

Проблемы лабораторной диагностики врожденного сифилиса

Иванов Андрей Михайлович

член-корреспондент РАН

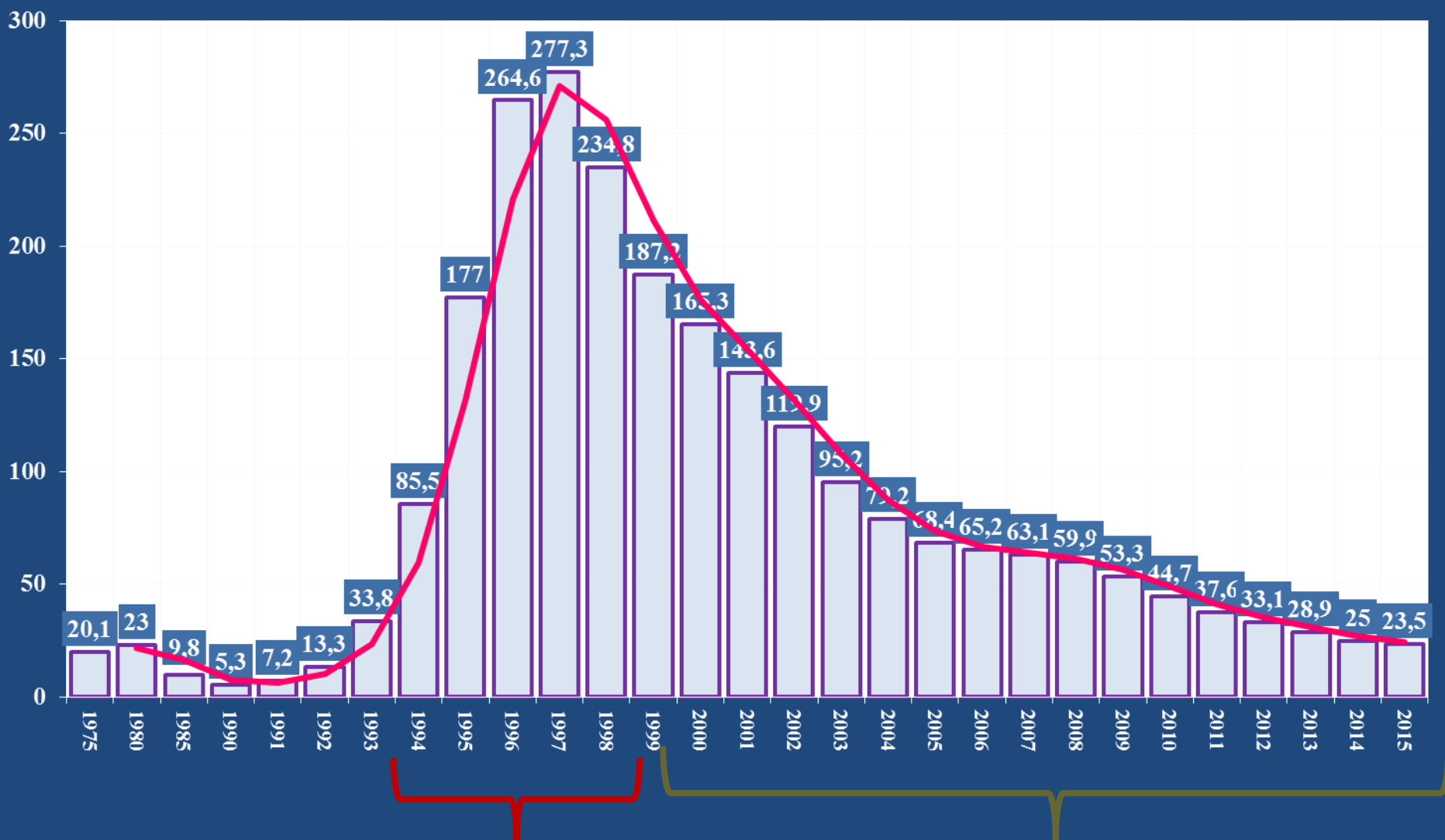
Военно-медицинская академия

им. С.М. Кирова



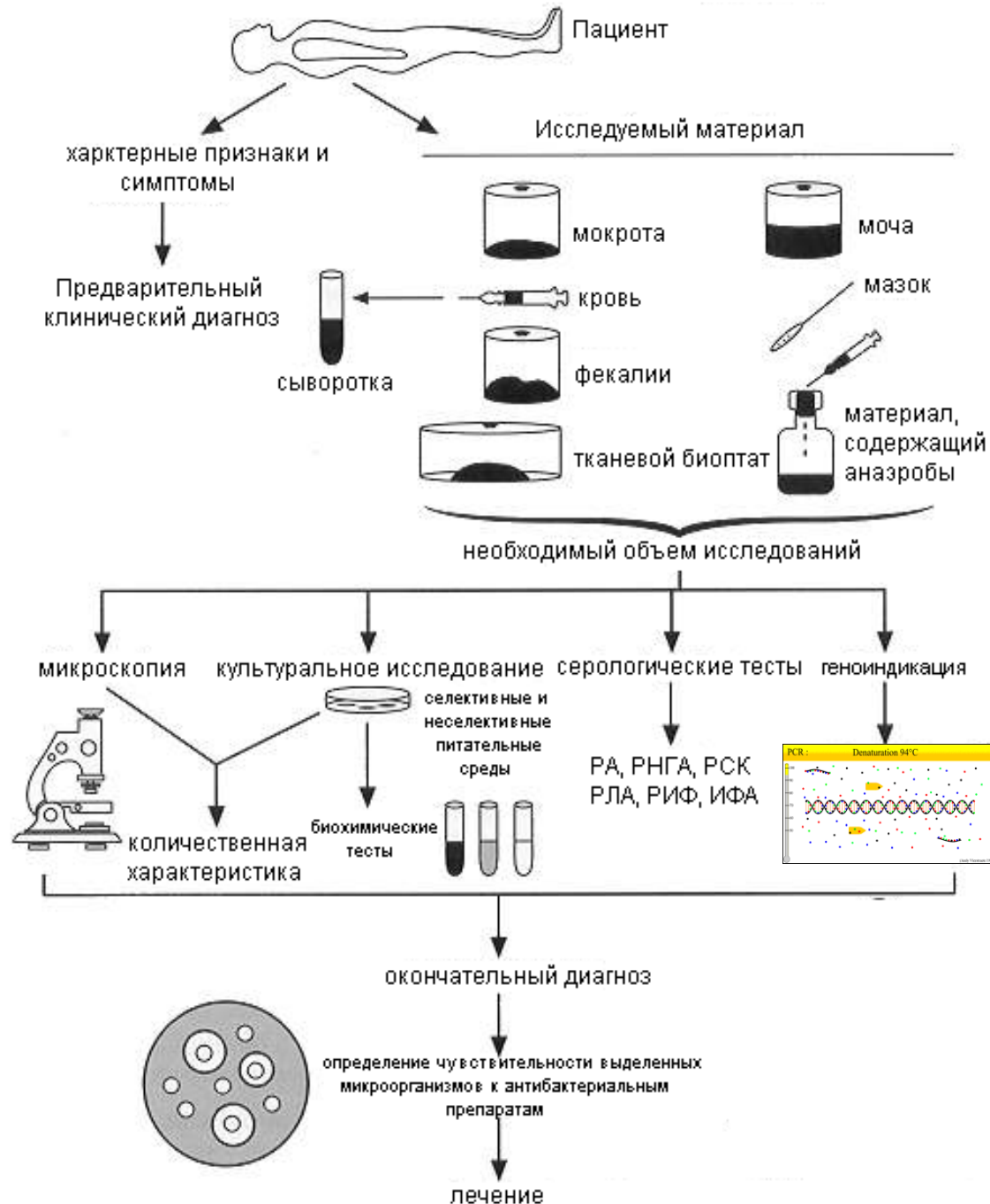
Заболееваемость сифилисом в Российской Федерации

(на 100 тыс. нас.) [1975-2015 гг.]



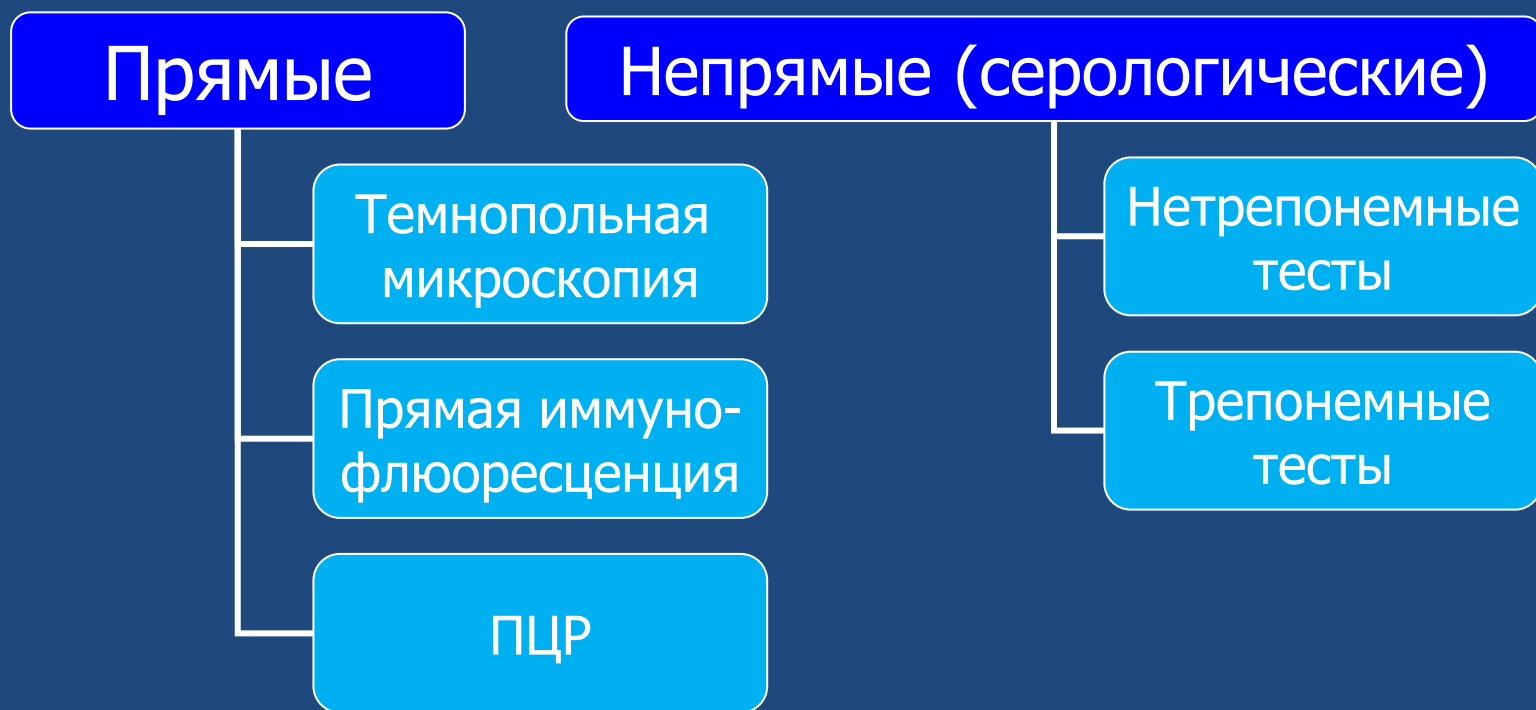
Число случаев врожденного сифилиса в РФ

- В 2008 году -249 случаев
- В 2009 -190
- В 2010 -175
- В 2011 -128
- В 2012-127 , из них умерло от данного Ds -3, мертворожденность от данного Ds -8
- В 2013-112 случаев
- В 2014- 86 случаев
- В 2015- 63 случая, из них 21 ранний врожденный с симптомами, 1 поздний, 41 скрытый.
- Число беременных с вновь установленным диагнозом «сифилис» в 2011-4645; в 2012- 4233. (-8.9%)
- Число беременных с вновь установленным диагнозом «сифилис» в 2012 г., не получивших специфического лечения до родов- 329 (-7.6% по сравнению с 2011)
- Диагноз сифилис установлен во время родов в 2012 г. – 273 (- 7.1% по сравнению с 2011).





Лабораторные методы диагностики сифилиса





Д. м. п. р. и. с. с.

Dr. R. Müller.



СЕРОДІАГНОСТИКА СИФИЛИСА

И ЕЯ ЗНАЧЕНІЕ

для діагноза, терапіи и прогноза.

Переводъ съ нѣмецкаго,

подъ редакціей

прив.-доц. В.-М. А. В. В. Иванова.

(Prof. Rudolf Müller. Die Serodiagnose der Syphilis und ihre Bedeutung für Diagnose, Therapie und Prognose. Berlin.—Wien. 1913).

ПЕТРОГРАДЪ.

Издательство „ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА“ (В. С. Эттингеръ).

О. В. Эттингеръ.

В. Сампсоньевскій пр., 61.

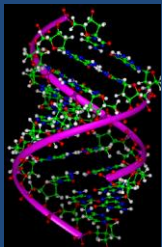
1914.

Корнаев

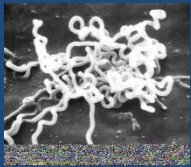
Антигены, используемые в серологической диагностике сифилиса



Цельноклеточный трепонемный антиген – взвесь патогенных *T.pallidum* штамма Никольс из 7-суточного орхита кролика;



Рекомбинантные и синтетические аналоги антигенов *T.pallidum*;



Культуральный трепонемный антиген – взвесь смешанных культур сапрофитных бледных трепонем штаммов VII, VIII, IX и Рейтера, разрушенные ультразвуком;



Кардиолипидовый антиген – смесь трех высокоочищенных липидов: кардиолипина, лецитина и холестерина.

