведенні та підготовці зразків – надійні. Але слід відмітити, що методи чутливі до якості реактивів

(особливо до вибору праймерів) та потребують спеціального приміщення і обладнання. Перешкодою до широкого впровадження методу ПЛР для діагностики сифілісу в Україні є відсутність комерційних реагентів, які пройшли перевірку на міжнародному рівні. У Європі та США застосовують тест-системи, які розроблені в місцевих лабораторіях і дозволені до застосування на території відповідних держав.

Прямі методи використовуються для діагностики ранніх форм захворювання (первинний і вторинний сифіліс) з клінічними проявами (виразкові елементи), пізньому активному сифілісу (в глибині інфільтрату), для підтвердження вродженого сифілісу (тканина пуповини, плаценти, органи плоду, амніотична рідина, відокремлюване слизової оболонки носа, вміст везикул, виділення з поверхні папул).

Виявлення *Tr. pallidum* в біологічних зразках, отриманих з вогнищ уражень, за допомогою прямих методів діагностики є абсолютним доказом наявності сифілісу.

Непрямі (серологічні) методи діагностики, рекомендовані для дослідження сироватки крові та спинномозкової рідини. В свою чергу вони представлені двома групами:

- **нетрепонемні тести** – визначають АТ до ліпоїдних АГ тканин людини; реактивність в цих тестах зазвичай вказує на ушкодження тканин і не завжди специфічна по відношенню до сифілісу;
- **трепонемні тести** – використовують специфічні АГ *Tr. pallidum* обов'язкові для встановлення діагнозу сифілісу. Вони являються специфічними та чутливими, але більш складними в постановці та коштовні в використанні, окрім тестів 1-ої групи.

Нетрепонемні тести (НТТ):

1. **РМП** – реакція мікропреципітації з плазмою та інактивованою сироваткою.
2. **РПР** – експрес-тест на реагін плазми, або **RPR** (Rapid Plasma Reagins) – тест швидких плазмових реагінів.
3. **VDRL** (Venereal Disease Research Laboratory test) – тест дослідницької лабораторії венеричних захворювань.
4. **TRUST** (Toluidin Red Unheated Serum Test) – тест з толуїдиновим червоним і непрогрітою сироваткою.
5. **USR** (Unheated Serum Reagins) – тест на реагін з непрогрітою сироваткою.

Характеристика чутливості та специфічності НТТ серологічної діагностики сифілісу представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Чутливість та специфічність НТТ

Тест	Чутливість (%) при різних стадіях захворювання				Специфічність (%)
	Первинний сифіліс	Вторинний сифіліс	Ранній прихований сифіліс	Пізній сифіліс	
РМП	81 (66-87)	100	94	70 (42-75)	98
РПР (RPR)	86 (77-100)	100	98 (95-100)	73	98 (93-99)
VDRL	78 (59-87)	100	95 (88-100)	71 (37-94)	98 (96-99)
TRUST	85 (77-86)	100	98 (95-100)	-	99 (98-99)
USR	82 (77-86)	100	95 (88-100)	-	97

Загальна характеристика НТТ:

- не є строго специфічними реакціями на сифіліс, оскільки в них застосовується антиген (АГ) нетрепонемних походження (стандартизований кардіоліпіновий АГ). У сироватці крові людей реактивні АГ можуть транзиторно виявлятися при системних ураженнях паренхіматозних органів (печінки, нирок, легенів), при міокардиті, атеросклерозі, гострих вірусних інфекціях, включаючи гепатит, вітряну віспу і кір, при малярії, після вакцинації і під час вагітності. Хронічна персистенція спостерігається при захворюваннях сполучної тканини, лепрі, онкології, застосуванні внутрішньовенних наркотиків і в літньому віці;
- стають позитивними на 6 тижні після інфікування та через 1-2 тижні після утворення первинної сифіломи; і тому частина пацієнтів з позитивними результатами темнопольної мікроскопії (до 40%) при первинному сифілісі можуть бути серонегативними;
- мають невисоку чутливість (до 70-90% – при ранніх формах сифілісу і до 30% – при пізніх), можуть давати хибнопозитивні результати (3% і більше);
- кількісні варіанти тестів можуть використовуватися для визначення ефективності терапії. Так, після адекватного лікування раннього сифілісу, титри АТ в НТТ повинні значно знижуватися або результати тестів становляться негативними. Чотириразова зміна титру вважається значущим доказом адекватності проведеного лікування або відповідно реінфекції (рецидиву) захворювання за умови використання одного і того ж тесту в одній і тій же лабораторії. Проте, адекватне лікування пізніх стадій захворювання може привести до стійкого збереження титрів АТ, які можуть знижуватися або залишатися на колишньому рівні, але ніколи не збільшуватися.

Переваги НТТ:

- низька вартість;
- технічна простота виконання;
- швидкість отримання результатів.

Показання до застосування НТТ:

- можуть бути використані для скринінгу населення на сифіліс як **відбіркові реакції** при встановленні попереднього діагнозу сифілісу;
- оцінки активності сифілітичної інфекції та ефективності терапії з визначенням титрів АТ;
- діагностики реінфекції та рецидиву сифілісу.

