



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 33/543 (2019.05); G01N 33/571 (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2018131297, 30.08.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.08.2018

Дата регистрации:
03.09.2019

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 30.08.2018

(45) Опубликовано: 03.09.2019 Бюл. № 25

Адрес для переписки:
127473, Москва, ул. Селезневская, 20, Фриго
Наталья Владиславовна

(72) Автор(ы):
Потекаев Николай Николаевич (RU),
Жукова Ольга Валентиновна (RU),
Фриго Наталья Владиславовна (RU),
Негашева Екатерина Сергеевна (RU),
Негашева Марина Анатольевна (RU),
Дмитриев Георгий Александрович (RU),
Маляренко Евгений Николаевич (RU),
Чистова Ольга Юрьевна (RU),
Левощенко Елена Павловна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения города Москвы
"Московский научно-практический Центр
дерматовенерологии и косметологии
Департамента здравоохранения города
Москвы" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: ЛОСЕВА О.К. и др. Современный
нейросифилис: клиника, диагностика, лечение.
РМЖ. 1998; 6(5): 21-23. RU 181920 U1,
26.07.2018. RU 2449286 C1, 27.04.2012. WO
2002008449 A2, 31.01.2002.

(54) СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОСИФИЛИСА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, в частности к дерматовенерологии, неврологии и психоневрологии. Предложен способ диагностики нейросифилиса. У пациента с подозрением на нейросифилис в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) определяют ряд лабораторных показателей, а именно наличие антител к кардиолипиновому антигену в реакции микропреципитации, наличие антител к кардиолипиновому антигену в тесте VDRL, наличие антител к бледной трепонеме в реакции пассивной гемагглютинации, процент иммобилизации бледных трепонем в реакции иммобилизации бледных трепонем, наличие

антител к бледной трепонеме в иммуноферментном анализе, наличие антител к бледной трепонеме в реакции иммунофлуоресценции с цельным ликвором, цитоз, белок, а также антитела к Trp15, Trp17, Trp47, TmpA в формате иммуночипа с последующим определением линейных дискриминантных функций ДФ₁ и ДФ₂. При значении ДФ₁>ДФ₂ диагностируют наличие нейросифилиса. При значении ДФ₂>ДФ₁ диагноз нейросифилиса исключают. Изобретение обеспечивает повышение точности и достоверности диагностики нейросифилиса в случаях

R U 2 6 9 9 0 5 7 C 1

R U 2 6 9 9 0 5 7 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G01N 33/543 (2006.01)
G01N 33/571 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
G01N 33/543 (2019.05); *G01N 33/571* (2019.05)

(21)(22) Application: **2018131297, 30.08.2018**

(24) Effective date for property rights:
30.08.2018

Registration date:
03.09.2019

Priority:

(22) Date of filing: **30.08.2018**

(45) Date of publication: **03.09.2019** Bull. № 25

Mail address:
**127473, Moskva, ul. Seleznevskaya, 20, Frigo
Nataliya Vladislavovna**

(72) Inventor(s):

**Potekaev Nikolaj Nikolaevich (RU),
Zhukova Olga Valentinovna (RU),
Frigo Nataliya Vladislavovna (RU),
Negasheva Ekaterina Sergeevna (RU),
Negasheva Marina Anatolevna (RU),
Dmitriev Georgij Aleksandrovich (RU),
Malyarenko Evgenij Nikolaevich (RU),
Chistova Olga Yurevna (RU),
Levoshchenko Elena Pavlovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe byudzhethnoe uchrezhdenie
zdravookhraneniya goroda Moskvy "Moskovskij
nauchno-prakticheskij Tsentr
dermatovenerologii i kosmetologii
Departamenta zdravookhraneniya goroda
Moskvy" (RU)**

(54) **DIAGNOSTIC NEUROSYPHILIS METHOD**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, particularly to dermatovenereology, neurology and psychoneurology. Disclosed is a diagnostic technique for neurosyphilis. A patient with suspected neurosyphilis in cerebrospinal fluid (CSF) is examined for a number of laboratory parameters, namely presence of cardiolipin antigen antibodies in the micro-precipitation reaction, presence of antibodies to cardiolipin antigen in VDRL test, presence of antibodies to pale treponema in passive haemagglutination reaction, percentage of immobilisation of pale treponemes in immobilization reaction of pale treponemes, presence of antibodies to pale treponema

in immunoenzymometric analysis, presence of antibodies to pale treponema in immunofluorescence reaction with whole liquor, cytolysis, protein, as well as antibodies to Tp15, Tp17, Tp47, TmpA in immunochip format with subsequent determination of linear discriminant functions of DF_1 and DF_2 . At $DF_1 > DF_2$ value diagnosing the presence of neurosyphilis. At $DF_2 > DF_1$ value diagnosis of neurosyphilis is excluded.