Нетрепонеменные тесты (НТТ)

МР (или РМП) – микрореакция с плазмой и инактивированной сывороткой

РСК_к – реакция связывания комплемента с кардиолипидным антигеном

RPR – тест быстрых плазменных реагенов (Rapid Plasma Reagins)

VDRL – Venereal Disease Research Laboratory

TRUST – тест с толуидиновым красным и непрогретой сывороткой (Toluidin Red Unheated Serum Test)

RST - тест отбора реагенов (Reagin Screen Test)

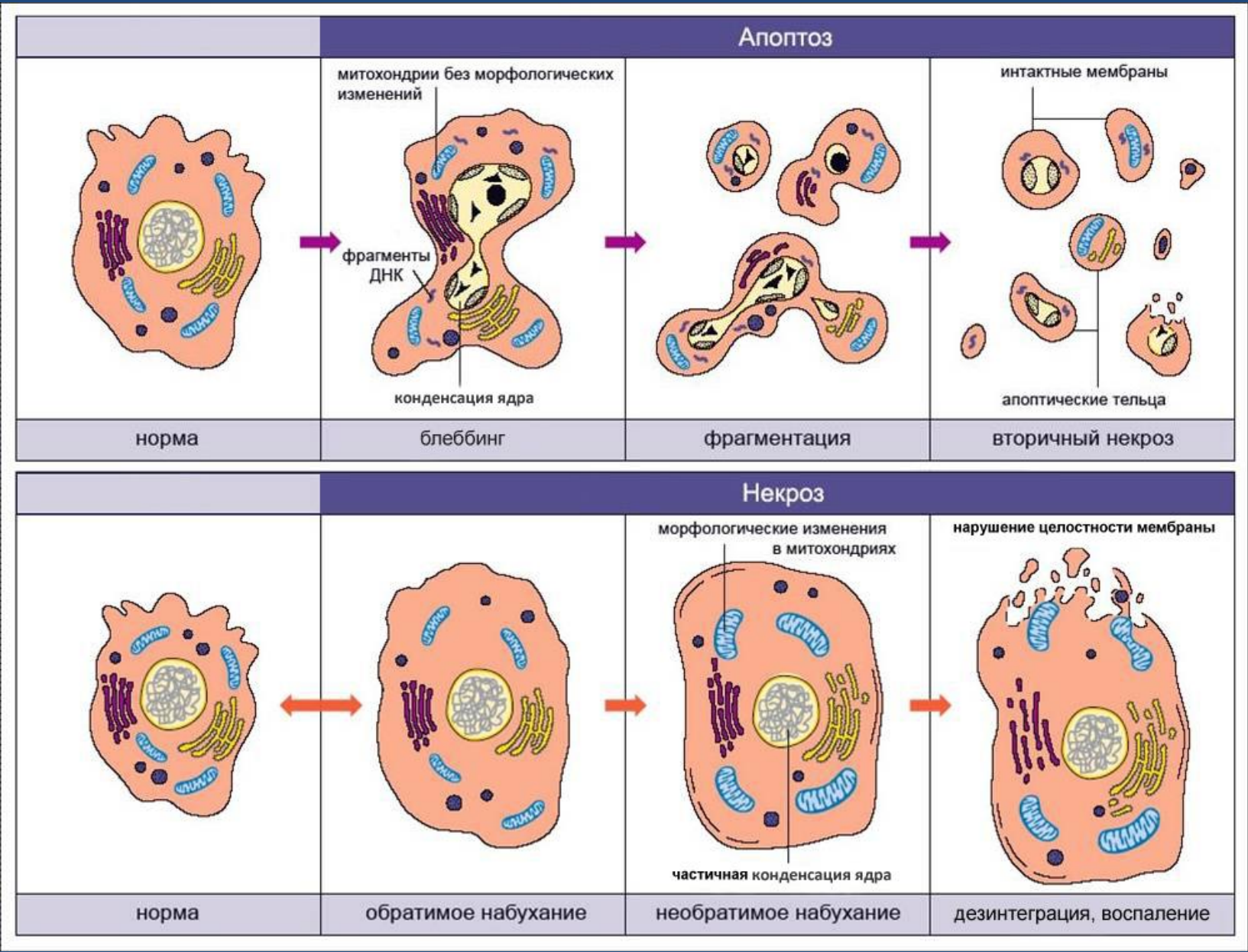
USR – тест определения активных реагенов плазмы (Unheated Serum Reagins)

Lues-тест – аналог МР (производства НПО «Диагностические системы»),
Н.Новгород

АПОПТОЗ

Энергозависимый, генетически детерминированный процесс упорядоченной гибели отдельных клеток, который происходит в нормальных и патологически измененных тканях эукариотов под действием внутри- и внеклеточных стимулов.

Сравнительная морфология апоптотического и некротического типов гибели клетки (по: Wyllie et al., 1998)

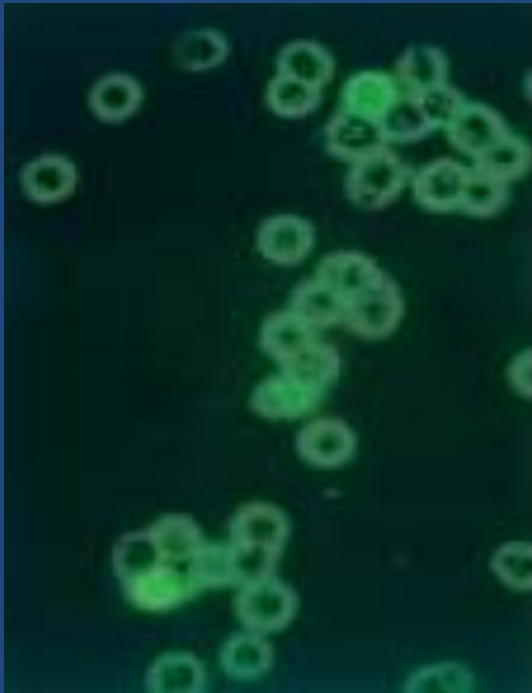


Морфофункциональные исследования

- Выявление интегральных структурно-функциональных признаков апоптоза
- Определение специфичных для апоптоза изменений плазматической мембраны клеток
- Оценка митохондриальных процессов
- Изучение характера фрагментации ДНК

Люминесцентно-микроскопическое изображение клеток линии SKW6.4, окрашенных препаратами и их сочетаниями:
а – аннексин V-FLUOS (окрашены только мембраны);
б – DAPI (видна характерная для апоптоза конденсация ядер);
в – аннексин V-FLUOS и пропидиум йодид (четко дифференцируются апоптотические и некротические клетки).

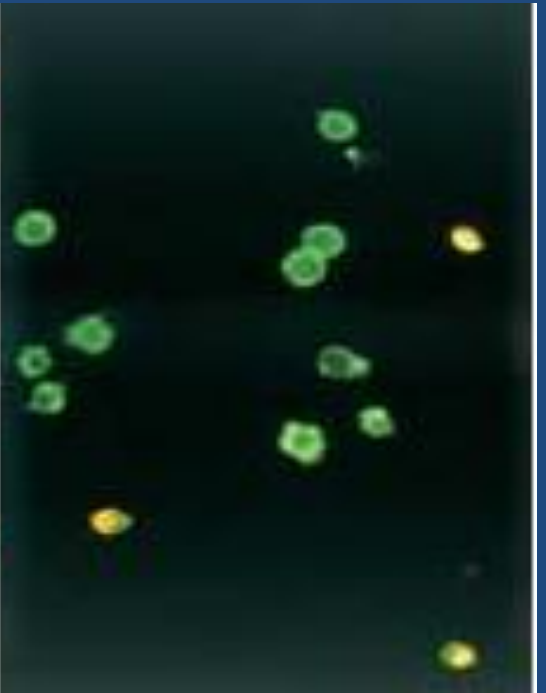
а



б



в



Трепонемные тесты на сифилис (ТТ)

РСКт – реакция связывания комплемента с трепонемным антигеном

РИБТ (РИТ) – реакция иммобилизации бледных трепонем (*Treponema pallidum* TPI - immobilization test)

РИФ – реакция иммунофлуоресценции (Fluorescent treponemal antibody - **FTA**)



РПГА – реакция пассивной гемагглютинации

(*Treponema pallidum* haemagglutination assay –**ТРНА**), (*Treponema pallidum* particle agglutination assay - **ТРПА**)

ИФА – иммуноферментный анализ (Enzymelynced immunosorbent assay - **ELISA**)

Иммуноблоттинг (Western Blot)

Диагностика сифилиса серологическими методами в Европе, США и России

	ES	CDC	РФ
Скрининг	РПГА Доп. VDRL/RPR или ИФА IgG или РИФ абс или ИФА IgM	VDRL/RPR + РИФ абс или РПГА	РМП/RPR или ИФА или РПГА
Подтверждение	Любой трепонемный тест, неиспользуемый в скрининге или IgG иммуноблотинг	Те же тесты в той же лаборатории	Трепонемные тесты (ИФА, РПГА, РИБТ, РИФ, КСР)
Оценка эффективности терапии	VDRL/RPR	VDRL/RPR	РМП/RPR

Интерпретация результатов серологических тестов на сифилис при их комбинированном использовании

Результаты тестирования		Интерпретация
НТТ	ТТ	
+	+	- сифилис нелеченый; - сифилис леченый поздний; - инфекции, вызванные другими представителями рода <i>Treponema</i>; - ложноположительные реакции при иксодовых клещевых боррелиозах; - биологические ложноположительные реакции; - ложноположительные НТТ и ТТ при аутоиммунных заболеваниях.
—	+	- сифилис успешно леченый; - поздний сифилис нелеченый; - первичный сифилис, ранний; - вторичный сифилис с прозоной; - ложноположительные ТТ; - ВИЧ, конечная стадия.
+	—	- биологические ложноположительные реакции
—	—	- инкубационный сифилис; - первичный сифилис (очень ранний); - ВИЧ (феномены Hass и Hicks); - первичный сифилис после лечения; - пациент никогда не болел сифилисом

Проблемные вопросы при серологической диагностике сифилиса

- Активный процесс или анамнестическая инфекция?
- Реинфекция или рецидив?
- Контроль излеченности?
- Причина серологической резистентности (замедленной негативации серологических реакций)?

Актуальность лабораторной диагностики раннего врожденного сифилиса обусловлена:

- Ростом числа показаний для серологического обследования новорожденных в связи с увеличением числа беременных с подозрением на сифилис
- Относительным увеличением скрытых форм врожденной инфекции в структуре раннего врожденного сифилиса
- Трудностями интерпретации результатов серологического тестирования, обусловленными возможностью трансплацентарного переноса плоду материнских IgG
- Неоднозначностью так называемой «IgM-серологии»

Повышение информативности серологической диагностики:

- получение искусственных аналогов микробных антигенов и их использование в диагностических препаратах
- раздельное выявление классов и подклассов специфических иммуноглобулинов (IgM, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)
- изменение трактовки результатов серологического тестирования

– Lys – Ala – His – Gly – Lys – Lys – Val – Leu

Amino acid sequence
of polypeptide chain

PRIMARY STRUCTURE

Последовательности аминокислот в естественном липопротеине *T.pallidum* 17 кДа

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
m	k	g	s	v	r	a	l	c	a	f	l	g	v	g	a	l	g	s	a
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
l	c	v	s	c	t	t	v	c	p	h	a	g	k	a	k	a	e	k	v
41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
e	c	a	l	k	g	g	i	f	r	g	t	l	p	a	a	d	c	p	g
61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
i	d	t	t	v	t	f	n	a	d	g	t	a	q	k	v	e	l	a	l
81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
e	k	k	s	a	p	s	p	l	t	y	r	g	t	w	m	v	r	e	d
101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
g	i	v	e	l	s	l	v	s	s	e	q	s	k	a	p	h	e	k	e
121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140
l	y	e	l	i	d	s	n	s	v	r	y	m	g	a	p	g	a	g	k
141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156				
p	s	k	e	m	a	p	f	y	v	i	k	k	t	k	k				

Эпитопное картирование трепонемного антигена 17 кД

пептиды	Последовательность аминокислот (десятки)																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
	Общая последовательность 156 аминокислот																
Sif-22 (26-46)																	
Sif-33 (34-93)																	
Sif-31 (52-93)																	
Sif-24 (102-121)																	
Sif-23 (126-156)																	
Sif-21 (138-156)																	

Повышение информативности серологической диагностики:

- получение искусственных аналогов микробных антигенов и их использование в диагностических препаратах
- раздельное выявление классов и подклассов специфических иммуноглобулинов (IgM, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)
- изменение трактовки результатов серологического тестирования

Биологические свойства подклассов иммуноглобулинов человека

Биологические свойства	Подклассы IgG			
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Содержание в сыворотке, мг/мл	7,1	3,0	0,80	0,40
Содержание в сыворотке, %	58-71	19-31	5-10	3-6
Экспрессия на В-лимфоцитах, %	40	48	8	1
% плазмочитов-продуцентов	64	26	8	1
Частота миелом-продуцентов, %	60-70	15-20	4-8	2-6
Связывание C1q	++	+	+++	-
Связывание с FcγR-I	+++	+	+++	+
Связывание с FcγR-II	++	+	++	+
Связывание с FcγR-III	++	+	++	+
Связывание с РФ	+	+	-	+
Связывание с белком А	++	++	-	++
Связывание с белком G	++	++	++	++
Перенос через плаценту	++	+	++	++
Время полужизни в крови	12-21	12-21	7-8	11-21
Блокир. активность при аллергии	-	-	-	+
Функциональная валентность	2	2	2	1

Панель использованных трепонемных антигенов

Искусственный аналог	Естественный антиген	Молекулярная масса, кД
Рекомбинантный белок p15	Trp15	15
Рекомбинантный белок p17	Trp17	17
Синтетический пептид Sif-13	Trp41	41
Рекомбинантный белок p47	Trp47	47

Структура обследованных больных

Период заболевания	Количество обследуемых
Вероятный инкубационный период	14
Первичный сифилис	30
Вторичный свежий сифилис	69
Ранний скрытый сифилис	54
Вторичный рецидивный сифилис	72
Поздний скрытый сифилис	8
Всего	247

- 1. При проведении успешной противомикробной терапии уровни антител к антигену 41 кД, по сравнению с антителами к антигенам 15, 17 и 47 кД снижаются в более ранние сроки (до 3-х месяцев). Сохранение позитивности результатов ИФА в отдаленные после окончания лечения сроки связано с антителами, специфичными антигену 17 кД;
- 2. Антитела IgG3 и IgM, направленные к антигенам 15, 17, 41 и 47 кД после лечения элиминируются в течение трех месяцев. Позитивность результатов ИФА с трепонемными липопротеинами в более поздние сроки обусловлена антителами IgG1 подкласса.

