

Огляд лабораторних рекомендацій CDC щодо скринінгового обстеження на сифіліс

Я. Ф. Кутасевич¹, В. В. Кутова^{1,2}, О. М. Білоконь¹, І. М. Брнова², Т. В. Майстат²

¹ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

²Харківський національний медичний університет

Резюме.

Мета роботи. Ознайомлення дерматовенерологів, лікарів суміжних спеціальностей, спеціалістів лабораторної служби з новими рекомендаціями CDC щодо тестування на сифіліс які включають лабораторні тести, тести на місці надання медичної допомоги традиційної та зворотної послідовності, щоб допомогти спеціалістам лабораторної служби і клініцистам у скринінговій діагностиці сифілісу.

Результати. Цей огляд містить нові рекомендації CDC щодо тестів, які можуть бути використані для скринінгової діагностики сифілісу у різного контингенту пацієнтів, як в традиційній так і зворотній послідовності. Ці рекомендації є першими опублікованими CDC щодо лабораторних тестів на сифіліс, які традиційно базуються на серологічних алгоритмах для виявлення гуморальної імунної відповіді на *T. pallidum*. Їх можна розділити на нетрепонемні та трепонемні тести залежно від виявлення антитіл, які в цілому реагують на кардіоліпінові антигени, спільні як для господаря, так і для *T. pallidum*, або антитіл, специфічних до *T. pallidum* відповідно.

Висновки. Обидва типи тестів необхідно використовувати разом, щоб допомогти своєчасно провести скринінгову діагностику та відрізнити неліковану інфекцію від перенесеної інфекції, яку було успішно виліковано. Збільшення доступності тестів на місці надання медичної допомоги, які є чутливими та специфічними, допоможе сприяти розширенню програм скринінгу та скоротити час від результату тесту до лікування. Ці рекомендації призначені для використання персоналом в діагностичних клінічних лабораторіях, клініцистами які повинні вибрати один із багатьох доступних методів тестування, встановити стандартні робочі процедури та інтерпретувати результати тестів для лабораторних звітів.

Ключові слова: сифіліс, різні форми сифілісу, нетрепонемні та трепонемні тести, кардіоліпіновий антиген, антитіла до *T. pallidum*.

DOI: 10.33743/2308-1066-2025-2-7-12

Вступ

Treponema pallidum subsp. pallidum, яка переважно передається статевим шляхом, є одним із чотирьох патогенних видів роду *Treponema*, який входить до родини *Treponemataceae*. Інші три патогенні види трепонем викликають шкірні захворювання, які переважно передаються при прямому контакті шкіра до шкіри: фрамбезія – *T. pallidum subsp. pertenue*, пінта – *Treponema carateum*, бежелъ – *T. pallidum subsp. endemicum*, і зустрічаються в тропічних районах Африки, Азії та Латинської Америки [6, 13, 19].

T. pallidum спричиняє системну інфекцію та може привести до серйозних наслідків у багатьох системах органів людини, включаючи центральну нервову систему (ЦНС), серцево-судинну, очну та вушну системи. Вертикальна передача інфекції може спричинити вроджений сифіліс, який може призвести до спонтанних абортів, викиднів або мертвонароджень. Немовлята з вродженим сифілісом можуть мати клінічні ознаки інфекції при народженні або через кілька місяців або років після народження [6, 7, 21, 36].

Клінічні прояви у дорослих прогресують через різні стадії, починаючи з первинного сифілісу, який часто з'являється приблизно через 3 тижні після зараження, з інкубаційним періодом 10–90 днів. Первинний сифіліс характеризується поодинокими або множинними виразковими ураженнями (шанкрами), які часто є безболісними і тому можуть бути непоміченими, коли вони виникають у роті, піхві чи прямій кишці. Шанкри можуть зберігатися протягом 2–6 тижнів до спонтанного загоєння [6, 16, 20, 30, 33].

Вторинний сифіліс зазвичай починається через 2–24 тижні після загоєння більшості первинних уражень і зазвичай характеризується шкірно-слизовою висипкою на тулубі, долонях і підшвах; плями на слизовій оболонці в ротовій порожнині або широкі кондиломи на статевих органах або прямій кишці. Вторинними клінічними проявами також можуть бути лімфаденопатія, алопеція, іноді неврологічні та очні прояви. Ознаки та симптоми вторинного сифілісу зазвичай зникають приблизно через 3 місяці з діапазоном 1–12 місяців, але можуть періодично

рецидивувати протягом перших кількох років інфікування у $\leq 25\%$ осіб, які не отримували лікування [16, 20, 30, 33].

Інтервал між первинним і вторинним сифілісом, вторинним і пізнім сифілісом відомий як латентний період, коли відсутні симптоми або ознаки сифілісу. Інтервал від вторинного до пізнього сифілісу може тривати роками або десятиліттями до появи симптомів. У 2/3 пацієнтів хвороба може залишатися латентною протягом усього життя і ніколи не прогресувати. Латентний безсимптомний сифіліс поділяють на три категорії: ранні латентні інфекції, які, як вважають, були отримані протягом останнього року; пізні латентні інфекції, які тривають понад 2 роки; та латентний сифіліс невідомої тривалості, коли час зараження неможливо визначити на основі наявних клінічних, анамнестичних та скринінгових лабораторних даних [16, 20, 30, 33].