EFFECT: invention provides higher accuracy and reliability of diagnosing neurosyphilis in cases of inconsistent results of various methods of CSF examination.

1 cl, 3 ex

Предлагаемое изобретение относится к области медицины, в частности к дерматовенерологии, а также к неврологии, психоневрологии и клинической лабораторной диагностике, и может быть использовано в медицинских организациях дерматовенерологического профиля, в специализированных отделениях профильных 5 больниц, госпиталей (неврологических, психоневрологических).

Нейросифилис (НС) - тяжелое заболевание, вызванное *T. pallidum*, приводящее к поражению центральной и вегетативной нервной системы, результатом которого является значительное снижение качества жизни, инвалидизация пациентов и летальный исход, особенно в случаях неточной диагностики и несвоевременного выявления 10 заболевания.

В России в последние годы отмечен рост заболеваемости поздними формами сифилиса, в том числе нейросифилисом. Так, число случаев НС в г. Москве с 2009 по 2014 год возросло почти в 10 раз (Потекаев Н.Н. и соавт., 2015). Частота возникновения нейросифилиса по данным литературы составляет: при первичном сифилисе 10-20%, 15 при вторичном - 30-70%, при скрытом - 10-30% (Штульман, Д.Р., 1998; S.A. Lukehart et al., 1988).

Распознавание НС по клиническим признакам в настоящее время считается проблематичным в связи с тем, что заболевание часто протекает бессимптомно, характеризуется неспецифичностью клинической симптоматики, отсутствием или слабой 20 выраженностью «патогномоничных» неврологических симптомов нейросифилиса, что затрудняет диагностику и многими авторами объясняется прежде всего лекарственным патоморфозом. Из субъективных симптомов на первый план сейчас выступают нестреляющие и рвущие боли, парестезии, как это наблюдалось раньше, а жалобы неспецифического характера - на вялость, слабость, подавленность, бессонницу, 25 пониженную работоспособность, которые слагаются в астено-невротический синдром. Пациенты с НС могут жаловаться на головную боль, у них могут наблюдаться эпилептические припадки, признаки инсульта, нарушение чувствительности, проблемы со зрением (Родионов А.Н., 2007; М.В. Родиков., В.И. Прохоренков, 2010).

Субъективные и объективные клинические симптомы поражения нервной системы 30 у больных сифилисом могут рассматриваться как нейросифилис, но окончательное подтверждение диагноза нейросифилиса возможно только после исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), или ликвора (Дмитриев Г.А., 2013; 2016). Однако применяемые при этом регламентированные методологии определения содержания белка и клеточного состава ЦСЖ с подсчетом количества клеток (цитоза) не являются 35 специфичными для сифилиса и нередко дают отрицательный результат при наличии НС. Иммунохимические методы исследования - нетрепонемные и специфические трепонемные тесты - при исследовании ЦСЖ больных НС также не всегда дают однозначно трактуемый положительный результат; кроме того, при исследовании одной и той же пробы ЦСЖ могут наблюдаться дискордантные (несовпадающие, 40 противоречивые) результаты, что сильно затрудняет диагностику, определение тактики ведения пациента, в том числе объема проводимой терапии, прогноза жизни и времени снятия пациента с учета.

Известен ряд способов диагностики нейросифилиса с использованием новых методологий: способ диагностики НС путем исследования уровня сфингомиелина в 45 ЦСЖ с помощью проточной тонкослойной хроматографии (Способ диагностики нейросифилиса: пат. РФ №2230323); способ дифференциальной диагностики ранних и поздних форм нейросифилиса путем исследования уровня хемилюминесценции нативной ЦСЖ, индуцированной перекисью водорода и установления на основании полученных