Контроль эффективности лечения

Диагностическая задача	Используемые серологические показатели, ИФА	Результаты исследования в динамике	интерпретация	Примечания
Динамика противотропонных иммуноглобулинов	IgG1-, IgG3-, IgM-антитела к антигену 41 кД	Отрицательная динамика уровней антител	Лечение эффективно	
		Уровни антител не снижаются	Лечение не эффективно	Целесообразно определение тактики ведения пациента в процессе комплексного динамического наблюдения

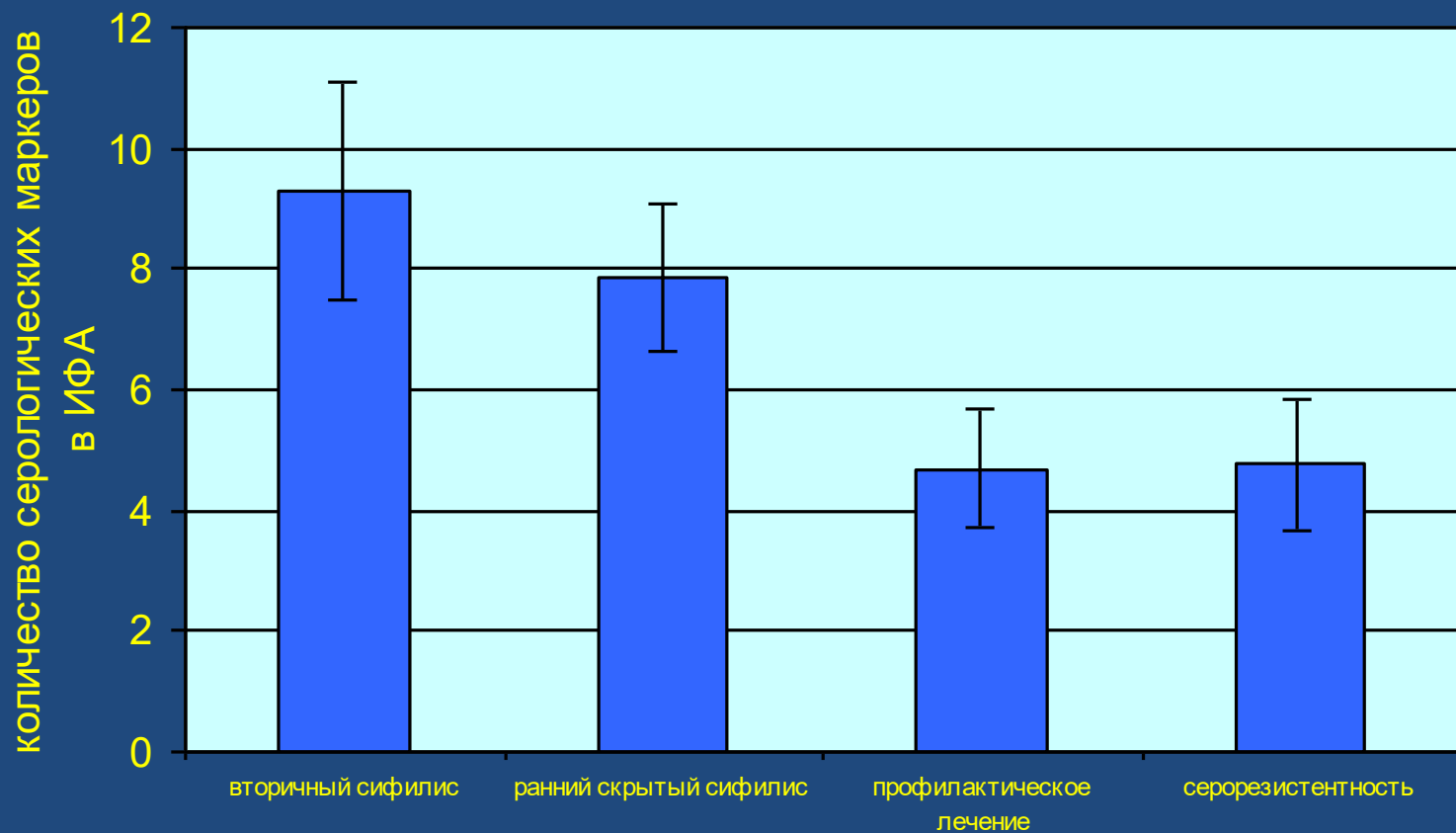
Структура обследованных беременных

Диагноз	Количество	%
Вторичный сифилис	22	19,6
Ранний скрытый сифилис	30	26,8
«Серорезистентность»	12	10,7
Профилактическое лечение	48	42,9
ВСЕГО	112	100,0

Доля проб сывороток крови, реагирующих с трепонемными
антигенами, %

диагноз	Количество антигенов			
	1	2	3	4
Вторичный сифилис (n=22)	0	0	16,7	83,3
Ранний скрытый си- филис (n=30)	0	0	33,3	66,7
«Серорези- стентность» (n=60)	11,5	30,8	42,3	15,4

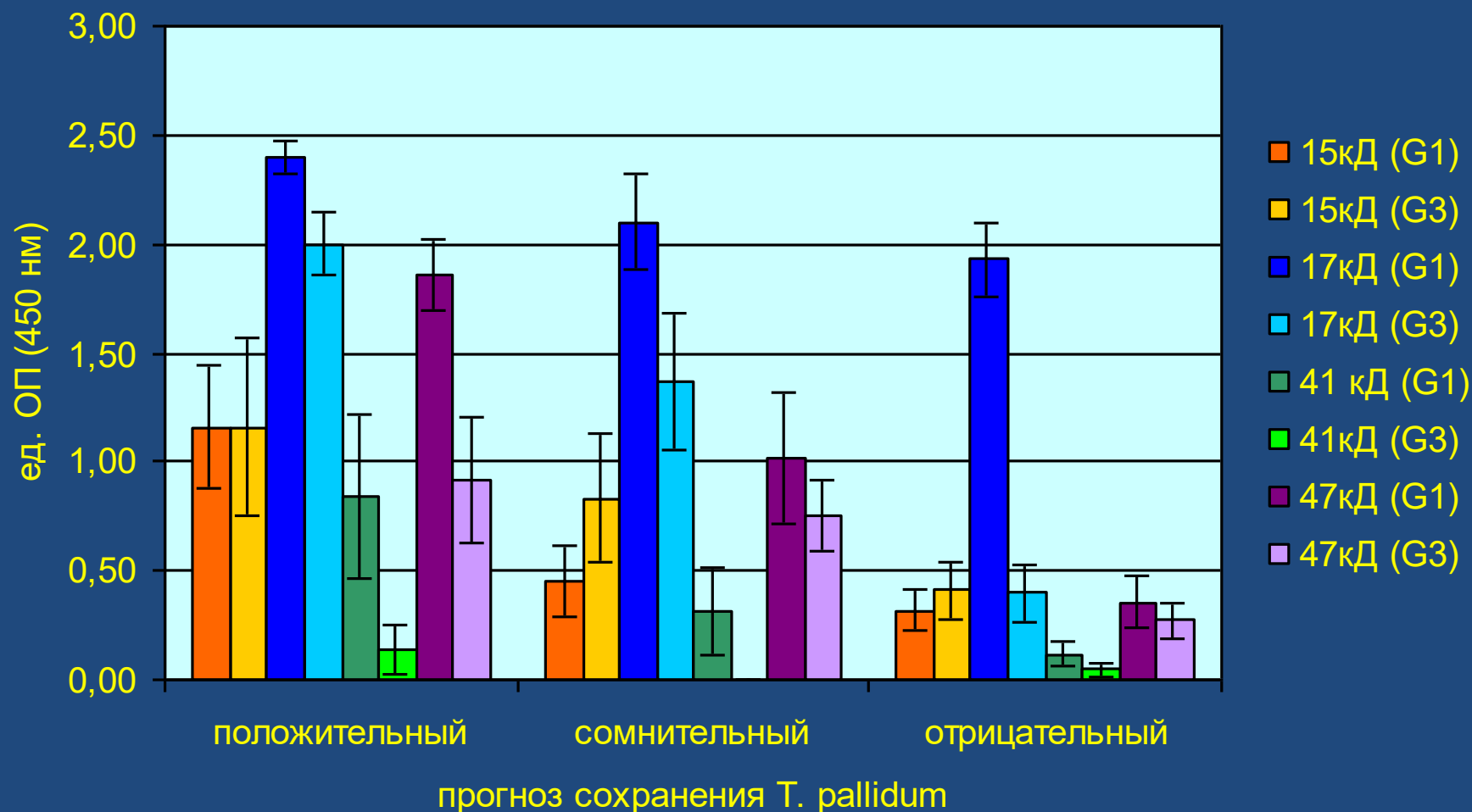
Относительное разнообразие противотрепонемных сывороточных антител в зависимости от клинического диагноза



Уточнение варианта течения инфекции (имеются сведения об анамнестической инфекции)

Диагностическая задача	Используемые серологические показатели, ИФА	Результаты исследования (количество выявленных серологических маркеров)	интерпретация (прогноз сохранения жизне-способного возбудителя)	Примечания
Выявление причины сохранения положительных результатов в серологических тестах (после специфической терапии)	IgG1-, IgG3-, IgG4-, IgM-антитела к антигенам 15, 17, 41, 47 кД	7 и более	положительный	Необходимо лечение (скрытое течение сифилиса)
		5-6	сомнительный	Тактика определяется при динамическом наблюдении
		4 и менее	отрицательный	Лечение не целесообразно

Уровни противотрепонемных антител в сыворотке крови пациентов с серорезистентностью



Наиболее информативные показатели:

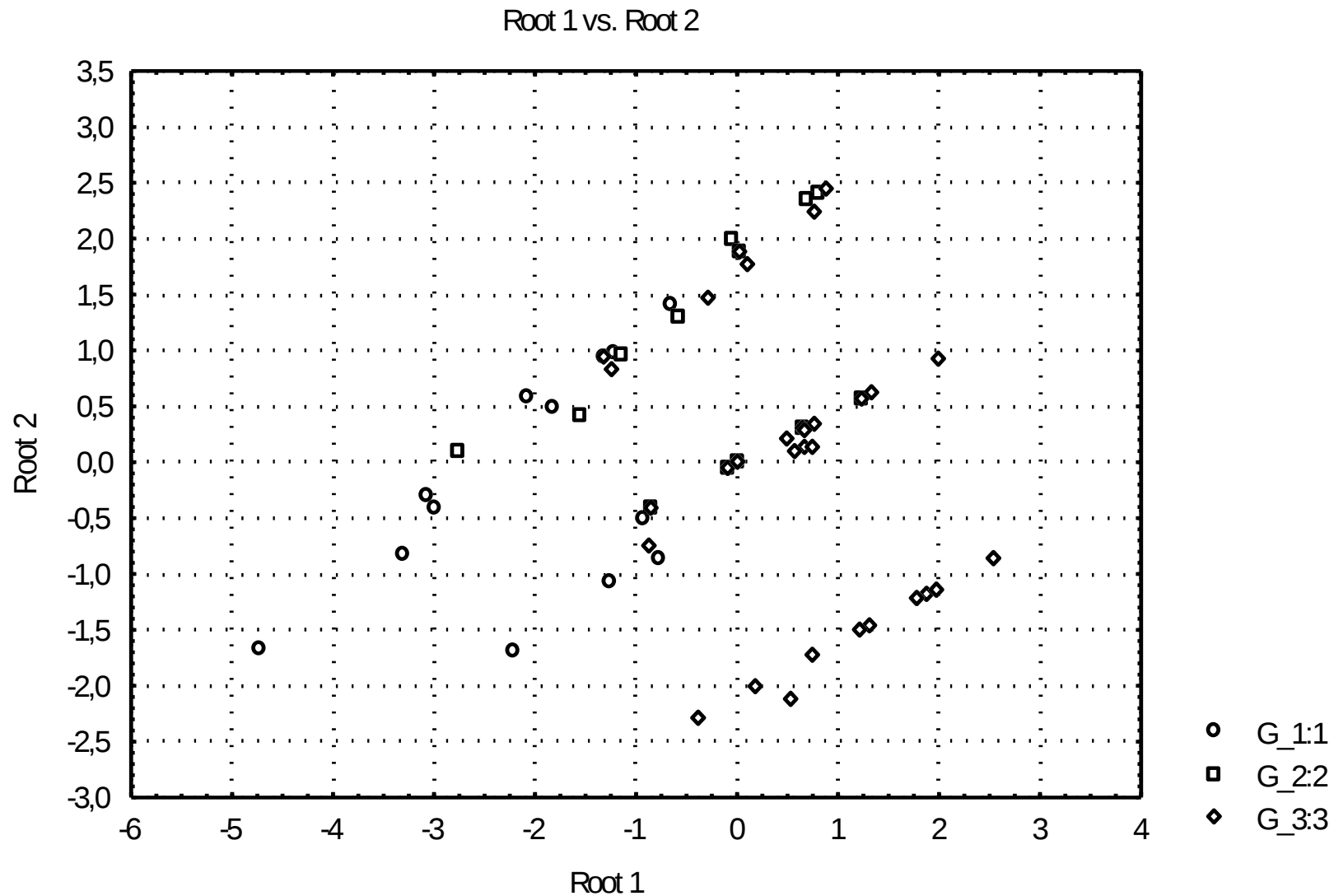
- X9** - Уровни IgG1-антител к антигену 41 кД (ед. ОП);
- X2** - Количество серологических маркеров в ИФА (всего 16);
- X7** - Уровни IgG1-антител к антигену 17 кД (ед. ОП);
- X4** - Динамика комплекса серологических реакций (при исследовании парных сывороток крови с интервалом 3 мес.);
- X10** - Уровни IgG3-антител к антигену 41 кД (ед. ОП).