Клінічні ознаки пізнього сифілісу включають: серцево-судинний сифіліс з аневризмами або стенозом, що є результатом розмноження трепонемних спірохет у грудній аорті або коронарних артеріях; сифілітичні гуми з м'якими гранулематозними розростаннями, які можуть спричинити руйнування тканин у будь-якій системі органів, включаючи кістки та хрящі; і нейро-сифіліс з пізніми неврологічними проявами, включаючи спинну сухотку та загальний парез. Нейросифіліс може виникнути на будь-якій стадії сифілісу і може протікати безсимптомно або симптоматично [11, 16, 20, 30].

Лабораторні дослідження відіграють вирішальну роль у тестуванні біологічних зразків. Своєчасне отримання результатів дослідження, дозволяє клініцистам ефективно встановлювати клінічні діагнози та проводити лікування пацієнтів. Звіти медичних закладів про наявність таких хворих, дозволяють місцевим департаментам охорони здоров'я, громадському центру та МОЗ України проводити спостереження та відстежувати тенденції даного захворювання [6, 7, 36].

Мета роботи: ознайомлення дерматовенерологів, лікарів суміжних спеціальностей, спеціалістів лабораторної служби з новими рекомендаціями CDC щодо тестування на сифіліс, які включають лабораторні тести, тести на місці надання медичної допомоги традиційної та зворотньої послідовності, щоб допомогти спеціалістам лабораторної служби і клініцистам у скринінговій діагностиці сифілісу.

Результати досліджень

Принципи діагностики сифілісу

У Сполучених Штатах сифіліс, хвороба, яка підлягає національній реєстрації. Приблизно 176000 випадків, зареєстрованих CDC у 2021 році і приблизно 6 мільйонів нових випадків у всьому світі викликається *T. pallidum* [16, 17]. У Сполучених Штатах спостерігається епідемія сифілісу з постійним зростанням первинного та вторинного сифілісу з 5979 випадків, зареєстрованих у 2000 році, до 133945 випадків, зареєстрованих у 2024 році, тобто зростання на 21,40%. Епідемія характеризується розбіжностями в стані здоров'я, особливо серед груп сексуальних і гендерних меншинств, перетином з епідеміями ВІЛ і вживання психоактивних речовин, а також підвищенням захворюваності

та смертності, пов'язаної з вродженими інфекціями сифілісу [6, 7, 36].

Показаннями до лабораторної діагностики на сифіліс є: визначення індивідуальних, популяційних чи громадських факторів ризику контакту з *T. pallidum*; ознаки та симптоми, що вказують на сифіліс; відомий статевий контакт людини, яка має сифіліс або данні анамнезу про лікованого сифілісу в минулому. Вибір лабораторних тестів та інтерпретація результатів залежить від задач поставлених перед клініцистом: скринінг на сифіліс різного контингенту хворих; верифікація діагнозу для визначення різних форм сифілісу, історії попереднього та послідуєчого лікування; контролю завилікованістю пацієнта [6, 7, 35, 36].

Традиційний і зворотний алгоритми скринінгу на сифіліс

Традиційний алгоритм серологічного скринінгу сифілісу починається з визначення нетрепонемного кардіоліпінового антигену за методами: RPR (аглютинації) або VDRL (флокуляції) тестів, а будь-які реактивні зразки перевіряються на підтвердження за допомогою трепонемних тестів. Ця послідовність широко використовувалася протягом десятиліть, оскільки нетрепонемні кардіоліпінові тести були відносно недорогими, а трепонемні тести були ручними, трудомісткими, дорогими та використовувались обмеженою кількістю [3, 12, 28].

Трепонемні імунологічні дослідження, які спочатку були дозволені Управлінням з контролю за продуктами та ліками (FDA) США для скринінгу банків крові, тепер дозволені FDA для клінічного скринінгу пацієнтів на сифіліс зворотної послідовності за даними CDC. При отриманні зразка з позитивним результатом початкового скринінгу на сифіліс за допомогою трепонемного тесту в подальшому має супроводжуватися кількісним нетрепонемним (кардіоліпіновим) тестом. Коли використовується алгоритм зворотної послідовності, будь-які суперечливі результати повинні оцінюватися за допомогою другого трепонемного аналізу, який має інший формат і включає різні білкові структури *T. pallidum* [23, 28, 37].

Міркування щодо вибору тесту та алгоритму включають: вартість, робочу силу, обсяг запитів на тестування зразків, пропускну здатність, можливість лабораторії та час виконання. Крім того, клініцистам потрібні результати нетрепонемного тесту в поєднанні з результатами трепонемного тесту для своєчасного клінічного лікування та звітування державним і місцевим департаментам охорони здоров'я [5, 24, 25].