Трепонемні тести (ТТ):

1. **ІХГ** – імунохроматографія – це швидкий тест – «аналіз за місцем лікування» (point-of-care).
2. **РІФ** – реакція імунофлуоресценції, або **FTA** (Fluorescent treponemal antibody) та її різновидності: РІФ-200 (FTA-200), РІФ-абс (FTA-abc; FTA-abc double staining; FTA-abc-IgM; 19S(IgM)-FTA-abc), РІФ-ц (з цільним ліквором).
3. **РПГА** – реакція пасивної гемаглютинації, або **ТРНА** (*Treponema pallidum* hemagglutination assay).
4. **ІФА** – метод імуноферментного аналізу, або **ELISA** (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) та її різновиди для виявлення імуноглобулінів до окремих АГ *Tr. pallidum*: ІФА IgM+IgG сумарні, ІФА IgM, ІФА IgG.
5. **ІБ** – імуоблот (Western Blot, **WB**).
6. **ІХЛ** – метод імунохемолумінесценції.
7. **РІБТ (РІТ)** – реакція іммобілізації блідих трепонем.

Метод імунохроматографії (ІХГ) – «аналіз за місцем лікування» (point-of-care), проводиться на хроматографічних смужках для діагностики сифілісу. ІХГ дозволяє проводити швидке визначення трепонемоспецифічних АТ до збудника сифілісу в зразках сироватки і цільної крові без використання спеціального лабораторного обладнання та використовується при наданні первинної медико-санітарної допомоги, в тому числі по епідеміологічним показникам.

Обмеження застосування: не може бути використаний для контролю за ефективністю лікування, може давати хибнопозитивний результат.

Реакція імунофлуоресценції (РІФ), в тому числі в модифікаціях РІФ-абс і РІФ-200, дотепер вважається одним із кращих тестів та «золотим стандартом» діагностики сифілісу. Вона достатньо інформативна, чутлива на всіх стадіях інфекції, що починається з періоду інкубації (варіанти IgM) та закінчення пізнім сифілісом. Чутливість методу при первинному сифілісі – 70-100%, при вторинному і ранньому прихованому – 100%, пізньому – 96%, специфічність – 94-100%. Можлива також кількісна оцінка результатів РІФ-200 та оцінка спинномозкової рідини – РІФ-ц.

Даний метод може використовуватися як підтверджуючий тест при прихованих формах сифілісу, і в якості експертного метода – при встановленні ретроспективного діагнозу та диференціації сифілісу з хибнопозитивними результатами.

Незважаючи на високу діагностичну цінність, є обмеженість використання РІФ за тривалістю та складністю виконання метода, значної вартості досліджень, необхідністю високої кваліфікації персоналу.

Реакція пасивної гемаглютинації (РПГА) – інформативний діагностичний тест на всіх (особливо пізніх) стадіях сифілісу. Може бути використаний як для скринінгу, так і для підтвердження захворювання. Чутливість методу при первинному сифілісі – 76%, при вторинному – 100%, при ранньому прихованому та пізньому – 94-100%, специфічність – 98-100%. Перевагами РПГА у порівнянні з класичними ТТ (РІБТ, РІФ) є: використання промислових тест-систем, відсутність необхідності в живій патогенній *Tr. pallidum*, можливість автоматизації обліку реакції. Багато авторів чутливість та специфічність РПГА вважають аналогічними РІБТ та РІФ, інші вказують на її меншу чутливість у порівнянні з РІФ у випадку ранніх форм сифілісу.

РПГА у порівнянні з РІФ менш чутливі при первинному сифілісі, проте вони дають меншу кількість хибно-позитивних результатів, мають 100% чутливість при вторинному сифілісі, 97% – при ранньому прихованому та пізньому, при середній специфічності – 99%. Хибнопозитивні результати можуть спостерігатися у випадку інфекційного мононуклеозу, колагенозах, лепрі. Крім того, можуть спостерігатися гетерофільні реакції з несенсибілізованими еритроцитами.

Метод імуоферментного аналізу (ІФА) – виявлення імуноглобулінів до *Tr. pallidum*. По механізму реакції, чутливості та специфічності ІФА близька до РІФ. Чутливість методу при первинному сифілісі – 98-100%, вторинному, ранньому прихованому та пізньому – 100%, специфічність – 100%.

В сифілідологічній практиці використовують в основному непрямий варіант ІФА. Крім класичного непрямого ІФА, в сучасних тест-системах найбільш часто використовують принцип «пастки» для АТ та визначення сумарних АТ. В першому випадку виявляють АТ визначеного класу М, G, А. В другому випадку з сироватки вилучають всі трепонемоспецифічні АТ за рахунок їх одночасного зв'язування з трепонемним АГ.

Окрім вищезгаданих, існують також інші варіанти ІФА, в тому числі виявлення збудника в крові (пряма ІФА), дот-ІФА з постановкою реакції на смужках нітроцелюлози, ІФА з капілярною кров'ю, ІФА для виявлення імуноглобулінів до окремих АГ *Tr. pallidum*, а також лінійний ІФА, або ІБ), з одночасним виявленням АТ до різних компонентів збудника.