Формулы линейно-дискриминантных функций,
рассчитываемые для дифференциальной диагностики:

$$F_1 = -0,67x_9 - 0,32x_2 + 0,5x_7 - 0,43x_4 - 0,33x_{10};$$

$$F_2 = -0,47x_9 + 1,05x_2 + 0,24x_7 - 0,21x_4 - 0,29x_{10}.$$

Решение диагностической задачи:



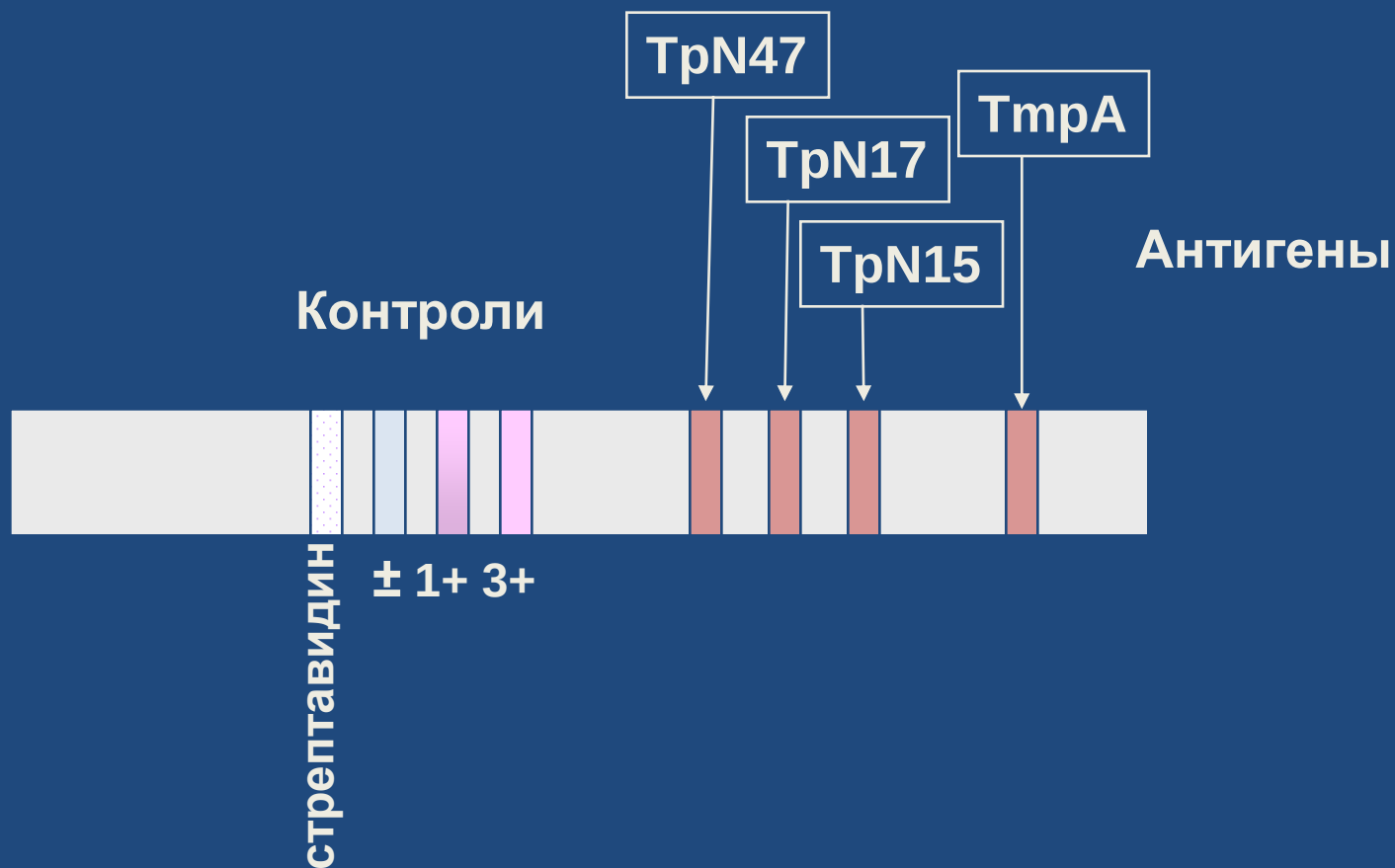
Сведения о гомологии трепонемных антигенов и белков организма человека

Трепонемный антиген	Гомология с белками макроорганизма	Литературный источник
Тpp17	?	-
Тpp47	Иммунодоминантный участок липопroteина (PGTEYT) идентичен аналогичной последовательности фибронектина соединительной ткани млекопитающих	Baughn R.E., Jiang A., Abraham R. et al. Molecular mimicry between an immunodominant amino acid motif on the 47-kDa lipoprotein of <i>Treponema pallidum</i> (Tpp47) and multiple repeats of analogous sequences in fibronectin // J. Immunol. - 1996. - Vol.157, №2. - P. 720-731.

Сведения о составе ИФА тест-систем, представляемые в инструкциях производителей

Производитель тест-системы	Антигенный состав иммуносорбента	Конъюгат
1.	Рекомбинантные антигены - аналоги трансмембранных белков возбудителя сифилиса <i>Treponema pallidum</i>	Смесь моноклональных антител мыши против иммуноглобулинов G и M человека, конъюгированных с пероксидазой хрена
2.	Рекомбинантные антигены: <i>T. pallidum</i>	Антивидовые антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена
3.	Сорбирована смесь рекомбинантных белков, соответствующих антигенам p17, p15, p47 и p45 <i>T. pallidum</i>	Нет данных
4.	Сорбируются рекомбинантные белки TmpA, p15, p17, p47 <i>Treponema pallidum</i>	Антитела против IgG и IgM человека, меченые пероксидазой
5.	Рекомбинантные антигены <i>Treponema pallidum</i>	Конъюгат – моноклональные антитела мыши к IgG человека, конъюгированные с пероксидазой хрена
6.	Рекомбинантные белки pTp17 и pTp47 аналоги антигенов <i>T. pallidum</i>	Смесь рекомбинантных полипептидов – аналогов белков <i>T. pallidum</i> , конъюгированных с пероксидазой хрена
7.	Антигены полученные из <i>T. Pallidum</i> .	Антитела к человеческим иммуноглобулинам конъюгированных с пероксидазой хрена

Пример расположения антигенов в иммуноблоттинге



Оценка результатов



отрицательный
контроль



положительный
контроль



положительный
результат



сомнительный
результат



отрицательный
результат

Структура обследованных пациентов (беременные)

Диагноз	Количество	%
Вторичный сифилис	24	14,3
Ранний скрытый сифилис	32	19,0
«Серорезистентность»	112	66,7
ВСЕГО	168	100,0

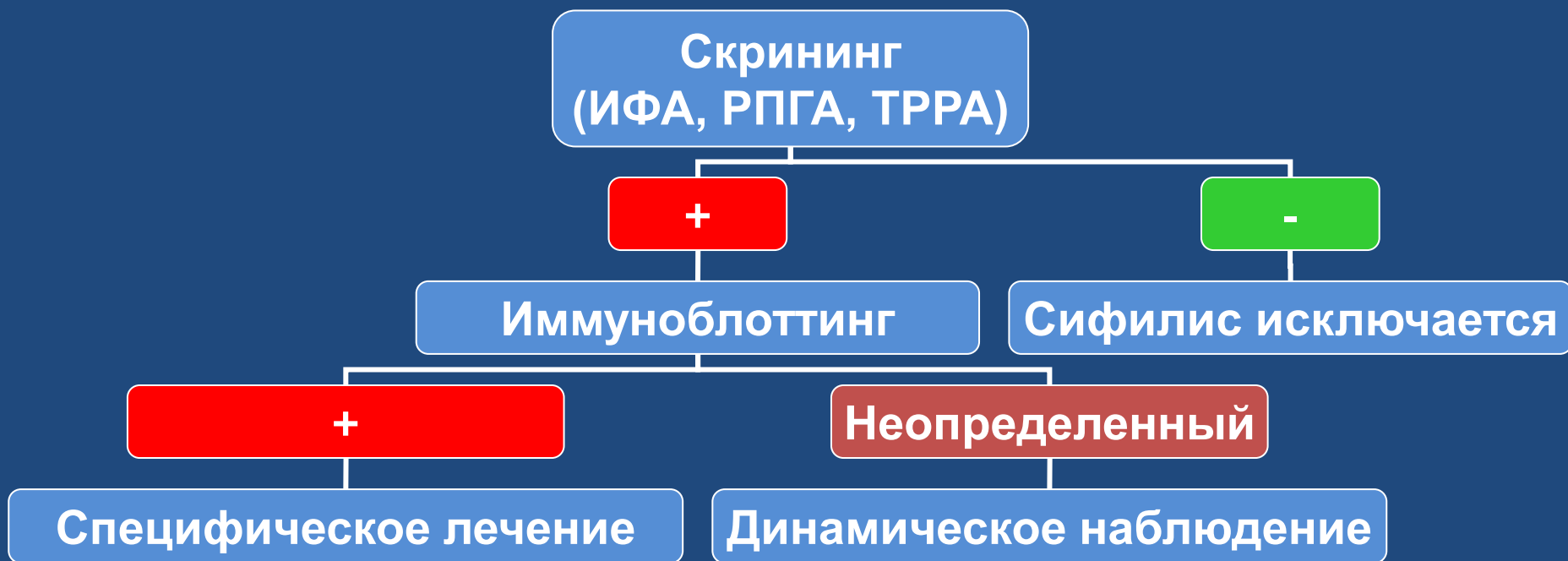
Чувствительность серологических методов диагностики у различных категорий беременных, %

Группы пациентов	РМП	РСКт	РСКк	РПГА (ТРРА)	ИФА	РИФ абс.
Вторичный сифилис, n=24	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Ранний скрытый сифилис, n=32	93,5	96,9	93,5	100,0	100,0	100,0
«Серорезис- тентность», n=112	59,8	86,6	63,3	100,0	100,0	100,0

**Доля проб сывороток крови, реагирующих с
трепонемными антигенами
в иммуноблоттинге, %**

диагноз	Результаты исследования	
	recomBlot Treponema IgM	recomBlot Treponema IgG
Вторичный сифилис (n=24)	29,2	100,0
Ранний скрытый сифилис (n=32)	12,5	100,0
Серорезистентность (n=112)	8,0	61,6

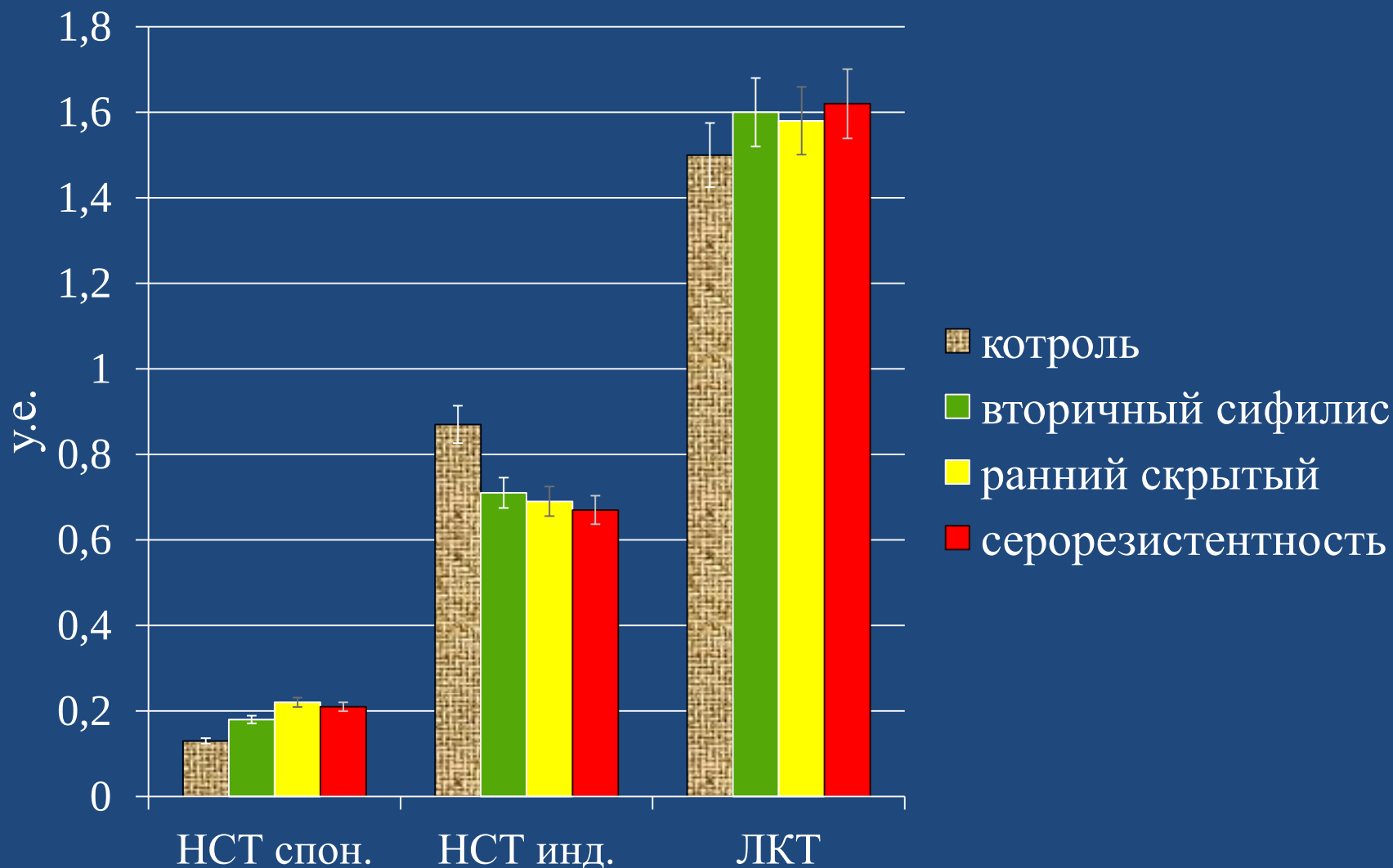
Возможный алгоритм серологической диагностики сифилиса у беременных