Лабораторія, яка обробляє первинний скринінг-тест, повинна гарантувати, що результати другого чи третього (за необхідності) тесту, особливо якщо вони виконуються в іншій лабораторії, пов'язані з результатом скринінг-тесту, коли звіт надсилається клініцисту, який замовляє. Якщо один результат тесту в алгоритмі затримується і його потрібно поєднати з початковим тестом, можуть виникнути помилки зіставлення, а клінічний висновок та звітність можуть бути відкладені [24, 25, 28]. Так, в Сполучених Штатах використовуються

як традиційний, так і зворотній алгоритми тестування на сифіліс та мають близько 99% збігу між двома підходами [3, 5, 8, 12, 24, 28].

Неспецифічні антитіла

Серологічні тести на сифіліс були розроблені на початку 20 століття і використовувалися медичним персоналом для діагностики сифілісу. Перший тест, відомий як тест Вассермана, був тестом зв'язування комплементу, який використовував екстракти печінки, спочатку з ембріонів, а згодом із тканини серця хворих на сифіліс [2]. Аналіз був додатково стандартизований для покращення відтворюваності лабораторіями після публікації методу виділення кардіоліпіну та лецитину (фосфорилхоліну) з яловичого серця та їх поєднання з холестерином як антигенами для цих тестів [25]. Подальші тести, пов'язані з іммобілізацією *T. pallidum*, аглютинацією або флокуляцією, базувалися на тому ж принципі виявлення сироватки, яка реагувала на *T. pallidum* (тест іммобілізації блідої трепонеми) або на антигени, виявлені в мембранах *T. pallidum* (кардіоліпін, фосфорилхолін і холестерин), що використовуються в швидкому плазмореагіновому тесті (RPR) та тесті Лабораторних досліджень венеричних захворювань (VDRL) [34].

У 1954 році Всесвітня організація охорони здоров'я скликала експертну комісію з трепонематозу та надала рекомендації щодо приготування антигену, стандартизації тестів і термінології [35]. Термінологія базувалася на розумінні тогочасних наукових відкриттів, як «нетрепонемні» та «трепонемні» тести і стала основою для опису концепції серологічного тестування на сифіліс, які все ще використовуються на сьогоднішній день [22].

Термін «неспецифічні антитіла» вперше був використаний у літературі в 1960 році та використовується до теперішнього часу в лабораторній діагностиці на сифіліс для характеристики антитіл, які не є специфічними до *T. pallidum*, але виявляються в нетрепонемних тестах [34]. Підвищення рівня антитіл до ліпоїдного антигену (кардіоліпіну, фосфатидилхоліну та холестерину) під час інфікування *T. pallidum*, ймовірно, є результатом комбінації антигенів як бактерій, так і хазяїна, а не лише пошкодження тканин хазяїна. Антитіла, які реагували на ліпоїдні антигени (тобто кардіоліпіну, фосфатидилхоліну та холестерину), були використані в тестах Вассермана та тестах аглютинації VDRL або флокуляції RPR, що є ознакою супутньої інфекції *T. pallidum* або іншого стану, пов'язаного з пошкодженням тканин господаря та їх вивільненням. Нетрепонемні тести (на кардіоліпіновий антиген) найбільше підходять для скринінгу або діагностики в поєднанні з історією хвороби та фізичним оглядом, коли титри антитіл важливі для визначення нещодавнього контакту з інфекцією, передбачуваного діагнозу в осіб із ознаками чи симптомами, що вказують на сифіліс, або для визначення відповіді на лікування [34].

Тести RPR і VDRL все ще є основними методами скринінгу, які використовуються в лабораторіях охорони здоров'я в Сполучених Штатах (10). Ручні нетрепонемні кардіоліпінові тести – це тести аглютинації та флокуляції, які виявляють комплекс

антиген-антитіло, що випадає з розчину у вигляді осаду. Для виявлення осаду, який утворюється після специфічного зв'язування антитіл із комбінацією кардіоліпіну, холестерину та фосфатидилхоліну, які використовуються як антигени в нетрепонемних кардіоліпінових тестах, розроблено мікроскопічні та макроскопічні процедури. Тести VDRL зчитуються під мікроскопом при 100-кратному збільшенні або під лупою [18]. Тест RPR використовує вугілля або чорний судан для виявлення флокулянту, і результати можна прочитати макроскопічно, оскільки решітка антиген-антитіло затримує частинки вугілля або судану [14, 15, 30].

Виявлення взаємодії антиген-антитіло в аналізах аглютинації або флокуляції залежить від утворення комплексів антиген-антитіло, які скупчують клітини в тестах аглютинації, або агрегатів дрібних частинок, відомих як флокули. Багато епітопів на антигені можуть бути зв'язані антитілом, специфічним для антигену. Антитіла до імуноглобуліну G (IgG) мають два сайти зв'язування, а антитіла до імуноглобуліну M (IgM) мають 10 сайтів зв'язування, які можуть зв'язувати до 10 ідентичних антигенів відповідно. У міру продовження цих взаємодій може розвинути гратчаста структура, яка стане достатньо великою, щоб викликати аглютинацію або флокуляцію. Рівень аглютинації або флокуляції змінюється в залежності від відносних концентрацій антигену і специфічних антитіл. Аналіз аглютинації та флокуляції стандартизує концентрації антигену для максимального утворення решітки в реактивному тесті. Надлишок антитіл у сироватці або антигенів в аналізі може перешкоджати розвитку решітки, якщо кожна молекула антитіла зв'язується з одним (замість двох) епітопом антигену. У цьому випадку перехресне зшивання не відбувається, і решітка не утворюється, що може статися особливо у нерозведеному зразку сироватки. Цей хибно-негативний феномен називають ефектом «прозони» або «гачка», оскільки він виникає перед зоною еквівалентності, де концентрація антитіл і антигенів достатня для аглютинації або флокуляції. Прозони можна уникнути, якщо зразок сироватки розвести перед тестуванням. Повідомлялося про хибнонегативні результати, пов'язані з «прозоною», для нетрепонемних кардіоліпінових, але не для трепонемних тестів на основі аглютинації [17, 18].