ІФА відноситься до числа найбільш сучасних та перспективних методів серодіагностики сифілісу. Це визначається його високою чутливістю та специфічністю, простотою, доступністю, відтворюваністю результатів досліджень, можливістю використання його як в якості діагностичного (трепонемного), так і відбіркового (скринінгового) метода, а також в якості критерія виліковності захворювання та референс-теста при знятті хворого з обліку.

Перевагами ІФА перед іншими діагностичними тестами в серологічній діагностиці сифілісу є: можливість автоматизації, менша трудоемкість, можливість використання рекомбінантних АГ – аналогів АГ збудника та визначення специфічних IgM і IgG, що дозволяє провести більш точну діагностику стадії захворювання.

Внаслідок високої чутливості та специфічності, він являється практично універсальним методом обстеження і може бути застосований: при профілактичному обстеженні населення на сифіліс хворих офтальмологічних, психоневрологічних, кардіологічних, урологічних, проктологічних стаціонарів та вагітних, при обстеженні донорів, для діагностики всіх форм сифілісу та розпізнавання хибнопозитивних результатів РМП.

Імуноблотінг, імуноблот (ІБ) є модифікацією класичного та лінійного ІФА. Метод призначений для аналізу сироватки або плазми крові людини на наявність імуноглобулінів до *Tr. pallidum* та визначає спектр АТ відразу до декількох АГ, оцінює внесок в загальну реакцію АТ різної специфічності. Аналіз може бути проведений, як в автоматичному імуноферментному аналізаторі, так і ручною постановкою з подальшим обліком на спектрофотометрі (сканері) з електрофоретично розділеними АГ *Tr. pallidum*.

В ІФА системах зазвичай використовують рекомбінантні білки, це дозволяє досягти високої чутливості та специфічності і уникнути хибнопозитивних результатів. В діагностичних тест-системах для постановки ІБ використовують рекомбінантні аналоги найбільш імуногенних ліпопротеїдів *Tr. pallidum*: TrN15, TrN17, TrN41, TrN47 і одного синтетичного пептиду – ТМРА р45. Перелік АГ може різнитися у тест-наборах різних виробників.

Результат аналізу вважається *позитивним*, якщо досліджуваний зразок містить специфічні АТ до двох або більше АГ. Результат аналізу вважається *негативним*, якщо оптична густина досліджуваного зразка негативна для усіх досліджуваних АГ *Tr. pallidum*. Результат аналізу вважається *невизначеним*, якщо досліджуваний зразок містить специфічні АТ тільки до одного АГ *Tr. pallidum*.

Спектр специфічних АТ у хворих активним сифілісом, починаючи з вторинної стадії захворювання, зазвичай включає імуноглобуліни до всіх чотирьох АГ – TrN15, TrN17, TrN41, TrN47, з перевагою АТ до TrN17. АТ до білків TrN15 і TrN47 дозволяють діагностувати первинний і вроджений сифіліс. Білок TrN41 значно підвищують чутливість діагностичних тест-систем. Після успішно проведеного лікування сифілісу першими зникають АТ до білку TrN41, а потім до TrN47 і TrN15. У більшості хворих після лікування довше всього циркулюють АТ до TrN17.

Цей метод може бути застосований як для верифікації діагнозу «сифіліс», так і в якості критерія виліковності захворювання.

Метод легко відтворюваний, відносно простий у виконанні та інтерпретації результатів. Проте, він достатньо дорогий, потребує

додаткового устаткування, займає багато часу і вимагає високої кваліфікації лабораторних працівників.

Застосування високоочищених рекомбінантних і пептидних АГ в ІФА для виявлення імуноглобулінів до окремих АГ *Tr. pallidum* класичним та лінійним ІФА знижує до мінімуму неспецифічну реактивність сироваток. Використання цих тестів дає можливість відмови від трудомістких і суб'єктивних методів, пов'язаних з небезпечними для дослідника маніпуляціями (культивування штамів *Tr. pallidum*, робота з патогенною блідою трепонемою при постановці реакції РІБТ (ІБ) – все це визначає перевагу методів ІФА перед іншими ТТ для діагностики сифілісу, зокрема, РІФ і, особливо, РІБТ.

На даний час можливе використання ІБ в практиці референс-лабораторій, що займаються експертною діагностикою сифілісу, як додаткового або альтернативного та підтверджувального тесту на цю інфекцію.

Метод імунохемолімінесценції (ІХЛ) виявляє трепонемоспецифічні АТ, має високою чутливістю та специфічністю (98-100%), дає можливість якісного визначення рівня АТ до збудника сифілісу, може бути використаний для підтвердження сифілітичної інфекції та скринінгу. Не може використовуватися для контролю ефективності проведеної терапії, може давати хибнопозитивні результати.

ІХЛ використовується: 1) для підтвердження позитивних результатів НТТ; 2) для підтвердження у випадках розбіжностей результатів скринінгового ТТ і послідовного НТТ, а також скринінгового та підтверджуючого ТТ; 3) при клінічній, епідеміологічній та анамнестичній підозрі на сифіліс; 4) для діагностики прихованих і пізніх форм захворювання; 5) для встановлення пацієнту ретроспективного діагнозу. У окремих категорій населення (вагітні, хворі офтальмологічних, психоневрологічних, кардіологічних, стаціонарів, ВІЧ-інфіковані) ІХЛ може використовуватися для скринінгу, оскільки в даний час існує можливість її автоматизації.