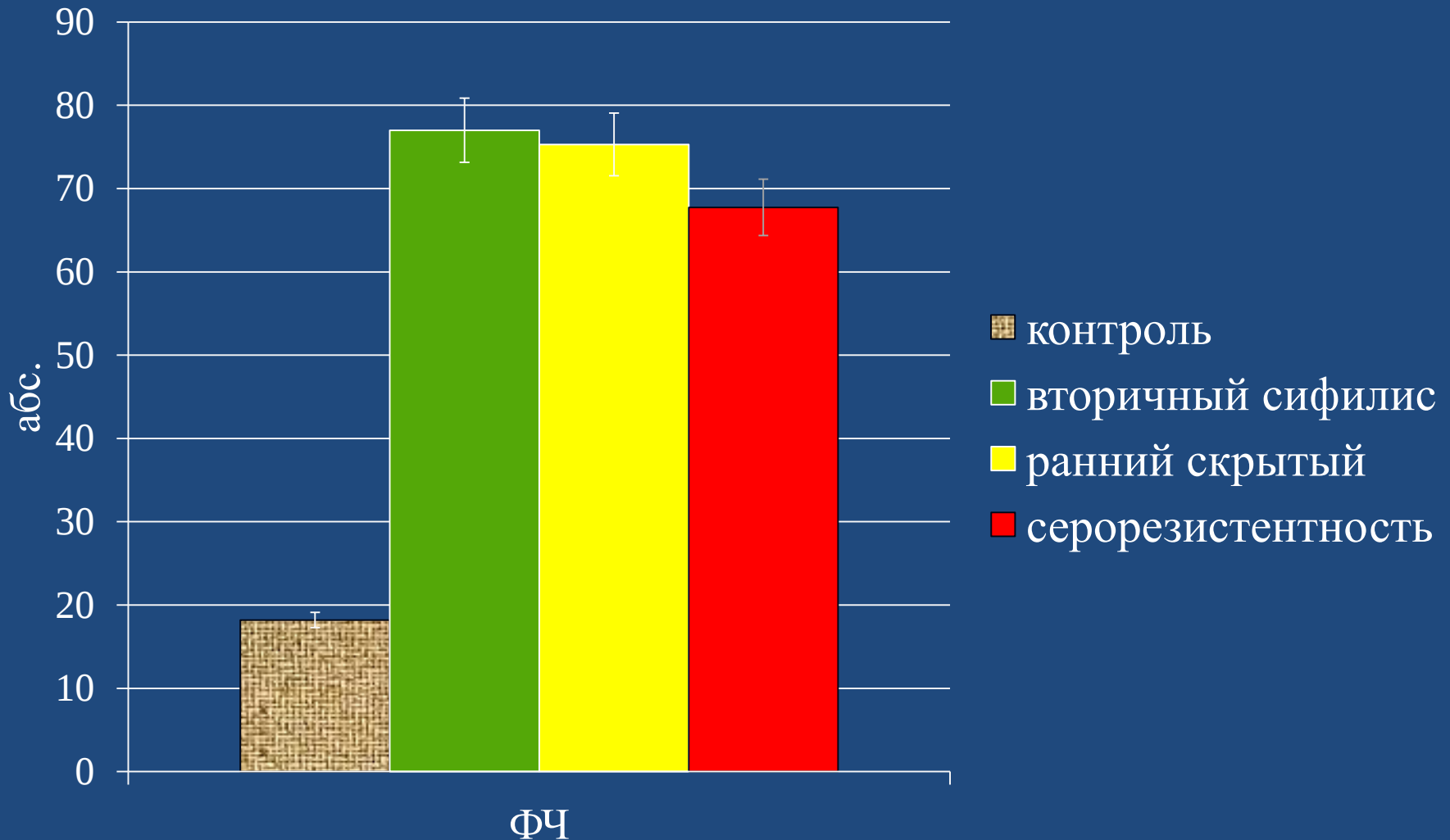
Показатели иммунитета у беременных

Показатель	Здоровые (контроль), n=16	Вторичный сифилис, n=24	Ранний скрытый сифилис, n=32	Серорезис- тентность, n=112
Лейкоциты, $\times 10^6/\text{мл}$	$6,7 \pm 0,2$	$7,1 \pm 0,6$	$5,6 \pm 0,3^*$	$5,1 \pm 0,4^*$
Нейтрофилы, %	$54,2 \pm 1,2$	$52,1 \pm 4,3$	$49,7 \pm 2,3$	$51,7 \pm 3,1$
Лимфоциты, %	$33,7 \pm 1,1$	$29,5 \pm 3,9$	$32,1 \pm 2,2$	$31,4 \pm 2,3$
IgM, г/мл	$1,2 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,3$
IgA, г/мл	$2,7 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,4$	$2,3 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,4$
IgG, г/мл	$14,7 \pm 1,1$	$14,2 \pm 3,8$	$15,3 \pm 2,5$	$14,9 \pm 4,3$

Изменения функциональной активности нейтрофилов при сифилисе



Изменение уровня фагоцитарного числа при сифилисе



Показатели клеточного иммунитета у беременных (абс.)

Показатель	Вторичный сифилис, n=24	Ранний скрытый сифилис, n=32	Серорезистент ность, n=112
CD3+	1,73±0,43	1,14±0,44	1,43±0,23
CD4+	1,17±0,45	0,66±0,12	0,97±0,32
CD8+	0,58±0,12	0,46±0,32	0,58±0,09
CD16+	0,39±0,10	0,43±0,12	0,42±0,11
CD19+	0,25±0,06	0,19±0,05	0,22±0,08
CD25+	0,07±0,02	0,05±0,02	0,04±0,01

Цитокиновые показатели у беременных

Показатель	Вторичный сифилис, n=24	Ранний скрытый сифилис, n=32	Серорезистентность, n=112
ИЛ1, пкг/мл	13,67±2,77	10,83±7,22	14,06±6,17
ИЛ2, пкг/мл	10,37±4,74	14,85±7,45	15,15±6,43
ИЛ4, пкг/мл	130,50±67,84	156,50±65,78	143,51±46,32
ИЛ8, пкг/мл	242,59±112,29	281,13±159,35	291,13±52,47
IFN-γ, пкг/мл	467,06±176,02	337,23±54,55	674,23±48,93*

Содержание цитокинов у больных с различными результатами исследований в иммуноблоттинге

Показатель	Положительные, n=70	Сомнительные, n=44
IL-1 β , пкг/мл	14,08 $\pm$ 6,35	24,35$\pm$7,86*
IL 2, пкг/мл	15,13 $\pm$ 4,15	22,02$\pm$4,73*
IL-4, пкг/мл	143,16 $\pm$ 47,22	163,38 $\pm$ 43,37
IL-8, пкг/мл	289,08 $\pm$ 51,14	275,14 $\pm$ 47,36
IFN- γ , пкг/мл	332,16 $\pm$ 139,93	875,89$\pm$56,03*

Критерием прогноза развития серорезистентности после перенесенного сифилиса служит снижение **поглощательной способности нейтрофилов** и повышение уровня **IFN- γ , IL-1 β и IL-2** в сыворотке крови

Алгоритм иммунологического обследования при сифилисе

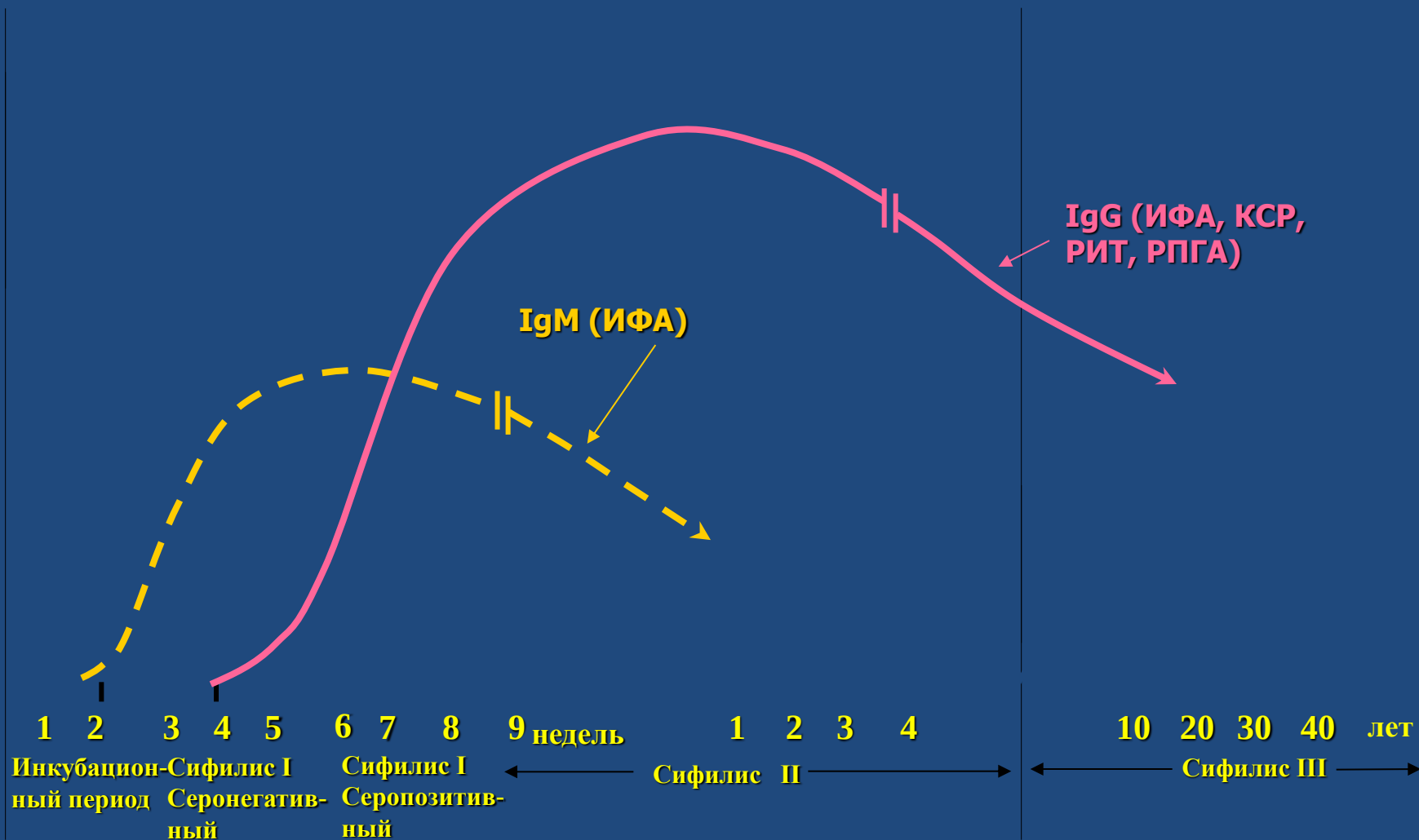


Значение дифференцированного определения трепонемоспецифических IgM и IgG – антител в диагностике сифилиса

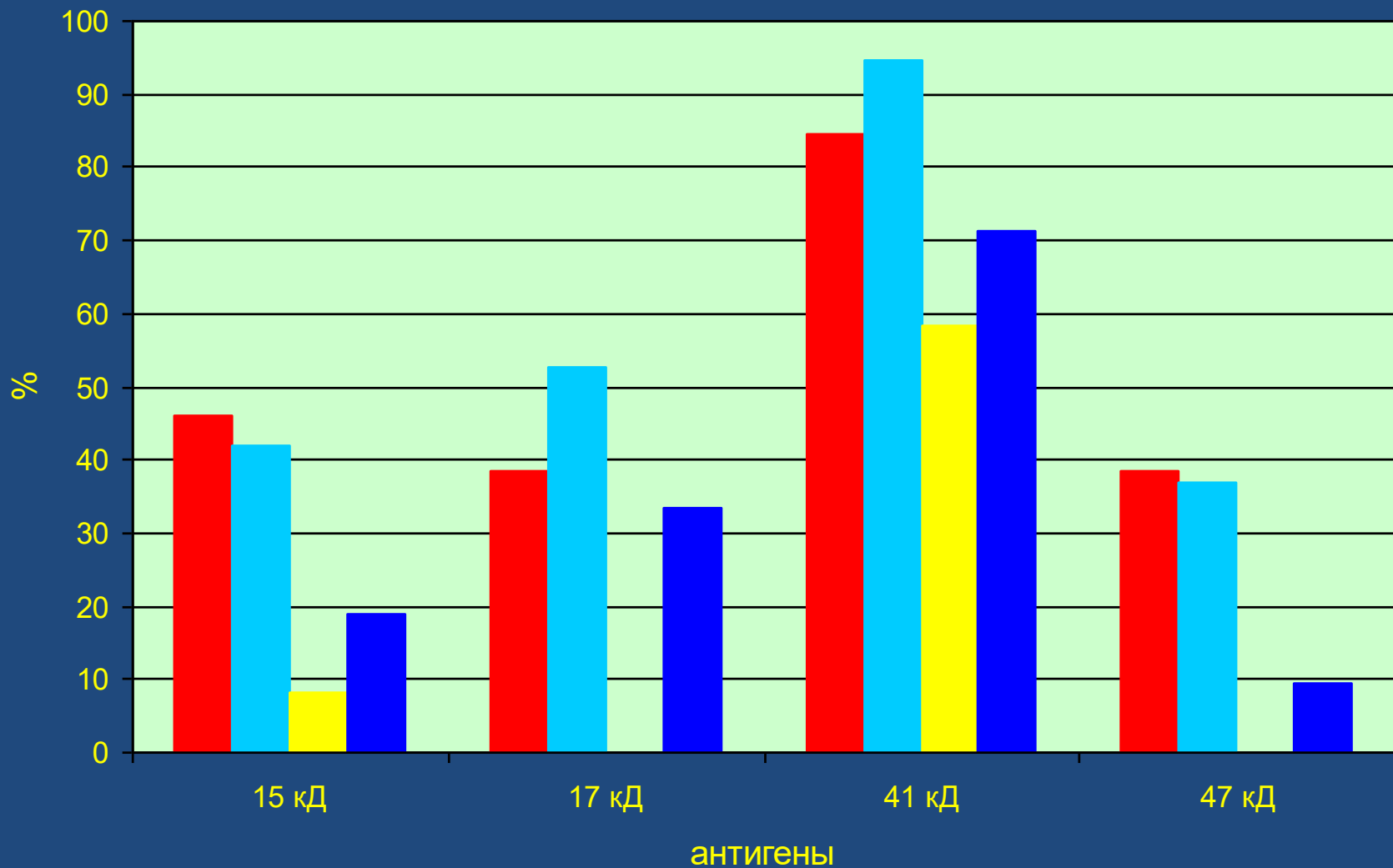
- Длительное сохранение IgM – АТ после лечения на фоне высоких титров IgG → истинная серорезистентность
- Сохранения продукции IgG на фоне отсутствия IgM → относительная серорезистентность
- Положительный результат IgM –теста после серии негативных анализов на фоне невысоких титров IgG → реинфекция
- Выявление IgM – АТ у новорожденного (обнаружение IgG – АТ имеет вспомогательное значение; необходимо сравнить величину титров IgG – АТ у матери и ребенка) → врожденный сифилис