Результати будь-якого нетрепонемного кардіоліпінового тесту слід повідомляти як титр кінцевої точки, а не з меншими або, що перевищують значення, щоб забезпечити оптимальну клінічну інтерпретацію результатів [27].

Незалежно від того, автоматизовано чи ручно проведено дослідження, продуктивність залежить від багатьох факторів, включаючи тип і якість зразка, стадію сифілісу, наявність аутоімунних або інших захворювань, а також наявність інфекцій або коінфекцій з організмами, відмінними від *T. pallidum*. Нетрепонемні тести на кардіоліпіновий антиген можуть бути менш чутливими, ніж трепонемні тести на початковій стадії первинного сифілісу, і мають тенденцію до зниження з часом, незалежно від лікування. Перед тестуванням слід ретельно розглянути тип тесту та зразка, оскільки сироватка та плазма не завжди можуть бути взаємозамінними, а деякі

нетрепонеми тести вимагають термічної обробки зразків [1, 4, 6].

Суб'єктивний характер інтерпретації результатів ручних тестів, а також варіативність між лабораторіями та техніками виконання створюють проблеми для клініцистів, які порівнюють титри зі стадією сифілісу з метою лікування, особливо при оцінці можливого повторного зараження або моніторингу результатів лікування. Одне застереження щодо нетрепонемих тестів полягає в тому, що реактивний результат може бути хибнопозитивним через нещодавній захворювання (наприклад, інфекції, вакцинації чи вживання ін'єкційних наркотиків, або основні аутоімунні чи інші хронічні захворювання). Тим не менш, якщо вони виконуються досвідченим лаборантом і використовуються в поєднанні з трепонеми тестами, клінічною історією, фізикальним оглядом та історією контактів, нетрепонеми тести є високонадійним методом тестування для скринінгу та визначення титру кінцевої точки для наступних серологічних досліджень та моніторингу після лікування. Кінцеві титри (найбільше розведення, що дає реактивний результат) слід визначати та чітко повідомляти під час тестування сироватки за допомогою нетрепонемих (ліпоїдних антигенів) аналізів, які виявляють антитіла до ліпоїдних антигенів (тобто RPR та VDRL). Звіти не повинні містити математичні символи, такі як знаки $>$ або $<$ [29, 31].

Титри нетрепонемих антитіл зазвичай знижуються щонайменше в чотири рази протягом 12 місяців після лікування сифілісу, особливо серед осіб, які отримували лікування на ранніх стадіях інфекції, і можуть стати неактивними з часом, особливо серед пацієнтів, які отримували лікування до вторинної стадії сифілісу [27, 29]. Однак у деяких людей зниження титрів нетрепонемих антитіл менш ніж у чотири рази не відбувається, незважаючи на рекомендоване лікування. Крім того, титри можуть не повертатися до неактивного результату після лікування і залишатися постійно реактивними, що часто називають «сероактивним станом». Цей стан найчастіше зустрічається в осіб, які отримували лікування протягом ≥ 1 року після зараження сифілісом, або в осіб із кількома епізодами сифілісу. Титри зазвичай становлять $\leq 1:8$, але також спостерігаються вищі титри [27, 29]. Додаткові рекомендації щодо клінічної інтерпретації результатів нетрепонемих титрів доступні в Рекомендаціях CDC з лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, 2021 р. [10, 32].

Трепонеми антитіла

Термін «трепонеми тест» був введений у 1960 році разом з нетрепонеми тестами [4]. Трепонеми тест залишається точним описом тесту, який виявляє реакцію антитіл на антигени, специфічні для *T. pallidum*.

Трепонеми тести націлені на специфічні антигени *T. pallidum*, інтактні або оброблені ультразвуком *T. pallidum* або визначені рекомбінантні білки. Ці тести традиційно використовувалися для підтвердження того, що реактивний нетрепонеми кардіоліпіновий тест є результатом сифілітичної інфекції [8, 10, 37].

При діагностиці сифілісу використовують зазвичай імунологічні методи, які дозволяють виявляти специфічні антитіла до збудника на всіх стадіях захворювання. Серед даних методів в лабораторній практиці частіше застосовують імуноферментні тест-системи, оскільки рекомбінантні аналоги найбільш імуногенних ліпопротеїнів *T. pallidum*, що використовуються в них, дозволяють не тільки досягти високої чутливості, але й уникнути хибнопозитивних результатів, пов'язаних з кардіоліпіновим антигеном, на основі якого виготовляються інші нетрепонеми тести. Кілька капілярних імунологічних аналізів цільної крові, для яких зразок збирають шляхом проколу шкіри, були розроблені як «швидкі» тести та можуть запропонувати діагностичну корисність у клінічних, громадських або доклінічних умовах [6, 10].