результатов исследования диагноза о форме НС (пат. РФ №2141660); способ, основанный на определении в ЦСЖ анизоморфонов - твердофазных структур, увеличение количества которых характеризует нарастание продуктов деградации в ЦНС, в том числе при НС (Способ диагностики нейросифилиса; патент РФ №2554765);
 5 способ диагностики изменений центральной нервной системы при сифилисе, основанный на определении в ЦСЖ молекулярных маркеров - ацетилтриптофана, индолуксусной кислоты, индолмасляной кислоты и ацетилморфолина и других - при помощи газохроматографических и масс-спектрометрических методов (патент РФ №2315303);
 10 способ диагностики при раннем врожденном сифилисе (патент РФ №2168177), в котором диагностика поражения нервной системы осуществляется на основе определения в ликворе цитокинов: интерлейкина-4 β , и/или интерлейкина-1 β , и/или фактора некроза опухоли- α , повышенное содержание которых в ликворе повышает качество ранней диагностики поражения нервной системы при сифилисе (патент №2168177 РФ).
 Недостатком данных способов является то, что они оперируют косвенными
 15 показателями, не специфичными для сифилитической инфекции, а также их сложность и трудоемкость, требующая для выполнения дорогостоящей аппаратуры, реагентов и расходных материалов, наличия высококвалифицированных кадров.

Одним из возможных подходов к диагностике НС и дифференциальной диагностике различных форм НС может являться математический подход, осуществляемый с
 20 использованием многофакторного (множественного, или многомерного) дискриминантного анализа (МДА). Сущность МДА заключается в поиске новых признаков, называемых дискриминантными функциями (ДФ), на основе использования совокупности исходных показателей. При этом полученные новые признаки обладают свойством с высокой точностью разделять группы пациентов с разными диагнозами.

Принцип дискриминантного анализа при сифилисе был использован Е.В. Соколовским (1995) и Н.В. Фриго (2001): Е.В. Соколовским - для дифференцированного
 25 определение длительности заболевания (Соколовский Е.В. Серологическая резистентность после лечения сифилиса (причины и факторы развития, профилактика и лечение). Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург. - 1995. - 40 С.), Н.В. Фриго - для дифференциальной диагностики ложноположительных серологических
 30 реакций на сифилис и раннего скрытого сифилиса (Фриго Н.В. Современные критерии дифференциальной диагностики раннего скрытого сифилиса и ложноположительных результатов стандартных серологических реакций на сифилис Автореф. дисс. докт. мед. наук.; М., - 2001. - 34 С.).

Для диагностики НС методология дискриминантного анализа до настоящего времени не использовалась.

Математический подход к диагностике НС осуществлен также в патенте на изобретение «Способ выявления нейросифилиса у больных, инфицированных бледной
 40 трепонемой *Treponema pallidums* (патент РФ №2473895). Способ осуществлялся путем постановки серологических реакций (РСК, РПГА и ИФА), получения данных анамнеза и сведений о состоянии нервной системы пациента с последующим подсчетом четырех диагностических коэффициентов. Отсутствие у больного нейросифилиса устанавливается при значениях диагностических коэффициентов, меньших по сравнению с контрольными значениями. Недостатком данного способа является то, что авторы исследуют у
 45 больного с подозрением на НС сыворотку крови, а не ЦСЖ (вместе с тем в настоящее время наиболее значимым исследованием для установления диагноза НС признается исследование именно ЦСЖ, полученной путем люмбальной пункции, а не сыворотки крови); кроме того, использованный авторами математический алгоритм предполагает

использование не слишком корректного математического подхода (произвольное начисление баллов за те или иные значения показателей).

Известен способ серодиагностики раннего нейросифилиса (патент РФ №205409), включающий определение антител к антигенам возбудителя сифилиса с молекулярной 5 массой 15, 17, 41 и 47 кД методом ИФА: при обнаружении в сыворотке крови антител к двум и более антигенам, а в ЦСЖ только к антигену 17 кД, верифицируют раннее сифилитическое поражение ЦНС. Недостатки способа: авторы не используют математических методов обработки полученных результатов; содержание антител к липопротеинам 15, 17, 41 и 47 кД определяют методом твердофазного ИФА, а не в 10 формате иммуночипа, что снижает диагностическую эффективность метода.

Таким образом, диагностику НС в настоящее время трудно признать совершенной. Существующие клинические, иммунохимические и другие методы диагностики не обеспечивают требуемой достоверности диагноза. Вместе с тем, с учетом роста 15 заболеваемости нейросифилисом, как в РФ, так и в городе Москве диагностика НС должна быть точной и доказательной, что позволит усовершенствовать подходы к выявлению, ведению и снятию с учета больных НС.