Динамика трепонемных тестов на сифилис

уровни
АТ

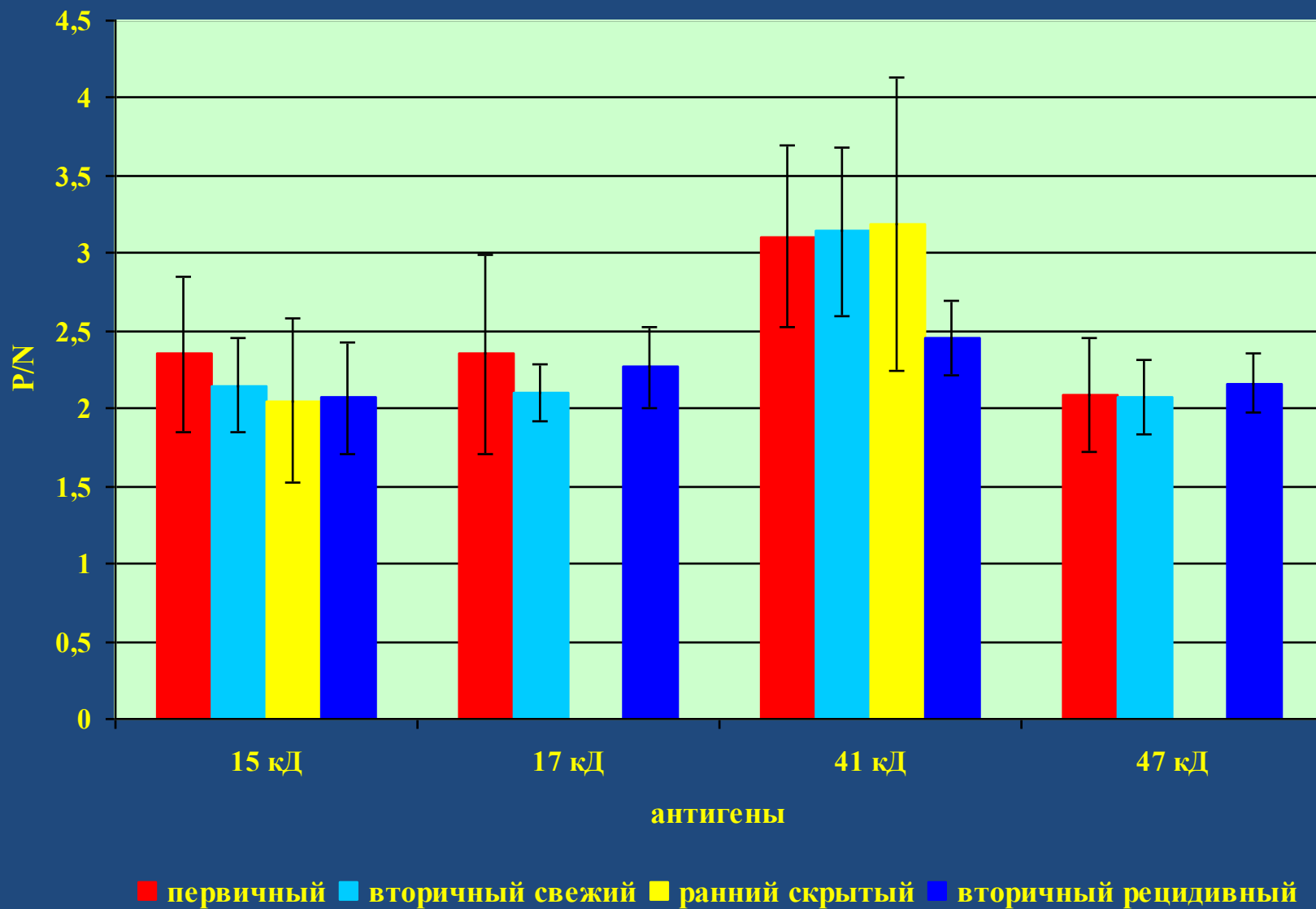


Частота выявления IgM-положительных сывороток крови в различные периоды сифилиса

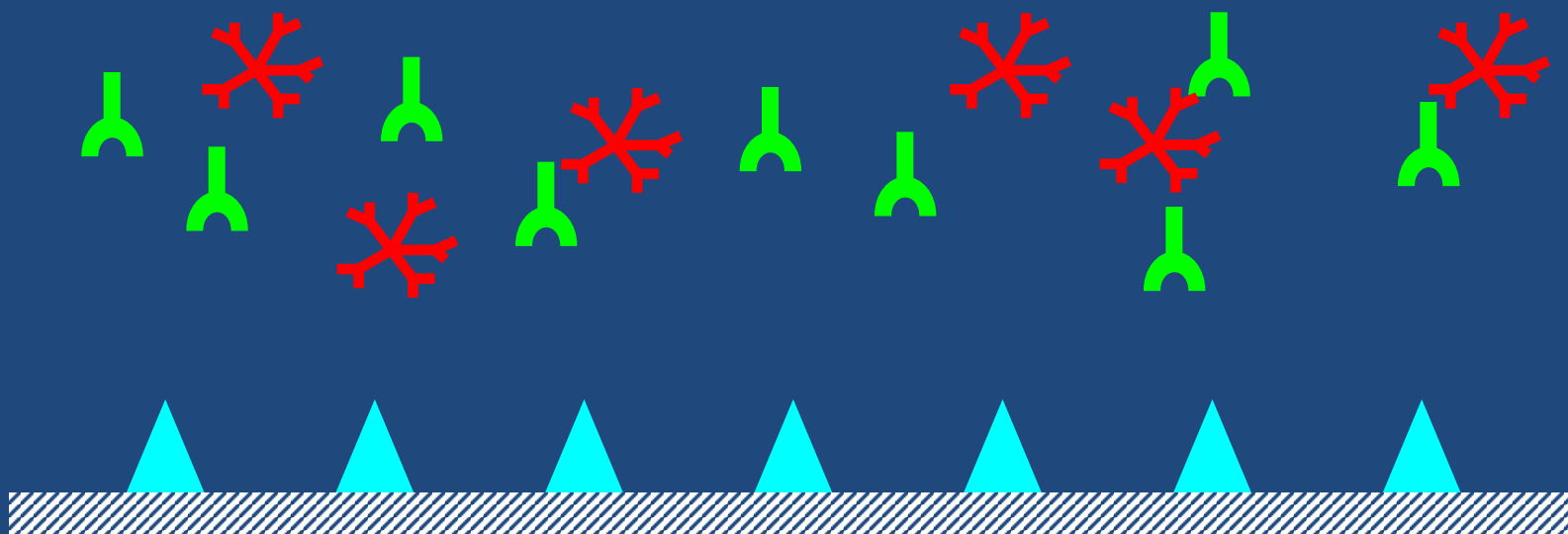


■ первичный ■ вторичный свежий ■ ранний скрытый ■ вторичный рецидивный

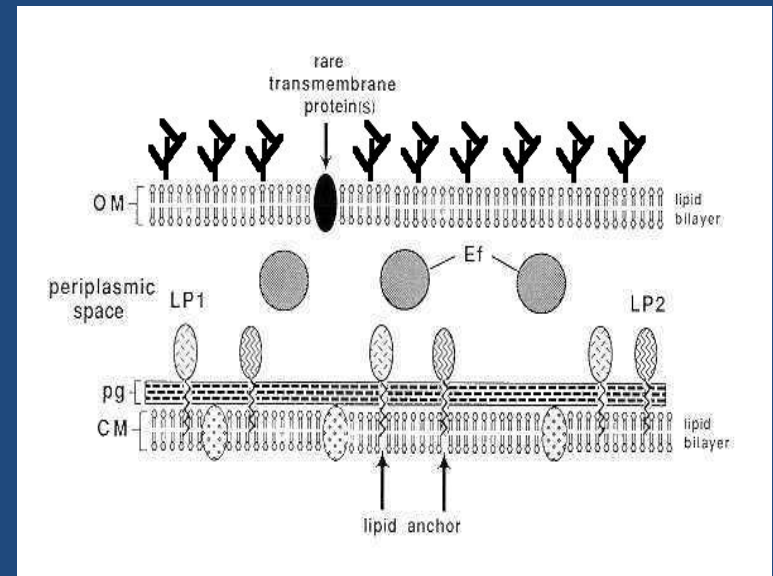
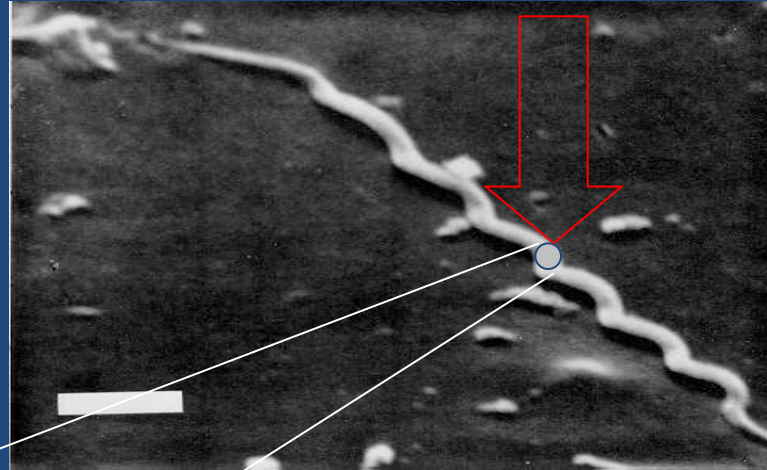
Уровни IgM-антител в различные периоды сифилиса



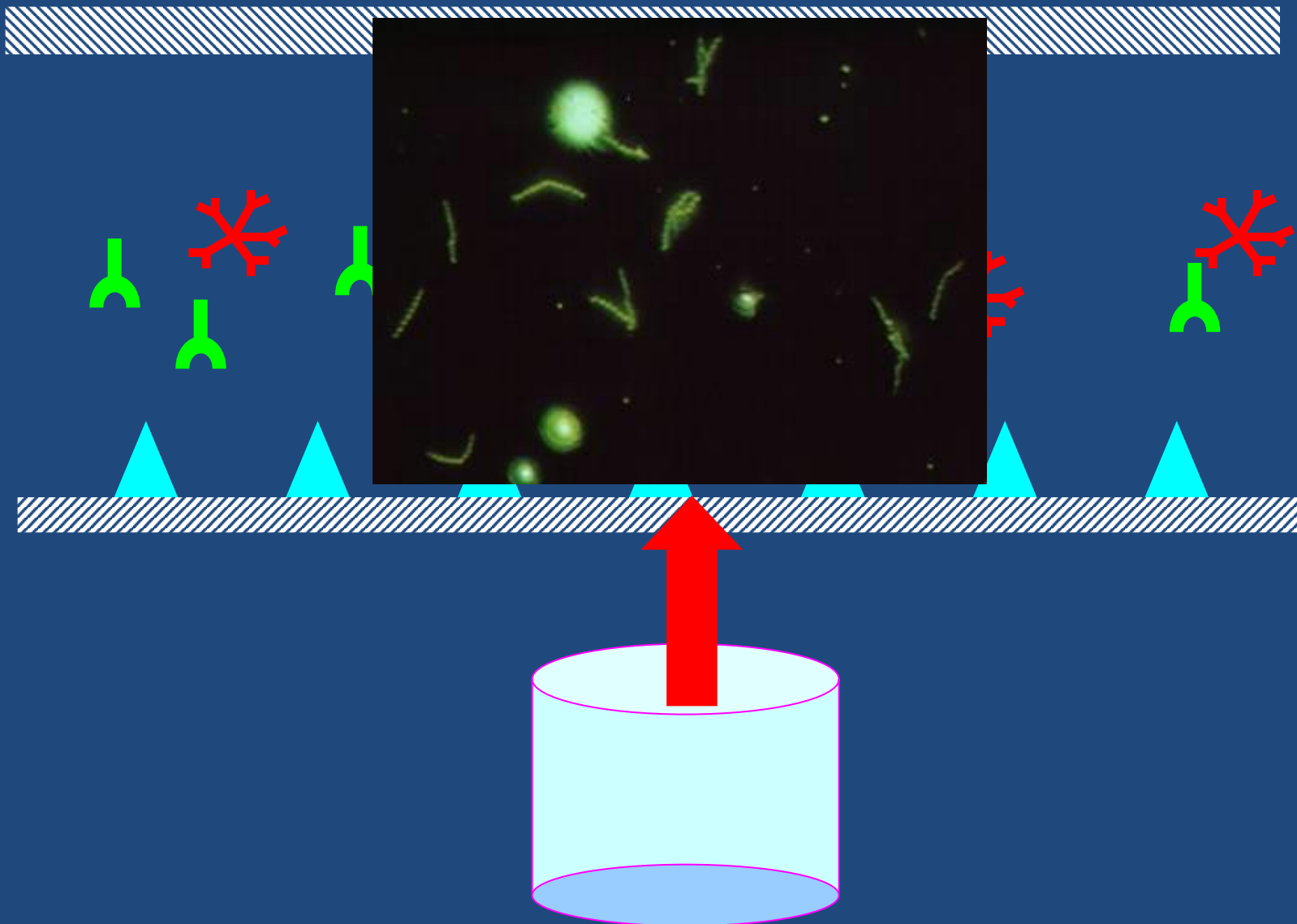
Механизм формирования ложноотрицательного результата при выявлении специфических IgM-антител