Трепонеми тести клінічно використовуються для підтвердження результатів реактивних нетрепонемих кардіоліпінових тестів і оцінки пацієнтів із ознаками сифілісу на ранній стадії первинної інфекції, коли ці тести можуть ще не бути реактивними або бути відсутніми з часом. Трепонеми тести також можна автоматизувати для високопродуктивного скринінгу в банках крові та у великих лабораторіях для рутинного скринінгу з використанням алгоритму зворотної послідовності. Антитіла, виявлені в трепонемих тестах, як правило, зберігаються протягом усього життя, незважаючи на лікування і не можуть бути використані для розрізнення поточної інфекції від раніше вилікованої інфекції. Серореверсія трепонемих тестів також може виникнути у пацієнтів із прогресуючою ВІЛ-інфекцією та СНІДом після лікування [1, 6, 33, 37].

Трепонеми тести, на відміну від нетрепонемих кардіоліпінових тестів, не можна використовувати для моніторингу відповіді на терапію, оскільки вони залишаються реактивними необмежений час.

Висновки

Для скринінгової діагностики сифілісу необхідні результати обох типів серологічних досліджень, які вимірюють антитіла як до нетрепонемих кардіоліпінових, так і до трепонемих антигенів, пов'язаних із сифілітичною інфекцією. Покладаючись лише на один реактивний результат серологічного тесту, можна неправильно класифікувати статус пацієнта на сифіліс.

Прийнятними є як традиційний алгоритм скринінгу на сифіліс (початковий скринінг із застосуванням нетрепонемих кардіоліпінових тестів VDRL RPR), так і зворотній алгоритм скринінгу на сифіліс (початковий скринінг із застосуванням трепонемих імунних тестів ІФА, РПГА, ІХ, ІХЛ, ІБ).

Переважаючий алгоритм має ґрунтуватися на ресурсах лабораторії, включно з персоналом, приміщенням і витратами, об'ємом тестування та кількістю пацієнтів, що обстежуються. Економічна ефективність двох алгоритмів може відрізнятися залежно від умов лабораторії і потребує розгляду для окремих лабораторій.