Реакція іммобілізації блідих трепонем (РІБТ, РІТ) – класичний тест для виявлення специфічних трепонемних АТ; чутливість (сумарно за стадіями сифілісу) становить 87,7%; специфічність – 100%. Це трудомісткий і складний для постановки тест, що вимагає значних коштів. Сфера застосування РІБТ звужується, проте вона зберігає свої позиції як «реакція-арбітр» при диференціальній діагностиці прихованих форм сифілісу з хибнопозитивними результатами серологічних реакцій на сифіліс при наявності в лабораторії «живого» збудника.

Чутливість та специфічність ТТ серологічної діагностики сифілісу представлена в таблиці 2.

Чутливість та специфічність ТТ

Тест	Чутливість (%) при різних стадіях захворювання				Специфічність (%)
	Первинний сифіліс	Вторинний сифіліс	Ранній прихований сифіліс	Пізній сифіліс	
ІХГ	76 (64-90)	100	97 (94-100)	96	97 (90-100)
РІФ	86 (70-100)	100	100	96	97 (94-100)
РПГА	76 (64-90)	100	97 (94-100)	97 (94-100)	99 (98-100)
ІФА	99 (98-100)	100	100	100	100
ІБ	100	100	100	100	100

Загальна характеристика ТТ:

- застосовується АГ трепонемного походження – патогенна *Tr. pallidum* та рекомбінантні білки, отримані генно-інженерним засобом або пептиди, отримані шляхом штучного синтезу;

- чутливість тестів в залежності від виду тесту і стадії сифілісу – 70-100%, специфічність – 94-100%;

- використовуються для підтвердження позитивних результатів НТТ, підтвердження в випадках розбіжностей результатів скринінгового ТТ і послідовного НТТ, а також скринінгового та підтверджуючого ТТ, при клінічному, епідеміологічному та анамнестичному підозрою на сифіліс, для діагностики прихованих і пізніх форм захворювання, для встановлення ретроспективного діагнозу пацієнта. У окремих категорій населення (вагітні, хворі офтальмологічних, психоневрологічних, кардіологічних, урологічних, гінекологічних, проктологічних стаціонарів, ВІЧ-інфіковані) вони можуть використовуватися для скринінгу, оскільки в даний час існує можливість їх автоматизації.

Переваги ТТ: висока чутливість і специфічність.

Показання до застосування ТТ:

- підтвердження позитивних результатів НТТ;
- підтвердження в разі розбіжності результатів скринінгового ТТ і подальших НТТ, а також скринінгового і підтверджуючого ТТ;
- проведення методами ІФА, РПГА, ІХЛ, ІХГ скринінгу окремих категорій населення на сифіліс (донори, вагітні, хворі офтальмологічних, психоневрологічних, кардіологічних, урологічних, проктологічних стаціонарів, ВІЛ-інфіковані).

ТТ не можуть бути використані для контролю ефективності проведеної терапії тому що, антитрепонемні АГ тривалий час циркулюють в організмі хворого, який переніс сифілітичну інфекцію. ТТ дають позитивні результати при невенеричних трепонематозах та спірохетозах, аутоімунних захворюваннях, ендокринній патології, лепрі, онкозахворюваннях.

СЕРОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА РІЗНИХ ФОРМ СИФІЛІСУ

1. Вроджений сифіліс:

- наявність позитивної РМП з кардіоліпіновим АГ (ступінь позитивності визначається від слабопозитивної 2+ до позитивної 3+, 4+ з визначенням титрів 1:2-1:4-1:8-1:16 і т. д.); оцінка результатів проводиться з урахуванням пасивного імунітету дитини та результатів серологічного дослідження матері (для постановки діагнозу раннього вродженого сифілісу без клінічних проявів титр АТ в сироватці крові дитини не повинен бути нижчим за титр АТ в сироватці крові матері) або
- наявність ступені позитивності ТТ (РІФ-200, РІФ-абс, РПГА) від слабопозитивної 2+ до позитивної 3+, 4+ з титрами не нижче, ніж у матері, при дослідженні сироватки крові або наявність позитивних ТТ (РІФ-ц, РПГА) при дослідженні спинномозкової рідини або
- наявність позитивної РІБТ або
- визначення IgG та IgM в сироватці крові методом РІФ (використовується для диференційної діагностики набутого та вродженого сифілісу, наявність специфічних IgM є підставою для встановлення діагнозу вродженого сифілісу) або
- наявність позитивних результатів ІФА при дослідженні сироватки крові дитини та матері на IgM та сумарні АТ (IgM + IgG) (наявність специфічних IgM є підставою для диференційної діагностики набутого та вродженого сифілісу) та
- наявність позитивних результатів IgM до окремих білків *Tr. pallidum* методом ІБ або ІФА є підставою для встановлення діагнозу вродженого сифілісу.