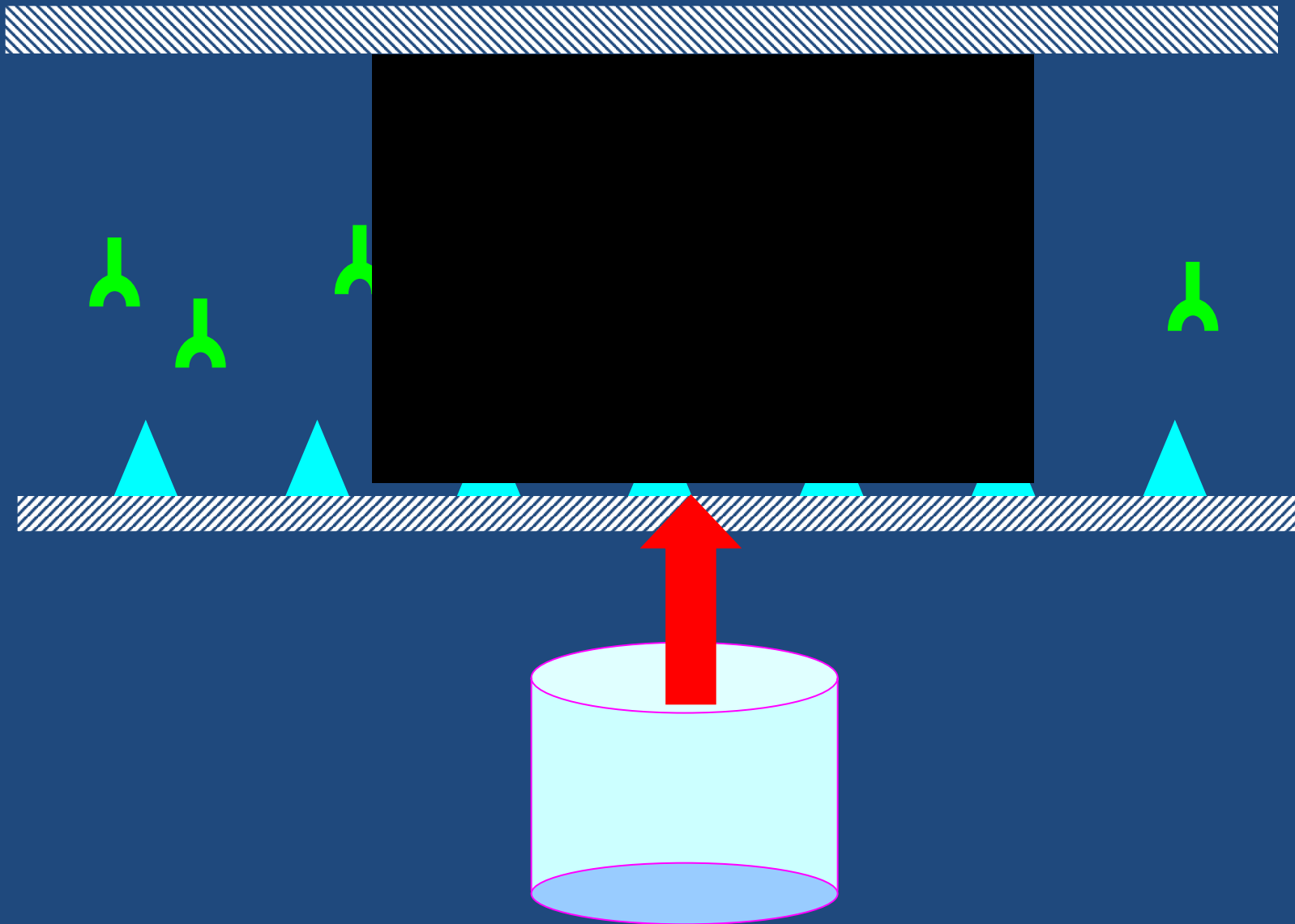
СТРОЕНИЕ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ *T. PALLIDUM*



Принцип РИФабс.-IgM



Принцип РИФабс.-IgM



Сравнение стандартов диагностики раннего врожденного сифилиса в странах ЕС, США и России

- Для диагностики РВС **в странах ЕС** в настоящее время применяется спектр прямых и непрямых методов исследования, включающий:
 - **прямые** тесты (темнопольную микроскопию, постановку ПИФ и ПЦР), материалом для которых служат соскобы очагов поражения кожи и слизистых, плацента, аутопсийный материал;
 - **серологические методы**, в частности, VDRL, количественной РПГА (ТРНА/МНА-ТР) и методов IgM-серологии (IgM-ИФА, IgM-иммуноблоттинг, тест 19S-IgM-FTAabs).
- Для установления диагноза применяется также **исследование СМЖ ребенка** путем постановки серологических реакций (VDRL, ТРНА), определение клеток, альбумина, уровней IgM.

Сравнение стандартов диагностики раннего врожденного сифилиса в странах ЕС, США и России

- **В США**

Достоверные критерии:

1. Клинические проявления;
2. Обнаружение *T. pallidum*;
3. Один из дополнительных критериев:
 - Общеклинические и/или биохимические аномалии ЦСЖ (при отсутствии других причин);
 - Положительные нетрепонемные тесты с ЦСЖ;
 - Обнаружение IgM-антител

Сравнение стандартов диагностики раннего врожденного сифилиса в странах ЕС, США и России

- **В России**

1. Клинические проявления
2. Исследование плаценты:
 - макроскопическое
 - микроскопическое
3. Анамнез (отсутствие лечения, неполноценное, запоздалое лечение матери во время беременности)
4. Рентгенография длинных трубчатых костей
5. Общеклинические, биохимические и серологические исследования

Сравнение стандартов диагностики РВС, принятых в странах Европы, США и России

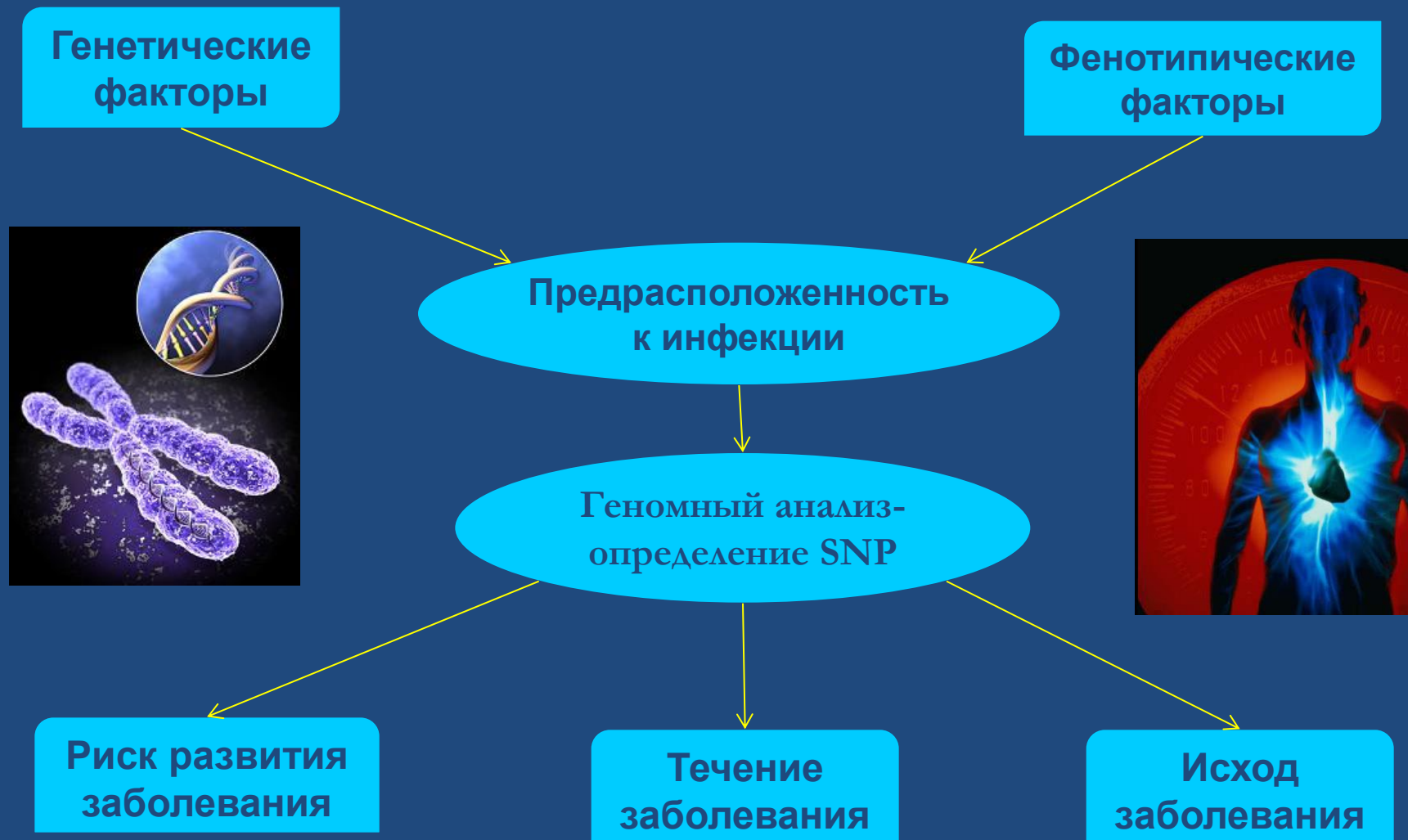
Общим для всех стратегий тестирования является:

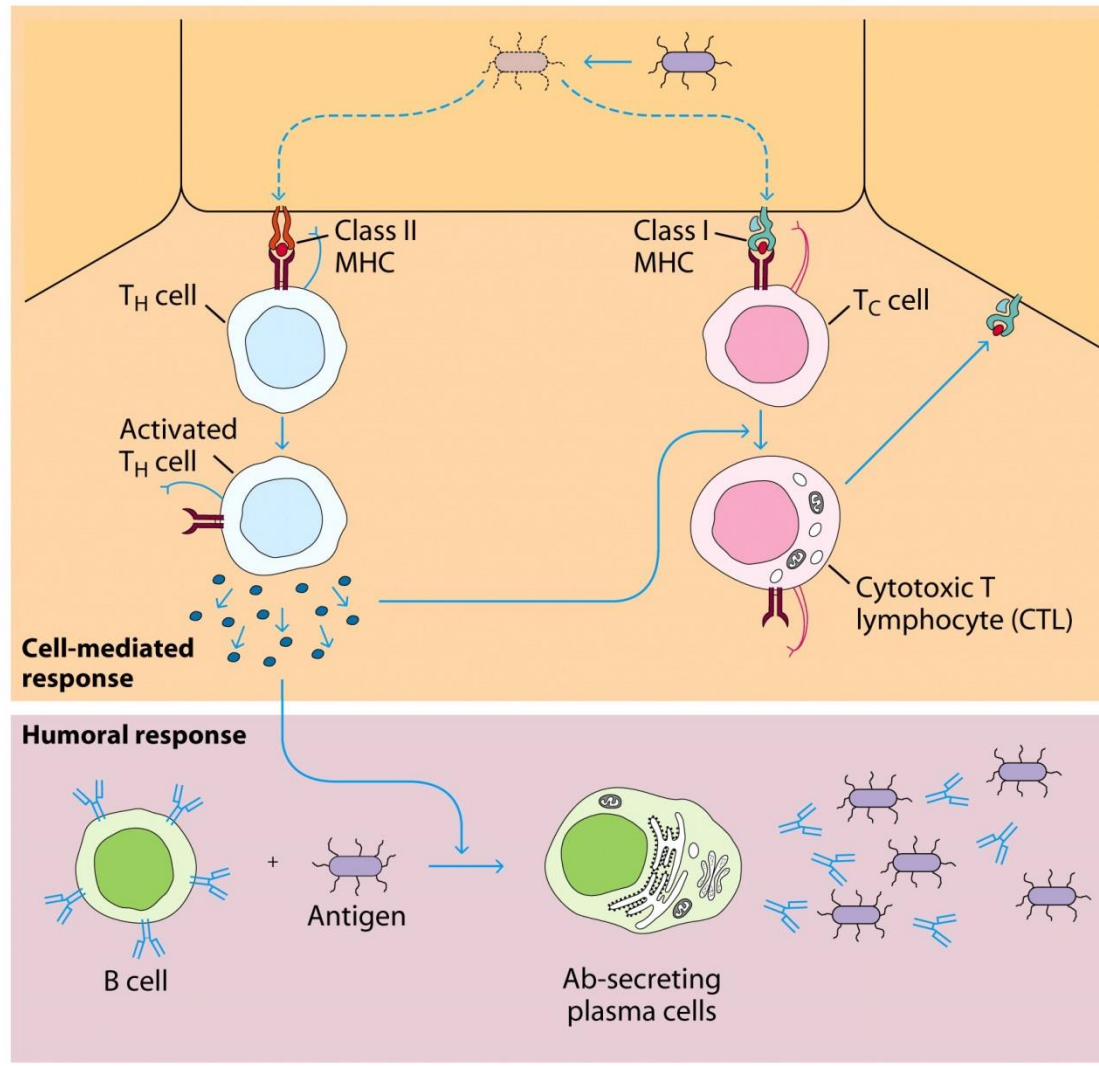
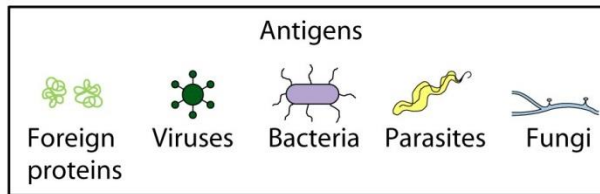
- Приоритет прямых методов исследования, признаваемых главными в подтверждении диагноза
- Использование количественных вариантов ТТ и НТТ
- Сопоставление результатов обследования матери и ребенка.