Список літератури

1. A prospective study of the influence of HIV status on the seroreversion of serological tests for syphilis / M. Janier, C. Chastang, E. Spindler, et al. *Dermatology*. 1999. Vol. 198. P. 362–9. <https://doi.org/10.1159/000018149>
2. Bialynicki-Birula R. The 100th anniversary of Wassermann-Neisser-Bruck reaction. *Clin Dermatol*. 2008. N26. P. 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.09.020>
3. Binnicker M.J., Jespersen D.J., Rollins L.O. Direct comparison of the traditional and reverse syphilis screening algorithms in a population with a low prevalence of syphilis. *J Clin Microbiol*. 2012. N50. P. 148–50. <https://doi.org/10.1128/JCM.05636-11>
4. Brown W.J., Price E.V., Simpson W.G. The Reiter protein antigen test compared with the TPI and other treponemal and nontreponemal antigen techniques in the diagnosis of syphilis. *J Invest Dermatol*. 1960. N4. P. 223–7. <https://doi.org/10.1038/jid.1960.34>
5. CDC. Discordant results from reverse sequence syphilis screening – five laboratories, United States, 2006–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011. N60. P. 133–7.
6. CDC Laboratory Recommendations for Syphilis Testing, United States, 2024 / J.R. Papp, I.U. Park, Y. Fakile et al. *MMWR Recomm Rep*. 2024. Vol. 73, No RR – 1. P. 1–32. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.r7301a1>
7. CDC. Sexually transmitted disease surveillance 2022 [Internet]. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2023. <https://www.cdc.gov/std/statistics/2021/default.htm>
8. Cost effectiveness of enzyme immunoassay and immunoblot testing for the diagnosis of syphilis / A. Chuck, A. Ohinmaa, P. Tilley, A. Singh, P. Jacobs. *Int J STD AIDS*. 2008. N19. P. 393–9. PMID:18595877 <https://doi.org/10.1258/ijisa.2007.007272>
9. Clinical manifestations and cerebrospinal fluid status in ocular syphilis in HIV-negative patients / T. Dai, X. Wu, S. Zhou, Q. Wang, D. Li. *BMC Infect Dis*. 2016. N16. P. 245. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1586-z>
10. Davis A., Gaynor A. Testing for sexually transmitted diseases in US public health laboratories, 2016. *Sex Transm Dis*. 2020. Vol. 47. P. 122–7. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001101>
11. Diagnostic tools for neurosyphilis: a systematic review / G.P. Boog, J.V.Z. Lopes, J.V. Mahler, et al. *BMC Infect Dis*. 2021. Vol. 21. P. 568. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06264-8>
12. Economic assessment of reverse algorithm syphilis screening in a high prevalence population / S.A. Buono, R. Basurto-Davila, H.A. Godwin, N.M. Green. *Sex Transm Dis*. 2018. Vol. 45. P. 834–41. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000875>
13. Epidemiology of yaws: an update / W.M. Kazadi, K.B. Asiedu, N. Agana, O. Mitja. *Clin Epidemiol*. 2014. N6. P. 119–28. PMID:24729728
14. Food and Drug Administration. ASI Automated RPR test for syphilis for use on the ASI Evolution. Substantially equivalent 510(k) device information. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2020. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/substantially-equivalent-510k-device-information/bk200488-asi-automated-rpr-test-syphilis-use-asi-evolution>
15. Food and Drug Administration. 501(k) premarket notification. Gold Standard Diagnostics AIX 1000 Rapid Plasma Reagin (RPR) automated test system [Internet]. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2015. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K150358>
16. Gurney C.E., Danbolt N. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis: an epidemiologic investigation based on a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. *Med Clin North Am*. 1964. Vol. 48. P. 613–23. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)33445-9](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)33445-9)
17. Incidence and risk factors for the prozone phenomenon in serologic testing for syphilis in a large cohort / L.L. Liu, L.R. Lin, M.L. Tong, et al. *Clin Infect Dis*. 2014. Vol. 59. P. 384–9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu325>
18. Larsen S.A., Steiner B.M., Rudolph A.H. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 1995. N8. P. 1–21. <https://doi.org/10.1128/CMR.8.1.1>
19. Marks M., Solomon A.W., Mabey D.C. Endemic treponemal diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014. Vol. 108. P. 601–7. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tru128>
20. Merritt H., Adams R., Solomon H. Neurosyphilis. New York, NY: Oxford University Press; 1940.
21. O'Byrne P., MacPherson P. Syphilis. *BMJ*. 2019. Vol. 365. P. 14159. <https://doi.org/10.1136/bmj.14159>
22. Olansky S., Price I.N. The modern diagnosis of syphilis. *Bull World Health Organ*. 1956. N14. P. 249–62.
23. Ortiz D.A., Shukla M.R., Loeffelholz M.J. The traditional or reverse algorithm for diagnosis of syphilis: pros and cons. *Clin Infect Dis*. 2020. Vol. 71(Suppl 1). P. 43–51. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa307>
24. Owusu-Edusei K. Jr., Koski K.A., Ballard R.C. The tale of two serologic tests to screen for syphilis – treponemal and nontreponemal: does the order matter? *Sex Transm Dis*. 2011. Vol. 38. P. 448–56. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3182036a0f>
25. Owusu-Edusei K. Jr., Peterman T.A., Ballard R.C. Serologic testing for syphilis in the United States: a cost-effectiveness analysis of two screening algorithms. *Sex Transm Dis*. 2011. Vol. 38. P. 1–7. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181ec51f1>
26. Pangborn M.C. A new serologically active phospholipid from beef heart. *Exp Biol Med (Maywood)*. 1941. Vol. 48. P. 484–6. <https://doi.org/10.3181/00379727-48-13365P>
27. Predictors of serological cure and Serofast State after treatment in HIV-negative persons with early syphilis / A.C. Peña, M. Wolff, D.H. Martin, et al. *Clin Infect Dis*. 2011. Vol. 53. P. 1092–9. PMID:21998287
28. Prevalence of traditional and reverse-algorithm syphilis screening in laboratory practice: a survey of participants in the College of American Pathologists syphilis serology proficiency testing program / D.D. Rhoads, J.R. Genzen, C.P. Bashleben, J.D. Faix, M.Q. Ansari. *Arch Pathol Lab Med*. 2017. Vol. 141. P. 93–7. <https://doi.org/10.5858/2016-0110-CP>
29. Rate of decline in nontreponemal antibody titers and seroreversion after treatment of early syphilis / A.C. Peña, M. Wolff, F. Behets, et al. *Sex Transm Dis*. 2017. Vol. 44. P. 6–10. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000541>
30. Rosahn P. Autopsy studies in syphilis. *J Vener Dis Inf*. 1947. Vol. 649. P. 1–67.
31. Sanfilippo A.M., Freeman K., Schmitz J.L. Comparison of manual and fully automated AIX1000 rapid plasma reagin assays for laboratory diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol*. 2018. Vol. 56. P. e00214–8. <https://doi.org/10.1128/JCM.00214-18>
32. Serologic response to treatment of infectious syphilis / B. Romanowski, R. Sutherland, G.H. Fick, D. Mooney, E.J. Love. *Ann Intern Med*. 1991. Vol. 114. P. 1005–9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-114-12-1005>
33. Stokes J., Beerman H., Ingraham N. Modern Clinical Syphilology. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co.; 1945.
34. Tuddenham S., Katz S.S., Ghanem K.G. Syphilis laboratory guidelines: performance characteristics of nontreponemal antibody tests. *Clin Infect Dis*. 2020. Vol. 71 (Suppl 1). P. 21–42. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa306>
35. World Health Organization. Expert committee on venereal infections and treponematoses, subcommittee on serology and laboratory aspects: third report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1954. <https://iris.who.int/handle/10665/37603>
36. World Health Organization. Report on global sexually transmitted infection surveillance. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565691>
37. Xia C.S., Yue Z.H., Wang H. Evaluation of three automated *Treponema pallidum* antibody assays for syphilis screening. *J Infect Chemother*. 2018. N4. P. 887–91. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.07.017>