2. Ранній сифіліс:

2.1. Первинний сифіліс:

- наявність позитивної РМП з кардіоліпіновим АГ (ступінь позитивності визначається від слабопозитивної 2+ до позитивної 3+, 4+ з визначенням титрів 1:2-1:4-1:8-1:16 і т.д.)* та
- наявність ступені позитивності ТТ (РІФ-200, РІФ-абс, РПГА) від слабопозитивної 2+ до позитивної 3+, 4+ при дослідженні сироватки крові та
- наявність позитивних результатів ІФА при дослідженні сироватки крові на IgM та сумарні АТ (IgM + IgG) або
- наявність позитивних результатів IgM до окремих білків *Tr. pallidum* методом ІБ або ІФА

Примітка:

* при відсутності даних конфронтації (джерело зараження та статеві контакти хворого на сифіліс) для верифікації діагнозу обов'язкове повторне дослідження на РМП (якісна та кількісна методика), РПГА або ІФА, або РІФ, або ІБ.

2.2. Вторинний сифіліс:

- наявність позитивної реакції РМП з кардіоліпіновим АГ, якісна та кількісна методика (ступінь позитивності визначається від слабопозитивної 2+ до позитивної 3+, 4+ з визначенням титрів 1:2-1:4-1:8-1:16 і т.д.) та
- наявність ступені позитивності ТТ (РІФ-200, РІФ-абс, РПГА) від слабопозитивної 2+ до позитивної 3+, 4+ при дослідженні сироватки крові та
- наявність позитивних результатів ІФА при дослідженні сироватки крові на сумарні АТ (IgM + IgG) або
- наявність позитивних результатів IgG до окремих білків *Tr. pallidum* методом ІБ або ІФА

Примітка:

* при відсутності даних конфронтації (джерело зараження та статеві контакти хворого на сифіліс) для верифікації діагнозу обов'язкове повторне дослідження на РМП (якісна та кількісна методика), РПГА або ІФА, або РІФ, або ІБ.

2.3. Ранній сифіліс, латентний (прихований):

- наявність позитивної РМП з кардіоліпіновим АГ (ступінь позитивності визначається від слабопозитивної 2+ до позитивної 3+, 4+ з визначенням титрів 1:2-1:4-1:8-1:16 і т.д.) та
- наявність ступені позитивності ТТ (РІФ-200, РІФ-абс, РПГА) від слабопозитивної 2+ до позитивної 3+, 4+ при дослідженні сироватки крові та
- наявність позитивної РІБТ або
- наявність позитивних результатів ІФА при дослідженні сироватки крові на сумарні АТ (IgM + IgG), або
- наявність позитивних результатів IgG до окремих білків *Tr. pallidum* методом ІБ або ІФА при дослідженні сироватки крові

Примітка:

** в лікувально-профілактичних закладах, де відсутня можливість постановки РІФ, РІБТ і при неможливості відіслати сироватку в сусідні заклади, допускається постановка діагнозу при триразових позитивних результатах РМП та РПГА з урахуванням даних анамнезу і конфронтації.

3. Пізній сифіліс

- наявність позитивної РМП з кардіоліпіновим АГ (ступінь позитивності визначається від слабопозитивної 2+ до позитивної 3+, 4+ з визначенням титрів 1:2-1:4-1:8-1:16 і т. д.); або наявність позитивної МРП з кардіоліпіновим АГ при дослідженні сироватки крові та спинномозкової рідини та
- наявність позитивних ТТ (РІФ-200, РІФ-абс, РПГА) при дослідженні сироватки крові або наявність позитивних ТТ (РІФ-ц, РПГА) при дослідженні спинномозкової рідини** або
- результатів РІБТ при дослідженні сироватки крові** та
- наявність позитивних результатів ІФА при дослідженні сироватки крові та спинномозкової рідини на сумарні АТ (IgM + IgG) або

- наявність позитивних результатів IgG до окремих білків *Tr. pallidum* методом ІБ або ІФА при дослідженні сироватки крові та спинномозкової рідини.

Примітка:

** в лікувально-профілактичних закладах, де відсутня можливість постановки РІФ, РІБТ і при неможливості відіслати сироватку в сусідні заклади, допускається постановка діагнозу при триразових позитивних результатах РМП та РПГА з урахуванням даних анамнезу і конфронтації.

4. Латентний (прихований) сифіліс неуточнений як ранній або пізній

- наявність позитивної РМП з кардіоліпіновим АГ (ступінь позитивності визначається від слабопозитивної 2+ до позитивної 3+, 4+ з визначенням титрів 1:2-1:4-1:8-1:16 і т.д.) та
- наявність позитивних ТТ (РІФ-200, РІФ-абс, РПГА) при дослідженні сироватки крові** або
- наявність позитивної РІБТ при дослідженні сироватки крові** та
- наявність позитивних результатів ІФА при дослідженні сироватки крові на сумарні АТ (IgM + IgG) або
- наявність позитивних результатів IgG до окремих білків *Tr. pallidum* методом ІБ або ІФА при дослідженні сироватки крові.

Примітка:

** в лікувально-профілактичних закладах, де відсутня можливість постановки РІФ, РІБТ і при неможливості відіслати сироватку в сусідні заклади, допускається постановка діагнозу при триразових позитивних результатах РМП та РПГА з урахуванням даних анамнезу і конфронтації.

5. Нейросифіліс

Вирішальну роль в діагностиці нейросифілісу грає дослідження цереброспинальної рідини.