Наиболее близким по технической сущности к предлагаемому способу является способ диагностики НС, предложенный О.К. Лосевой и соавторами. Способ включает забор крови, проведение комплекса серологических реакций: микрореакции 20 преципитации, реакции иммобилизации бледных трепонем, реакции иммунофлюоресценции, реакции пассивной гемагглютинации, иммуноферментного анализа. Затем при подтверждении сифилиса осуществляют забор ликвора путем люмбальной пункции и проводят общий анализ ликвора, осуществляют постановку в ликворе иммунохимических реакций: РМП, ИФА, РПГА, РИФ с ликвором. При наличии 25 лимфоцитарного плеоцитоза более 5 клеток в 1 мм^3 , повышении содержания белка до уровня более 0,4 г/л, плазмоцитозе, а также положительных нетрепонемных и трепонемных реакциях диагноз НС считают доказанным. При отсутствии описанных выше изменений ЦСЖ нейросифилис исключают (Лосева О.К., Тактамышева Э.Ш. Современный нейросифилис: клиника, диагностика, лечение. РМЖ, 1998. Том 6, №5. 30 С. 21-23). Недостатки способа: не проводится математический анализ комплекса полученных результатов с использованием современных статистических методов многофакторного анализа, что не позволяет осуществлять точную интерпретацию дискордантных (несовпадающих, противоречивых) результатов различных методов 35 исследования; кроме того, авторы в своем способе используют морально устаревший метод исследования - РСК (старое название: реакция Вассермана) и не предусматривают применение таких методов исследования ликвора, не регламентированных в РФ для диагностики НС, как реакция VDRL и технология иммуночипов, что снижает точность диагностики НС.

Техническим результатом предлагаемого Способа является повышение точности и 40 достоверности диагностики НС в неясных случаях, в особенности при получении дискордантных (противоречивых) результатов различных методов исследования ЦСЖ, возможность выбора тактики ведения пациентов, в том числе определения объема проводимой терапии, прогноза для жизни пациентов и времени их снятия с учета 45 благодаря использованию многофакторного дискриминантного анализа и применению ряда не регламентированных в РФ методов исследования (VDRL, определение антител к антигенам *T. pallidum* с молекулярной массой 15, 17, 41 и 47 кД в формате иммуночипа).

Указанный технический результат достигается тем, что у пациента с подозрением на нейросифилис в цереброспинальной жидкости определяют ряд лабораторных

показателей, а именно: наличие антител к кардиолипиновому антигену в реакции микропреципитации (РМП), наличие антител к кардиолипиновому антигену в тесте VDRL, наличие антител к бледной трепонеме в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА), процент иммобилизации бледных трепонем в реакции иммобилизации бледных трепонем (РИБТ), наличие антител к бледной трепонеме в иммуноферментном анализе (ИФА), наличие антител к бледной трепонеме в реакции иммунофлуоресценции с цельным ликвором (РИФц), цитоз, белок, а также антитела к Tr15, Tr17, Tr47, TmpA в формате иммуночипа с последующим определением линейных дискриминантных функций $ДФ_1$ и $ДФ_2$ по формулам:

$$ДФ_1 = -13,682 - 0,735 \times РМП + 0,035 \times VDRL + 0,941 \times РПГА - 0,011 \times РИБТ + 0,445 \times ИФА + 3,304 \times РИФц - 0,201 \times \text{цитоз} + 20,022 \times \text{белок} + 0,003 \times Tr15 + 0,000 \times Tr17 + 0,001 \times Tr47 - 0,008 \times TmpA;$$

$$ДФ_2 = -5,741 + 0,114 \times РМП - 0,348 \times VDRL + 0,653 \times РПГА + 0,013 \times РИБТ - 1,185 \times ИФА + 0,124 \times РИФц - 0,186 \times \text{цитоз} + 22,242 \times \text{белок} + 0,002 \times Tr15 + 0,001 \times Tr17 + 0,000 \times Tr47 - 0,005 \times TmpA, \text{ где}$$

цитоз - показатель количества форменных клеточных элементов (клеток/л),
белок - показатель содержания белка (г/л),

Tr15 - количество антител к рекомбинантному белку бледной трепонемы с молекулярной массой 15 кД (у.е.),

Tr17 - количество антител к рекомбинантному белку бледной трепонемы с молекулярной массой 17 кД (у.е.),

Tr47 - количество антител к рекомбинантному белку бледной трепонемы с молекулярной массой 47 кД (у.е.),

TmpA - количество антител к рекомбинантному белку бледной трепонемы с молекулярной массой 42-44 кД (у.е.),

и при значении $ДФ_1 > ДФ_2$ диагностируют наличие нейросифилиса, а при значении $ДФ_2 > ДФ_1$ диагноз нейросифилиса исключают.