References

1. Janier M. Chastang C. Spindler E. et al A prospective study of the influence of HIV status on the seroreversion of serological tests for syphilis. *Dermatology*. 1999;198:362–9. <https://doi.org/10.1159/000018149>
2. Bialynicki-Birula R. The 100th anniversary of Wassermann-Neisser-Bruck reaction. *Clin Dermatol*. 2008;26:79–88. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.09.020>
3. Binnicker M.J., Jespersen D.J., Rollins L.O. Direct comparison of the traditional and reverse syphilis screening algorithms in a population with a low prevalence of syphilis. *J Clin Microbiol*. 2012;50:148–50. <https://doi.org/10.1128/JCM.05636-11>
4. Brown W.J., Price E.V., Simpson W.G. The Reiter protein antigen test compared with the TPI and other treponemal and nontreponemal antigen techniques in the diagnosis of syphilis. *J Invest Dermatol*. 1960;34:223–7. <https://doi.org/10.1038/jid.1960.34>
5. CDC. Discordant results from reverse sequence syphilis screening – five laboratories, United States, 2006–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:133–7.
6. CDC Laboratory Recommendations for Syphilis Testing, United States, 2024. / J.R. Papp, I.U. Park, Y. Fakile et al. *MMWR Recomm Rep*. 2024; 73(RR – 1): 1–32. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.r7301a1>
7. CDC. Sexually transmitted disease surveillance 2022 [Internet]. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2023. <https://www.cdc.gov/std/statistics/2021/default.htm>
8. Chuck A., Ohinmaa A., Tilley P., Singh A., Jacobs P. Cost effectiveness of enzyme immunoassay and immunoblot testing for the diagnosis of syphilis. *Int J STD AIDS*. 2008;19:393–9. <https://doi.org/10.1258/ijisa.2007.007272>
9. Dai T., Wu X., Zhou S., Wang Q., Li D. Clinical manifestations and cerebrospinal fluid status in ocular syphilis in HIV-negative patients. *BMC Infect Dis*. 2016;16:245. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1586-z>
10. Davis A., Gaynor A. Testing for sexually transmitted diseases in US public health laboratories, 2016. *Sex Transm Dis*. 2020;47:122–7. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001101>
11. Boog G.H.P., Lopes J.V.Z., Mahler J.V., et al. Diagnostic tools for neurosyphilis: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2021;21:568. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06264-8>
12. Buono S.A., Basurto-Davila R., Godwin H.A., Green N.M. Economic assessment of reverse algorithm syphilis screening in a high prevalence population. *Sex Transm Dis*. 2018;45:834–41. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000875>
13. Kazadi W.M., Asiedu K.B., Agana N., Mitja O. Epidemiology of yaws: an update. *Clin Epidemiol*. 2014;6:119–28. PMID:24729728
14. Food and Drug Administration. ASI Automated RPR test for syphilis for use on the ASI Evolution. Substantially equivalent 510(k) device information. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2020. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/substantially-equivalent-510k-device-information/bk200488-asi-automated-rpr-test-syphilis-use-asi-evolution>
15. Food and Drug Administration. 501(k) premarket notification. Gold Standard Diagnostics AIX 1000 Rapid Plasma Reagin (RPR) automated test system [Internet]. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2015. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K150358>
16. Gurney C.E., Danbolt N. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis: an epidemiologic investigation based on a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. *Med Clin North Am*. 1964;48:613–23. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)33445-9](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)33445-9)
17. Liu L.L., Lin L.R., Tong M.L., et al. Incidence and risk factors for the prozone phenomenon in serologic testing for syphilis in a large cohort. *Clin Infect Dis*. 2014;59:384–9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu325>
18. Larsen S.A., Steiner B.M., Rudolph A.H. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8:1–21. <https://doi.org/10.1128/CMR.8.1.1>
19. Marks M., Solomon A.W., Mabey D.C. Endemic treponemal diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014;108:601–7. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tru128>
20. Merritt H., Adams R., Solomon H. Neurosyphilis. New York, NY: Oxford University Press; 1940.
21. O'Byrne P., MacPherson P. Syphilis. *BMJ*. 2019;365: 14159. <https://doi.org/10.1136/bmj.14159>
22. Olansky S., Price I.N. The modern diagnosis of syphilis. *Bull World Health Organ*. 1956;14:249–62.
23. Ortiz D.A., Shukla M.R., Loeffelholz M.J. The traditional or reverse algorithm for diagnosis of syphilis: pros and cons. *Clin Infect Dis*. 2020;71(Suppl 1): S43–51. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa307>
24. Owusu-Edusei K. Jr., Koski K.A., Ballard R.C. The tale of two serologic tests to screen for syphilis – treponemal and nontreponemal: does the order matter? *Sex Transm Dis*. 2011;38:448–56. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3182036a0f>
25. Owusu-Edusei K. Jr., Peterman T.A., Ballard R.C. Serologic testing for syphilis in the United States: a cost-effectiveness analysis of two screening algorithms. *Sex Transm Dis*. 2011;38:1–7. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181ec51f1>
26. Pangborn M.C. A new serologically active phospholipid from beef heart. *Exp Biol Med (Maywood)*. 1941;48:484–6. <https://doi.org/10.3181/00379727-48-13365P>
27. Peña A.C., Wolff M., Martin D.H., et al. Predictors of serological cure and Serofast State after treatment in HIV-negative persons with early syphilis. *Clin Infect Dis*. 2011;53:1092–9. PMID:21998287
28. Rhoads D.D., Genzen J.R., Bashleben C.P., Faix J.D., Ansari M.Q. Prevalence of traditional and reverse-algorithm syphilis screening in laboratory practice: a survey of participants in the College of American Pathologists syphilis serology proficiency testing program. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141:93–7. <https://doi.org/10.5858/2016-0110-CP>
29. Peña A.C., Wolff M., Behets F., et al. Rate of decline in nontreponemal antibody titers and seroreversion after treatment of early syphilis. *Sex Transm Dis*. 2017;44:6–10. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000541>
30. Rosahn P. Autopsy studies in syphilis. *J Vener Dis Inf*. 1947;649:1–67.
31. Sanfilippo A.M., Freeman K., Schmitz J.L. Comparison of manual and fully automated AIX1000 rapid plasma reagin assays for laboratory diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol*. 2018;56:e00214–8. <https://doi.org/10.1128/JCM.00214-18>
32. Romanowski B., Sutherland R., Fick G.H., Mooney D., Love E.J. Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med*. 1991;114:1005–9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-114-12-1005>
33. Stokes J., Beerman H., Ingraham N. Modern Clinical Syphilology. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co.; 1945.
34. Tuddenham S., Katz S.S., Ghanem K.G. Syphilis laboratory guidelines: performance characteristics of nontreponemal antibody tests. *Clin Infect Dis*. 2020;71(Suppl 1): S21–42. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa306>
35. World Health Organization. Expert committee on venereal infections and treponematoses, subcommittee on serology and laboratory aspects: third report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1954. <https://iris.who.int/handle/10665/37603>
36. World Health Organization. Report on global sexually transmitted infection surveillance. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565691>
37. Xia C.S., Yue Z.H., Wang H. Evaluation of three automated *Treponema pallidum* antibody assays for syphilis screening. *J Infect Chemother*. 2018;24:88–91. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.07.017>