Спинномозкова пункція для дослідження ліквору показана хворим на сифіліс при наявності у них клінічної неврологічної симптоматики (незалежно від стадії захворювання); особам з прихованими, пізніми формами інфекції; хворим з проявами вторинного рецидивного сифілісу (зокрема, з лейкодермою, особливо в поєднанні з алопецією); при підозрі на вроджений сифіліс у дітей; при відсутності негативації НТТ у пацієнтів після проведеного повноцінного специфічного лікування.

Діагноз нейросифілісу з симптомами встановлюється на підставі поєднання клінічних проявів з позитивними результатами серологічних тестів з ліквором і зміною складу останньої (числа клітин і рівня білка), а прихованого – на підставі лабораторного виявлення патологічних змін ліквору.

До рекомендованих методів дослідження ліквору відносяться:

- цитологічне дослідження з підрахунком кількості формених елементів, визначення кількості білка;
- серологічні тести для виявлення АТ до *Tr. pallidum*: РМП, РІФ-ц, РПГА, ІФА, ІБ, РІБТ.

Плеоцитоз і підвищення рівня білка в лікворі не є специфічними для нейросифілісу, але мають важливе діагностичне значення як критерії розвитку запальних процесів оболонок і органічних уражень речовини мозку. Визначення в 1 мм³ ліквору понад 5 клітин лімфоцитарного ряду свідчить про наявність патологічних змін в нервовій системі. Вміст білка в лікворі дорослої людини в нормі становить 0,16-0,45 г/л.

Специфічність НТТ з ліквором близька до 100%, проте їх чутливість недостатньо висока, а частота негативних результатів при різних формах нейросифілісу варіює від 30 до 70%. ТТ, навпаки, мають високу чутливість (90-100%), але недостатньо специфічні і можуть бути позитивними з ліквором при формах сифілісу, що не супроводжуються ураженням нервової системи, однак негативні результати ТТ з ліквором виключають нейросифіліс.

В даний час не існує універсального тесту, що дозволив би однозначно підтвердити або спростувати діагноз нейросифіліса, а також відрізнити антитрепонемні АТ, які пасивно проникають в центральну нервову систему з сироватки, від місцево синтезованих. Діагноз встановлюють на підставі комплексу критеріїв.

Для діагностики нейросифілісу може бути використаний **реверсивний алгоритм**, що включає послідовне застосування сучасних методів лабораторної діагностики: РМП та її аналоги та ІФА або ІБ, або РІФ-ц, або РПГА. Тестування за допомогою даного алгоритму підлягають особи з підозрою на наявність нейросифілісу, в тому числі хворі сифілісом і особи, які перенесли сифіліс в минулому, при збереженні позитивних НТТ крові.

Тестування починається з дослідження ліквору пацієнта методами ІФА або ІБ, або РІФ-ц, або РПГА. При негативному результаті з високим ступенем ймовірності може бути зроблений висновок про відсутність у пацієнта нейросифілісу.

При позитивному результаті ІФА або ІБ, РІФ-ц та РПГА проводиться дослідження за допомогою одного з НТТ – РМП та її аналоги. Якщо всі методи: РМП, РІФ-ц, РПГА, ІФА або ІБ дають позитивний результат, хворому встановлюється діагноз нейросифілісу і подальше тестування припиняють.

Для діагностики нейросифілісу додатково використовують інструментальні методи: магнітно-резонансну і комп'ютерну томографії, електроенцефалографію. Результати неінвазивних нейровізуалізаційних досліджень при нейросифілісі неспецифічні і застосовуються для оцінки об'єму ураження і топічної діагностики.

Діагноз нейросифілісу вважається підтвердженням при наявності у пацієнта серологічно доведеного сифілісу, незалежно від стадії і позитивних результатах РМП, РІФ-ц, РПГА, ІФА або ІБ в спинномозковій рідині та сироватці крові..

Діагноз нейросифілісу вважається імовірним при:

- наявності у пацієнта серологічно доведеного сифілісу, незалежно від стадії;

- наявності неврологічної/ психіатричної/ офтальмологічної/ отологічної симптоматики, яка не може бути пояснена іншими причинами;
- негативному результаті РМП та її аналогів в спинномозковій рідині;
- наявності плеоцитозу (більше 5 клітин в 1 мм³) і/ або підвищенні рівня білка (більше 0,5 г/л), що не можуть бути обумовлені іншими захворюваннями.

ХИБНОПОЗИТИВНІ ТА ХИБНОНЕГАТИВНІ СЕРОЛОГІЧНІ РЕАКЦІЇ НА СИФІЛІС

Хибнопозитивними, або неспецифічними називають позитивні результати серологічних реакцій на сифіліс у осіб, які не страждають сифілітичною інфекцією, і не хворіли на сифіліс в минулому.