Описание способа

Предлагаемый Способ осуществляется следующим образом. У пациента с подозрением на НС производится забор ЦСЖ путем люмбальной пункции стандартным способом.

После получения ликвора и его стандартной обработки производится определение ряда лабораторных показателей, а именно: РМП (наличие антител к кардиолипиновому антигену в нетрепонемном тесте - реакции микропреципитации); VDRL (наличие антител к кардиолипиновому антигену в нетрепонемном тесте VDRL), РПГА (наличие антител к бледной трепонеме в трепонемном тесте - реакции пассивной гемагглютинации), РИБТ (процент иммобилизации бледных трепонем в реакции иммобилизации бледных трепонем), ИФА (наличие антител к бледной трепонеме в трепонемном тесте - иммуноферментном анализе), РИФц (наличие антител к бледной трепонеме в трепонемном тесте - реакции иммунофлуоресценции с цельным ликвором), Цитоз (показатель количества форменных клеточных элементов), Белок (показатель содержания белка), Tr15 (количество антител к рекомбинантному белку бледной трепонемы с молекулярной массой 15 кД в формате иммуночипа), Tr17 (количество антител к рекомбинантному белку бледной трепонемы с молекулярной массой 17 кД в формате иммуночипа), Tr47 (количество антител к рекомбинантному белку бледной трепонемы с молекулярной массой 47 кД в формате иммуночипа), TmpA (количество антител к рекомбинантному белку бледной трепонемы с молекулярной массой 42-44

кД в формате иммуночипа) с последующим определением линейных дискриминантных функций $ДФ_1$ и $ДФ_2$ по формулам:

$$ДФ_1 = -13,682 - 0,735 \times РМП + 0,035 \times VDRL + 0,941 \times РПГА - 0,011 \times РИБТ + 0,445 \times ИФА + 3,304 \times РИФц - 0,201 \times Цитоз + 20,022 \times Белок + 0,003 \times Тр15 + 0,000 \times Тр17 + 0,001 \times Тр47 - 0,008 \times ТmpA;$$

$$ДФ_2 = -5,741 + 0,114 \times РМП - 0,348 \times VDRL + 0,653 \times РПГА + 0,013 \times РИБТ - 1,185 \times ИФА + 0,124 \times РИФц - 0,186 \times Цитоз + 22,242 \times Белок + 0,002 \times Тр15 + 0,001 \times Тр17 + 0,000 \times Тр47 - 0,005 \times ТmpA.$$

При этом пациент относится к той группе, для которой получена наибольшая величина ДФ. При значении $ДФ_1 > ДФ_2$ диагностируют наличие нейросифилиса, а при значении $ДФ_2 > ДФ_1$ диагноз нейросифилиса исключают.

Примеры осуществления Способа

Пример 1. Пациент К., пол - мужской, возраст - 46 лет, предъявлял жалобы на головные боли, головокружение, нарушение памяти, эмоциональную неустойчивость и снижение работоспособности, обратился в поликлинику по месту жительства, был консультирован неврологом. Из анамнеза жизни: не женат, последний половой контакт 2 года назад со случайной половой партнершей. До 2014 года обследование на сифилис проводилось в 2006 году (при устройстве на работу) - данных за сифилис не было, лечение по поводу сифилиса отрицает.

Пациенту проведено серологическое обследование крови на сифилис, где были впервые выявлены положительные тесты на сифилис: РМП=4+, VDRL=4+, РПГА=4+, РИБТ=65%, ИФА=4+(КП=15), РИФц=4+, Тр15=109 у.е., Тр17=45 у.е., Тр47=110 у.е., ТmpA=143 у.е.

Учитывая наличие неврологической симптоматики, больному проведена диагностическая люмбальная пункция с целью исключения сифилитического поражения нервной системы. Результаты исследования ЦСЖ: РМП=3+, VDRL=4+, РПГА=4+, РИБТ=52%, ИФА=4+(КП=15), РИФц=4+, цитоз=5×10⁶/л, белок=0,42 г/л; результат определения антител к рекомбинантным белкам T. pallidum в формате иммуночипа: Тр15=81 у.е., Тр17=63 у.е., Тр47=144 у.е., ТmpA=213 у.е.