REVIEW OF CDC LABORATORY RECOMMENDATIONS FOR SCREENING FOR SYPHILIS

Kutasevych Ya. F.¹, Kutova V. V.^{1,2}, Bilokon O. M.¹, Bronova I. M.², Maystat T. V.²¹SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»²Kharkiv National Medical University**Abstract.**

Objective. To familiarize dermatovenereologists, allied health professionals, and laboratory specialists with the new CDC recommendations for syphilis testing that include laboratory tests, point-of-care tests in both traditional and reverse sequences, to assist laboratory specialists and clinicians in screening for syphilis.

Results. This review provides new CDC recommendations for tests that can be used to screen for syphilis in a diverse patient population, both in traditional and reverse sequences. These recommendations are the first published by CDC for laboratory tests for syphilis, which have traditionally been based on serological algorithms for detecting humoral immune responses to *T. pallidum*. They can be divided into nontreponemal and treponemal tests depending on whether they detect antibodies that generally react to cardiolipin antigens common to both the host and *T. pallidum*, or antibodies specific to *T. pallidum*, respectively.

Conclusions. Both types of tests should be used together to help provide timely screening diagnostics and distinguish untreated infection from past infection that has been successfully treated. Increasing the availability of point-of-care tests that are sensitive and specific will help to expand screening programs and reduce the time from test result to treatment. These recommendations are intended for use by personnel in diagnostic clinical laboratories, clinicians who must select from the many available testing methods, establish standard operating procedures, and interpret test results for laboratory reporting.

Keywords: syphilis, different forms of syphilis, non-treponemal and treponemal tests, cardiolipin antigen, antibodies to *T. pallidum*.

Відомості про авторів:

Кутасевич Яніна Францівна – доктор мед. наук, професор, в.о.директора ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8706-1487>

Кутова Валентина Василівна – канд. мед. наук, с.н.с., завідувачка лабораторії серології з функціями референс лабораторії з зовнішнього контролю якості лабораторних досліджень на сифіліс ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків; доцент кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології Харківського національного медичного університету, м. Харків

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8043-5324>

Білоконь Ольга Миколаївна – м.н.с лабораторії серології з функціями референс лабораторії з зовнішнього контролю якості лабораторних досліджень на сифіліс ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків;

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3281-8969>

Бронова Ірина Михайлівна – канд.мед.наук, доцент кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології Харківського національного медичного університету, м. Харків,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7008-0195>

Майстат Тетяна Володимирівна – канд.мед.наук, професор кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології Харківського національного медичного університету, м. Харків

ORCID ID: <https://orcid.org/0003-0009-3825-1243>