При діагностиці сифілісу нерідкісні випадки, коли виникають проблеми з трактовкою таких даних. Це, попре все, пов'язано з хибнопозитивними результатами, що спостерігаються при скринінгу крові за допомогою НТТ, які можуть обумовлюватися технічними помилками при виконанні реакцій, а також при наявності в крові АТ до ревматоїдного фактору, або перехресно реагуючими АТ у так званих «крос-реакторів» - хворих з аутоімунною патологією, при антифосфоліпідному синдромі і таке інше. До цієї групи можна також віднести людей похилого віку, вагітних, осіб хворих на бореліоз або лептоспіроз, пацієнтів з розгалуженою соматичною патологією, порушеннями обміну ліпідів, імунодефіцитами різного походження. Підтверджувальними тестами в даному випадку можуть слугувати ТТ: РІФ, ІФА, РПГА, що визначають АТ до різних трепонемних АГ, зокрема метод ІФА до окремих білків *Tr. pallidum* або ІБ.

Окрім хибнопозитивних мають місце **хибнегативні** результати серологічних реакцій на сифіліс. Це явище може спостерігатися в серонегативній фазі первинного сифілісу, за умови надлишку АТ (феномен прозони), або при значущій імунній недостатності; у хворих вторинним сифілісом з симптомами злоякісності, при вживанні імунодепресантів, в деяких випадках при приєднанні ВІЛ-інфекції.

Враховуючи складність імунної відповіді при сифілісі, необхідною є комплексна лабораторна діагностика, що передбачує застосування як мінімум двох методів: НТТ та ТТ. Одним із варіантів адекватної заміни загальноприйнятого КСР є поєднання ІХГ та РМП або ІФА та РМП, або РПГА та РМП, або РІФ та РМП. Безсумнівною перевагою поєднання вищезазначених комплексів є закладена в них можливість скринінгу та підтвердження діагнозу, а також кількісного аналізу АТ, що особливо важливо під час контролю за ефективністю терапії.

АЛГОРИТМ обстеження населення на сифіліс серологічними тестами

Відповідно до статі 6 Закону України «Про захист населення від інфекційних хвороб» та пункту 9 Положення про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженого Указом Президента України за № 467 від 13.04.2011 р. та на основі наказів Міністерства охорони здоров'я України: за № 204 від 29.12.1992 р. «Про організацію лабораторної діагностики сифілісу в Україні», за № 286 від 07.06.2004 р. «Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України», за № 312 від 08.05.2009 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання», за № 997 від 22.11.2013 р. Про затвердження Методичних рекомендацій «Сучасні підходи до лабораторної діагностики сифілісу», за № 362 від 13.04.2016 «Про затвердження Переліку інфекційних захворювань» рекомендовано алгоритм проведення обстеження населення на сифіліс.

В залежності від мети обстеження населення на сифіліс виконуються різні серологічні методи лабораторної діагностики:

№ п/п	Мета дослідження	Методи, що рекомендуються
1	2	3
1.	Скринінг населення (за клінічними та епідеміологічними показниками) з метою виявлення хворих на сифіліс (центри первинної медико-санітарної допомоги, лікарські амбулаторії, амбулаторії загальної практики)	ІХГ
2.	Особи з уразливих, щодо зараження ППСІ та ВІЛ інфекцій: - вимушені мігранти; - особи з ризикованою статевою поведінкою; - споживачі психоактивних речовин.	ІХГ
3.	Особи військової служби: - призовники строкової служби; - служба за контрактом; - особи, що вступають до військово-навчальних закладів.	ІХГ
4.	Особи відповідних категорій (декретований контингент) згідно до наказу МОЗ України за №280 від 23.07.2002 р. «Щодо проведення обов'язкових профілактичних медичних оглядів працівників окремих професій	Комплекс НТТ: РМП/ РПР (RPR) і їх аналоги та один із ТТ: РПГА/ ІФА/ ІХГ

	виробництв й організацій діяльність яких пов'язана з обслуговуванням населення і може привести до поширення інфекційних хвороб»: - при прийомі на роботу, а в подальшому при періодичних медичних оглядах (не менше 1 разу на рік); - за клінічними та епідеміологічними показниками***	
5.	Пацієнти поліклінічних закладів: - неврологічного, психіатричного, акушерсько-гінекологічного, кардіологічного, наркологічного, урологічного, офтальмологічного, проктологічного, онкологічного, профілю; - за клінічними та епідеміологічними показниками***	Комплекс НТТ: РМП/ РПР (RPR) і їх аналоги та один із ТТ: РПГА/ ІФА/ ІХГ
6.	Пацієнти венерологічного профілю, в тому числі контактні із хворими на ПСШ та ВІЛ-інфікованими: - за клінічними та епідеміологічними показаннями***; - при зверненні (не менше 1 разу за 6 місяців); - при постановці та знятті з обліку.	Комплекс НТТ: РМП/ РПР (RPR) і їх аналоги та один із ТТ: РПГА/ ІФА/ ІХГ
7.	Дослідження осіб, які були у статевому та побутовому контакті з хворими на сифіліс (при контакті давністю не більш 2-х місяців).	Комплекс НТТ: РМП/ РПР (RPR) і їх аналоги та один із ТТ: РПГА/ ІФА/ ІХГ
8.	Вагітні жінки: - при первинному зверненні до жіночої консультації (1-13 тижнів вагітності); - на II триместрі (14-26 тижнів вагітності); - на III триместрі (27-40 тижнів вагітності).	Комплекс НТТ: РМП/ РПР (RPR) і їх аналоги та один із ТТ: РПГА/ ІФА/ ІХГ
9.	Жінки, що йдуть на переривання вагітності: -при направленні на аборт.	Комплекс НТТ: РМП/ РПР (RPR) і їх аналоги та одним із ТТ: РПГА/ ІФА/ ІХГ
10.	Донори відділень переливань крові, донори біологічних тканин: -при кожному заборі крові або тканин	Комплекс НТТ: РМП/ РПР (RPR) і їх аналоги та один із ТТ: РПГА/ ІФА/ ІХГ
11.	Пацієнти всіх вікових груп при плановій	Комплекс НТТ: РМП/ РПР