На основании данных анамнеза, жалоб и объективного осмотра больного, результатов инструментального обследования и результатов лабораторного исследования сыворотки крови и ЦСЖ, больному установлен диагноз: Другие формы вторичного сифилиса код А51.4 (МКБ-Х). Ранний церебральный менингovasкулярный нейросифилис.

Произведен расчет дискриминантных функций.

$$ДФ_1 = -0,735 \times 3 + 0,035 \times 4 + 0,941 \times 4 - 0,011 \times 52 + 0,445 \times 15 + 3,304 \times 4 - 0,201 \times 5 + 20,022 \times 0,42 + 0,003 \times 81 + 0,000 \times 63 + 0,001 \times 144 - 0,008 \times 213 - 13,682 = -2,205 + 0,14 + 3,764 - 0,572 + 6,675 + 13,216 - 1,005 + 8,409 + 0,243 + 0 + 0,144 - 1,704 - 13,682 = 13,423;$$

$$ДФ_2 = 0,114 \times 3 - 0,348 \times 4 + 0,653 \times 4 + 0,013 \times 52 - 0,185 \times 15 + 0,124 \times 4 - 0,186 \times 5 + 22,242 \times 0,42 + 0,002 \times 81 + 0,001 \times 63 + 0,000 \times 144 - 0,005 \times 213 - 5,741 = 0,342 - 1,392 + 2,612 + 0,676 - 2,775 + 0,496 - 0,93 + 9,34 + 0,162 + 0,063 - 1,065 - 5,741 = 1,788$$

Получено: $ДФ_1 (13,423) > ДФ_2 (1,788)$

В данном случае у пациента с сифилисом и с наличием неврологической симптоматики, но с дискордантными результатами исследования ЦСЖ:

отрицательные значения цитоза - 5×10⁶/л (при норме более 5×10⁶/л) и белка - 0,42 г/л (при норме до 0,5 г/л); положительные значения нетрепонемных и трепонемных тестов,

положительные результаты (при норме до 5 у.е.) определения антител к рекомбинантным белкам *T. pallidum* в формате иммуночипа (Тр15=81 у.е., Тр17=63 у.е., Тр47=144 у.е., ТmpA=213 у.е.) наибольшая величина среди двух ДФ была получена для ДФ₁.

Таким образом, на основании данных МДА у пациента было подтверждено сифилитическое поражение нервной системы, что совпало с клиническим диагнозом.

Пример 2. Пациент З., пол - мужской, возраст - 37 лет. Женат 3 года. Жалоб не предъявлял, был пролечен по поводу скрытого раннего сифилиса в 2016 году. Внебрачные половые связи отрицает, жена обследована, данных за сифилис нет. При плановой диспансеризации (клинико-серологический контроль) были выявлены положительные тесты на сифилис в сыворотке крови: РМП=4+, VDRL=4+, РПГА=4+, РИБТ=56%, ИФА=4+(КП=15), РИФ 200/abc=4+/4+; положительные результаты определения антител к рекомбинантным белкам *T. pallidum* в формате иммуночипа (Тр15=13 у.е., Тр17=6 у.е., Тр47=24 у.е., ТmpA=16 у.е).

Установлен диагноз: Сифилис в анамнезе. Серорезистентность.

Учитывая наличие серорезистентности, пациенту была проведена пункция ЦСЖ с целью верификации нейросифилиса. Результаты исследования ЦСЖ: РМП=0, VDRL=0, РПГА=4+, РИБТ=56%, ИФА=15 (КП=15), РИФц=4, цитоз=9×10⁶/л, белок=0,52 г/л, Тр15=12,51 у.е., Тр17=13,55 у.е., Тр47=54,72 у.е., ТmpA=8,20 у.е.