Интерпретация результатов серологического тестирования матери и новорожденного ребенка (диагностика врожденного сифилиса) (Sung L., MacDonald N.E., 1998)

№ п.п.	Результаты исследований				Интерпретация
	Нетрепонемные тесты		Трепонемные тесты		
	мать	ребенок	мать	ребенок	
1.	—	—	—	—	- сифилиса нет ни у матери, ни у ребенка
2.	+	+	—	—	- сифилиса нет. - ложноположительная реакция в нетрепонемном тесте у матери и ребенка (связана с пассивной передачей антител через плаценту)
3.	+	+ ИЛИ —	+	+	- сифилис у матери, ребенок возможно инфицирован - мать получала противосифилитическое лечение в период беременности
4.	+	+	+	+	- ранний сифилис у матери, возможно инфицирование ребенка
5.	—	—	+	+	- мать полностью излечена до или на ранних периодах беременности - у матери ложноположительная реакция в трепонемных тестах (например при болезни Лайма)

АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ





Специфичность распознавания ПАМП различными TLR

ПАМП	Патоген	Рецептор
Триацетилированные липопептиды (липогликаны липоманнан и липоарабиноманнан), фосфатидилинозитолдиманнозид и липопротеин 19 кД)	Mycobacterium tuberculosis Mycobacterium leprae	TLR1/TLR2
Диацетилированные липопептиды		TLR2/TLR6
Липополисахарид	Leptospira interrogans, Porphyromonas gingivalis, Helicobacter pylori	TLR2
Белки вирусной оболочки	цитомегаловирус, вирус кори, вирус герпеса HSV-1	
Гликозилфосфатидилинозитол	простейшие (Trypanosoma cruzi, Trypanosoma brucei, Toxoplasma gondii, Leishmania major, Plasmodium falciparum)	
Липопротеины, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты	Грам-положительные бактерии (Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae)	TLR1/TLR2, TLR2/TLR6
Зимозан	грибы (дрожжи)	
Гликолипиды	Treponema pallidum	
Модулин	Staphylococcus epidermis	
Двухцепочечная РНК	вирусы и бактерии	TLR3
Липополисахарид	Грам-отрицательные бактерии	TLR4
F(fusion)-протеин вирусной оболочки	RSV	
Гликозилфосфатидилинозитол	простейшие (Trypanosoma cruzi, Trypanosoma brucei, Toxoplasma gondii, Leishmania major и Plasmodium falciparum)	
Бактериальный флагеллин	Legionella pneumophila, Salmonella typhimurium	TLR5
Одноцепочечная РНК	вирус HCV	TLR7
	Mycobacterium tuberculosis, вирусы HCV, HIV-1, RSV	TLR8
СрG ДНК	вирусы герпеса HSV-1 и HSV-2, HIV, простейшие (Trypanosoma cruzi, Trypanosoma brucei, Toxoplasma gondii, Leishmania major и Plasmodium falciparum)	TLR9
REP-последовательности ДНК	Salmonella typhimurium, Escherichia coli, Salmonella enterica, Pseudomonas aeruginosa, Neisseria meningitidis	

Генетический полиморфизм рецепторов TLR-семейства

Ген	Полиморфизм гена	Полиморфизм белка	Фенотипическая ассоциация
TLR1	1805G/T	серин-602/изолейцин	Туберкулез, лепра
	944C/T	пролин-315/лейцин	
	743A/G	аспарагин-248/серин	
	914A/T	гистидин-305/лейцин	
TLR2	2408G/A	аргинин-753/глутамин	септический шок, туберкулез, менингит, лепра, остеомиелит
	2180C/T	аргинин-677/триптофан	туберкулез, менингит, лепра (особенно лепроматозная)
	2021C/A	пролин-631/гистидин	системная менингококкемия
	597T/C	аспарагин-199/аспарагин	туберкулез (особенно милиарный)
TLR6		пролин-680/гистидин	Туберкулез
	745T/C	серин-249/пролин	
	752T/A	лейцин-251/стоп-кодон	
	2069A/C	аспарагин-690/треонин	
	460/461Del AATAA	?	
TLR4	896A/G	аспарагин-299/глицин	Грам-негативные инфекции, в том числе сепсис и септический шок, вирус RSV
	1196C/T	треонин-399/изолейцин	
TLR5	1174C/T	аргинин-392/стоп-кодон	пневмония
TLR7	32A/T	?	хроническая HCV-инфекция
	2403G/A	?	

Полиморфизм *TLR2* 2408G/A

(замена аргинина-753 на глутамин в TIR-домене)

- встречается у представителей белой расы с частотой 9–10%;
- нарушает функцию рецептора и ассоциирован с гипореактивностью на белковые антигены *Borrelia burgdorferi* и *Treponema pallidum*.



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА**

Рахмановский пер., 3, Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

23 ИЮЛ 2013

№ 16-5/10/2-5339

На № _____ от _____

Главным внештатным
специалистам Минздрава России

Минздрав России



2005339

24.07.13

Министерство здравоохранения Российской Федерации в целях обеспечения единых подходов к разработке и утверждению клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи (далее - клинические рекомендации) сообщает.

Клинические рекомендации должны соответствовать типовому макету клинических рекомендаций, утвержденному на совещании главных внештатных специалистов Минздрава России 15 марта 2013 г.

Клинические рекомендации должны содержать коды международной статистической классификации болезней (МКБ).

Обращаем внимание, что в соответствии со ст. 76 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» клинические рекомендации разрабатываются и утверждаются с участием медицинских профессиональных некоммерческих организаций.

Соответствующие данной законодательной норме клинические рекомендации должны быть рассмотрены на заседаниях соответствующей профильной комиссии и утверждены главным внештатным специалистом Минздрава России.

Утвержденные клинические рекомендации направляются в Департамент специализированной медицинской помощи и медицинской реабилитации Минздрава России в соответствии с сетевым графиком.

И.Н.Каграмян



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

Рахмановский пер., д. 3, Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

24.07.2014 № 17-2/10/2-5476

На № _____ от _____

Главным внештатным специалистам
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(по списку)

Министерство здравоохранения Российской Федерации информирует о том, что ГБОУ ВПО Первый Московский медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России в рамках выполнения государственного задания Минздрава России на 2014 г. проводит работу по актуализации номенклатуры медицинских услуг, утвержденной приказом Минздравсоцразвития России от 27 декабря 2011 г. №1664н.

Учитывая изложенное, просим направить предложения по внесению изменений и (или) дополнений в номенклатуру медицинских услуг по форме согласно приложению, на бумажном носителе по адресу НИИ общественного здоровья и управления здравоохранением ГБОУ ВПО Первый Московский медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России: 119021, Москва, Zubovskiy bulvar dom 37/1, кабинет 317, а также по электронной почте standartmed@list.ru (в формате MS Word) в срок до 2 сентября 2014 г.

Приложение: на 1 листе в 1 экземпляре.

Первый заместитель Министра

И.Н. Каграманян

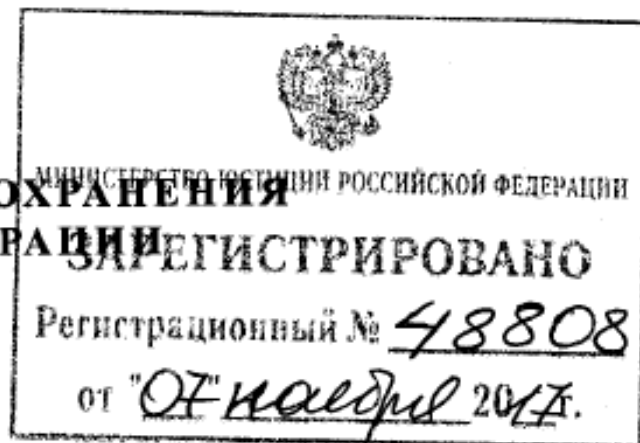
**ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯМИ,
ПЕРЕДАВАЕМЫМИ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ,
И УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Москва
2012



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
(Минздрав России)



П Р И К А З

13 октября 2017 г.

№ 804М

Москва

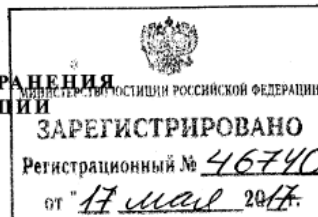
**Об утверждении
номенклатуры медицинских услуг**



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)

ПРИКАЗ

10 мая 2017 г.



№ 2034

Москва

Об утверждении
критериев оценки качества медицинской помощи

В соответствии с частью 2 статьи 64 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724; 2013, № 48, ст. 6165) п р и к а з ы в а ю:

1. Утвердить критерии оценки качества медицинской помощи согласно приложению.
2. Отменить приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 июля 2016 г. № 520н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 8 августа 2016 г., регистрационный № 43170).
3. Признать утратившим силу приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 июля 2015 г. № 422ан «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 13 августа 2015 г., регистрационный № 38494).
4. Настоящий приказ вступает в силу с 1 июля 2017 года.

Врио Министра

Д.В. Костенников

КОПИЯ ВЕРНА

Начальник

Общедокументного отдела

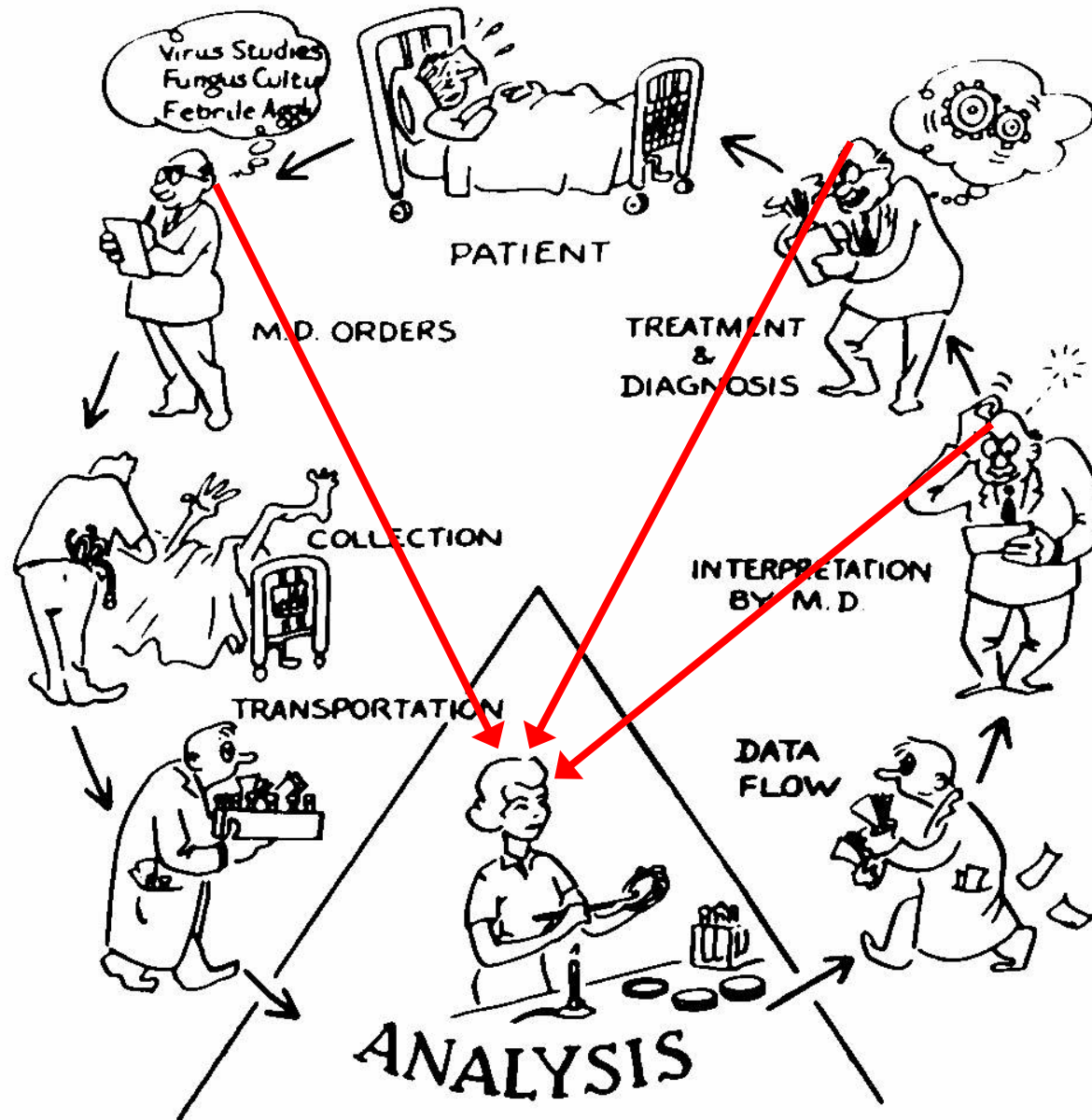
10 мая 20 17 г.

А.А. Шешукова

Выполнено определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) количественным нетрепонемным тестом: реакцией микропреципитации и/или тестом быстрых плазменных реагентов в крови



6.15. Водители и пешеходы должны выполнять требования сигналов и распоряжения регулировщика, даже если они противоречат сигналам светофора, требованиям дорожных знаков или разметки.





СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