	або екстреній госпіталізації до стаціонарів: - кардіологічного, неврологічного, психіатричного, наркологічного, офтальмологічного, урологічного, дерматовенерологічного, акушерсько-гінекологічного, проктологічного, онкологічного профіля; - особи, що проходять лікування в військових шпиталях.	(RPR) і їх аналоги та один із ТТ: РПГА/ ІФА/ ІХГ
12.	Новонароджені з метою визначення раннього вродженого сифілісу: - з симптомами; - за клінічними та епідеміологічними показниками***	Комплекс НТТ: РМП/ РПР (RPR) і їх аналоги в якісній та кількісній постановці в сполученні з ТТ: ІФА IgM, IgG; РІФ-абс, РІФ-200, РПГА, ІБ/ ІФА IgM з визначенням АТ до окремих білків <i>Tr. pallidum</i>; в подальшому – динамічне спостереження за рівнем АТ
13.	Діти з метою визначення пізнього вродженого сифілісу: - з симптомами; - за клінічними та епідеміологічними показниками***	Комплекс НТТ: РМП/ РПР (RPR) і їх аналоги в якісній та кількісній постановці в сполученні з ТТ: ІФА IgM, IgG; ІФА IgM+IgG, РІФ-абс, РІФ-200, РПГА, ІБ/ ІФА IgM, IgG з визначенням АТ до окремих білків <i>Tr. pallidum</i>
14.	Пацієнти всіх вікових груп, що потребують диференційної діагностики: - при дискордантних результатах обстеження на сифіліс; - при сумнівних та хибнопозитивних результатах обстеження на сифіліс в двох і більше ТТ та негативному НТТ та при відсутності анамнестичних даних.	Комплекс НТТ: РМП/ РПР (RPR) і їх аналоги в якісній та кількісній постановці в сполученні з ТТ: ІФА IgM, IgG; ІФА IgM+IgG, РІФ-абс, РІФ-200, РІФ-ц, РПГА, ІБ/ ІФА IgG з визначенням АТ до окремих білків <i>Tr. pallidum</i>; в подальшому – динамічне спостереження за рівнем АТ
15.	Для діагностики різних форм сифілісу, нейросифілісу: - диференційний діагноз; - контроль ефективності лікування; - диспансерний нагляд пролікованих хворих; - за клінічними та епідеміологічними показниками***	Комплекс НТТ: РМП/ РПР (RPR) і їх аналоги в якісній та кількісній постановці в сполученні з ТТ: ІФА IgM, IgG; РІФ-абс, РІФ-200, РІФ-ц, РПГА, ІБ/ ІФА IgM, IgG з визначенням АТ до окремих білків <i>Tr. pallidum</i>; в

		подальшому – динамічне спостереження за рівнем АТ
16.	Підтвердження реінфекції, диференційна діагностика реінфекції з клінічним та серологічним рецидивом	Комплекс НТТ: РМП/ РПР (RPR) і їх аналоги в якісній та кількісній постановці в сполученні з ТТ: ІФА IgM, ІФА IgM+IgG; РІФ-абс, РІФ-200, РІФ-ц, РІПА, ІБ/ ІФА IgM з визначенням АТ до окремих білків <i>Tr. pallidum</i> ; в подальшому – динамічне спостереження за рівнем АТ

***Показники для обстеження на сифіліс:

1. Клінічні:

Висипка будь якого характеру на шкірі та слизових оболонках наступної локалізації:

- на губах, язиці, слизовій оболонці щік та ясен, статевих органах;
- лімфаденіти будь якої локалізації;
- аортит, аортальні вади;
- фімоз, парафімоз;
- тріщини та запалення періанальної області;
- конділоматоз будь якої локалізації;
- уретрит, орхоепідіміт, простатит;
- алопеція вогнищева і тотальна;
- лейкоплакія будь якої локалізації; ларингіти з рецидивною течією, ангіни,

особливо при односторонньому ураженні;

- ірит, іридоцикліт, хоріоретиніт, атрофія зорового нерву,
- порушення сухожильних рефлексів, атаксія, менінгіт, поліневрит;
- герпес-вірусна інфекція будь якої локалізації;
- привичні викидні та передчасні пологи;
- ерозії шийки матки.

2. Епідеміологічні:

- виявлені контактні особи при проведенні епідеміологічного розслідування випадку сифілісу;

- учасники аварійної ситуації з попаданням крові та біологічних рідин під шкіру, на шкіру та слизові від осіб з невідомим сифілітичним статусом, а також осіб. хворих на сифіліс. Постраждалі додатково обстежуються через 3, 6, 12 місяців після аварії.