Произведен расчет дискриминантных функций.

$$ДФ_1 = -0,735 \times 0 + 0,035 \times 0 + 0,941 \times 4 - 0,011 \times 56 + 0,445 \times 15 + 3,304 \times 4 - 0,201 \times 9 + 20,022 \times 0,52 + 0,003 \times 12 + 0,000 \times 13 + 0,001 \times 55 - 0,008 \times 8 - 13,682 = 0 + 0 + 3,764 - 0,616 + 6,675 + 13,216 - 1,809 + 10,41 + 0,036 + 0 + 0,055 - 0,064 - 13,682 = 17,985;$$

$$ДФ_2 = 0,114 \times 0 - 0,348 \times 0 + 0,653 \times 4 + 0,013 \times 56 - 0,185 \times 15 + 0,124 \times 4 - 0,186 \times 9 + 22,242 \times 0,52 + 0,002 \times 12 + 0,001 \times 13 + 0,000 \times 55 - 0,005 \times 8 - 5,741 = 0 - 0 - 2,612 + 0,728 - 2,775 + 0,496 - 1,674 + 11,566 + 0,024 + 0,013 + 0 - 0,04 - 5,741 = -0,015$$

Получено: ДФ₁ (17,985) > ДФ₂ (-0,015)

В данном случае у пациента с дискордантными результатами исследования ЦСЖ: отрицательные значения нетрепонемных тестов - РМП=0, VDRL=0, положительные результаты трепонемных тестов - РПГА, РИБТ, РИФц, ИФА=4+, положительные результаты определения антител к рекомбинантным белкам *T. pallidum* в формате иммуночипа (Тр15=12,51 у.е., Тр17=13,55 у.е., Тр47=54,72 у.е., ТmpA=8,20 у.е. при норме до 5 у.е.), положительные значения цитоза - 9×10⁶/л (при норме более 5×10⁶/л) и белка - 0,52 г/л (при норме до 0,5 г/л) наибольшая величина среди двух ДФ была получена для ДФ₁.

Таким образом, на основании данных МДА пациенту был установлен диагноз: Серорезистентность. Асимптомный нейросифилис. Назначено дополнительное обследование (МРТ) с целью уточнения локализации поражения ЦНС.

Пример 3. Пациент С., пол - мужской, возраст - 27 лет, предъявлял жалобы на появление высыпаний папулезного характера на ладонях и подошвах, мокнущие папулы в перианальной области. Объективно: лейкодерма, очаги выпадения волос на волосистой части головы. Из анамнеза - половая связь с женщиной, у которой был выявлен сифилис полгода назад. При исследовании райц-серума из очагов поражения (мокнущие папулы) в темном поле зрения обнаружена *T. pallidum*. При серологическом обследовании (сыворотка крови) выявлены положительные тесты на сифилис: РМП=4+, VDRL=4+, РПГА=4+, РИБТ=60%, ИФА=4+(КП=15), РИФ 200/abc=3+/3+, Тр15=1,54 у.е., Тр17=1,58 у.е., Тр47=3,48 у.е., ТmpA=1,47 у.е. На основании данных клинико-серологического

обследования пациенту установлен диагноз: Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек (A51.3).

С целью исключения сифилитического поражения нервной системы пациенту была проведена люмбальная пункция и исследование ЦСЖ. Результаты: РМП=0, VDRL=0,

5 РПГА=2, РИБТ=0%, ИФА=3 (КП=5), РИФц=0, цитоз=3×10⁶/л, белок=0,34 г/л, Тр15=0,16 у.е., Тр17=2,35 у.е., Тр47=2,09 у.е., ТmpA=0,1 у.е.

Произведен расчет дискриминантных функций.

10 $ДФ_1 = -0,735 \times 0 + 0,035 \times 0 + 0,941 \times 2 - 0,011 \times 0 + 0,445 \times 3 + 3,304 \times 0 - 0,201 \times 3 + 20,022 \times 0,34 + 0,003 \times 0,16 + 0,000 \times 2,35 + 0,001 \times 2,09 - 0,008 \times 0,1 - 13,682 = -4,25939$

10 $ДФ_2 = 0,114 \times 0 - 0,348 \times 0 + 0,653 \times 2 + 0,013 \times 0 - 0,185 \times 3 + 0,124 \times 0 - 0,186 \times 3 + 22,242 \times 0,34 + 0,002 \times 0,16 + 0,001 \times 2,35 + 0,000 \times 2,09 - 0,005 \times 0,1 - 5,741 = 2,01645$

Получено: $ДФ_1 (-4,25939) < ДФ_2 (2,01645)$

15 В данном случае у пациента с сифилисом и дискордантными результатами исследования ЦСЖ: отрицательные значения нетрепонемных тестов - РМП=0, VDRL=0, отрицательные результаты трепонемных тестов - РИБТ, РИФц, отрицательные значения цитоза - 3×10⁶/л (при норме более 5×10⁶/л) и белка - 0,34 г/л (при норме до 0,5 г/л), положительные результаты определения РПГА, ИФА, отрицательные результаты определения антител к рекомбинантным белкам *T. pallidum* в формате иммуночипа

20 (Тр15=0,16 у.е., Тр17=2,35 у.е., Тр47=2,09 у.е., ТmpA=0,1 у.е. при норме до 5 у.е.) наибольшая величина среди двух ДФ была получена для ДФ2. На основании данных МДА нейросифилис у пациента с сифилисом был исключен.

Предлагаемый способ диагностики нейросифилиса был применен у 91 пациента с сифилисом в возрасте от 21 до 71 года. Точность диагностики нейросифилиса (точность

25 разделения пациентов с сифилисом на предмет наличия/отсутствия нейросифилиса методом МДА) составила 95,0%. Оценка по F-критерию показала высокую достоверность различий между группами больных сифилисом с нейросифилисом и без нейросифилиса (F-критерий различий между группами составил 17,437; p 0,0000...).

30 Способ способствует повышению точности и достоверности диагностики НС в неясных случаях, в особенности при получении дискордантных (противоречивых) результатов различных методов исследования ЦСЖ, возможности выбора тактики ведения пациентов, в том числе определении объема проводимой терапии, прогнозу для жизни пациентов и определению времени их снятия с учета благодаря использованию

35 многофакторного дискриминантного анализа и применению ряда не регламентированных в РФ методов исследования (VDRL, определение антител к антигенам *T. pallidum* с молекулярной массой 15, 17, 41 и 47 кД в формате иммуночипа). Способ отличается объективностью, прост в выполнении и может быть осуществлен как в условиях стационара, так и поликлиники, куда обращаются пациенты с сифилисом.

40 (57) Формула изобретения

Способ диагностики нейросифилиса путем исследования цереброспинальной жидкости, отличающийся тем, что у пациента с подозрением на нейросифилис в

45 цереброспинальной жидкости определяют ряд лабораторных показателей, а именно: наличие антител к кардиолипиновому антигену в реакции микропреципитации (РМП), наличие антител к кардиолипиновому антигену в тесте VDRL, наличие антител к бледной трепонеме в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА), процент иммобилизации бледных трепонем в реакции иммобилизации бледных трепонем (РИБТ), наличие антител к бледной трепонеме в иммуноферментном анализе (ИФА), наличие антител

к бледной трепонеме в реакции иммунофлуоресценции с цельным ликвором (РИФц), цитоз, белок, а также антитела к Тр15, Тр17, Тр47, ТmpА в формате иммуночипа с последующим определением линейных дискриминантных функций $ДФ_1$ и $ДФ_2$ по формулам:

$$ДФ_1 = -13,682 - 0,735 \times \text{РМП} + 0,035 \times \text{VDRL} + 0,941 \times \text{РПГА} - 0,011 \times \text{РИБТ} + 0,445 \times \text{ИФА} + 3,304 \times \text{РИФц} - 0,201 \times \text{цитоз} + 20,022 \times \text{белок} + 0,003 \times \text{Тр15} + 0,000 \times \text{Тр17} + 0,001 \times \text{Тр47} - 0,008 \times \text{ТmpА};$$

$$ДФ_2 = -5,741 + 0,114 \times \text{РМП} - 0,348 \times \text{VDRL} + 0,653 \times \text{РПГА} + 0,013 \times \text{РИБТ} - 1,185 \times \text{ИФА} + 0,124 \times \text{РИФц} - 0,186 \times \text{цитоз} + 22,242 \times \text{белок} + 0,002 \times \text{Тр15} + 0,001 \times \text{Тр17} + 0,000 \times \text{Тр47} - 0,005 \times \text{ТmpА}, \text{ где}$$

цитоз - показатель количества форменных клеточных элементов (клеток/л),

белок - показатель содержания белка (г/л),

Тр15 - количество антител к рекомбинантному белку бледной трепонемы с молекулярной массой 15 кД (у.е.),

Тр17 - количество антител к рекомбинантному белку бледной трепонемы с молекулярной массой 17 кД (у.е.),

Тр47 - количество антител к рекомбинантному белку бледной трепонемы с молекулярной массой 47 кД (у.е.),

ТmpА - количество антител к рекомбинантному белку бледной трепонемы с молекулярной массой 42-44 кД (у.е.),

и при значении $ДФ_1 > ДФ_2$ диагностируют наличие нейросифилиса, а при значении $ДФ_2 > ДФ_1$ диагноз нейросифилиса исключают.

25

30

35

40

45