

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист Департамента
здравоохранения города Москвы
по дерматовенерологии и
косметологии



Н.Н. Потекаев

«21» ноября 2019 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 17



«30» ДЕКАБРЯ 2019 г.

**ТЕХНОЛОГИЯ ПРИМЕНЕНИЯ МНОГОМЕРНОГО
ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА В
ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОСИФИЛИСА**

Методические рекомендации № 98

Москва 2019

УДК 616.972-543.06

ББК 5.53/57.55.81

Организация-разработчик:

ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ г. Москвы МНПЦДК ДЗМ)

Авторы-составители:

Потекаев Н.Н. – директор ГБУЗ г. Москвы МНПЦДК ДЗМ, доктор медицинских наук, профессор

Жукова О.В. – главный врач ГБУЗ г. Москвы МНПЦДК ДЗМ, доктор медицинских наук, профессор

Фриго Н.В. – заместитель директора по научной работе ГБУЗ г. Москвы МНПЦДК ДЗМ, доктор медицинских наук

Негашева Е.С. – младший научный сотрудник отдела научно-прикладных методов исследования ГБУЗ г. Москвы МНПЦДК ДЗМ, кандидат медицинских наук

Дмитриев Г.А. – главный научный сотрудник отдела научно-прикладных методов исследования ГБУЗ г. Москвы МНПЦДК ДЗМ, доктор биологических наук, профессор

Китаева Н.В. – ведущий научный сотрудник отдела научно-прикладных методов исследования ГБУЗ г. Москвы МНПЦДК ДЗМ, кандидат медицинских наук

Доля О.В. – главный научный сотрудник отдела научно-прикладных методов исследования ГБУЗ г. Москвы МНПЦДК ДЗМ, доктор медицинских наук

Рецензенты:

Хамаганова И.В. – профессор кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Круглова Л.С. – проректор по учебной работе, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Предназначение: В методических рекомендациях рассматриваются современные подходы к диагностике нейросифилиса с использованием многомерного дискриминантного анализа у пациентов с подозрением на нейросифилис. Использование такого подхода способствует своевременному выявлению нейросифилиса, позволяет существенно повысить качество жизни пациентов и снизить летальность при данной патологии.

Методические рекомендации предназначены для врачей дерматовенерологов, психиатров, неврологов, врачей специализированных отделений профильных больниц, госпиталей (неврологических, психоневрологических).

Методические рекомендации «Технология применения многомерного дискриминантного анализа в диагностике нейросифилиса» разработаны в рамках темы НИР «Разработка и внедрение в практику московского здравоохранения современных методов профилактики, диагностики, лечения инфекций, передаваемых половым путем».

Данный документ является интеллектуальной собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

ISBN

©Коллектив авторов, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| Нормативные ссылки | 4 |
| Определения | 5 |
| Обозначения и сокращения | 6 |
| ВВЕДЕНИЕ | 7 |
| ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ | 9 |
| 1. Современные методы диагностики нейросифилиса | 9 |
| 2. Разработка технологии применения многомерного дискриминантного анализа у пациентов с подозрением на нейросифилис | 12 |
| 3. Технология применения многомерного дискриминантного анализа для верификации нейросифилиса | 16 |
| 4. Применение многомерного дискриминантного анализа в практике (клинические примеры) | 17 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 20 |
| Список использованных источников | 21 |

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 924н)
- ГОСТ 2.105-95 Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам
- ГОСТ 7.9-95 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования
- ГОСТ 7.0-99 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Информационно-библиотечная деятельность, библиография. Термины и определения
- ГОСТ 7.32-2001 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления
- ГОСТ ИСО 8601-2001 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление дат и времени. Общие требования
- ГОСТ 7.1-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления
- ГОСТ 7.60-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Основные виды. Термины и определения
- ГОСТ Р 7.0.1-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Знак охраны авторского права. Общие требования и правила оформления
- ГОСТ Р 7.0.4-2006 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Выходные сведения. Общие требования и правила оформления
- ГОСТ Р 7.0.49-2007 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Государственный рубрикатор научно-технической информации. Структура, правила использования и ведения
- ГОСТ Р 7.0.53-2007 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Международный стандартный книжный номер. Использование и издательское оформление
- ГОСТ Р 7.0.5-2008 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления
- ГОСТ Р 7.0.12-2011 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на русском языке. Общие требования и правила

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящем документе применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Серорезистентность – стойкое сохранение позитивности нетрепонемных серологических тестов на сифилис без тенденции к снижению титров антител в течение 12 месяцев после окончания специфической терапии по поводу ранних форм сифилиса.

Белок – показатель концентрации общего белка в ликворе (цереброспинальной жидкости). Используется в качестве неспецифического показателя воспалительно-деструктивных процессов при диагностике как нейросифилиса, так и других инфекционно-воспалительных, онкологических, аутоиммунных и других заболеваний центральной нервной системы.

Цитоз – показатель, обозначающий количественный и качественный состав форменных клеточных элементов в цереброспинальной жидкости.

Сывороточно-ликворное соотношение – индекс, определяющий соотношение антител к *T. pallidum* в сыворотке крови и ликворе, показатель интратекальной продукции антител.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- АНС** – асимптомный нейросифилис
ДФ – дискриминантная функция
ИФА – иммуноферментный анализ
МДА – многомерный (множественный) дискриминантный анализ
НС – нейросифилис
НСС – нейросифилис с симптомами
НТТ – нетрепонемные тесты
РМП – реакция микропреципитации
РПР/RPR (Rapid Plasma Reagin) – тест быстрых плазменных реагинов
РПГА – реакция пассивной гемагглютинации
РИФц – реакция иммунофлюоресценции с цельным ликвором
РИФ-абс – реакция иммунофлюоресценции с абсорбцией
РИБТ – реакция иммобилизации бледных трепонем
СМЖ – спинномозговая жидкость
ТТ – трепонемные тесты
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
ELISA (The enzymelinked immunosorbent assay) – иммуноферментный анализ
ИТРА-индекс (Intrathecal Treponema pallidum assay index) – сывороточно-ликворное соотношение
RIT (Rabbit Infectivity Test) – тест инфицирования кроликов
T. pallidum (Treponema pallidum) – бледная трепонема, возбудитель сифилиса
FTA (Fluorescent treponemal antibody) – реакция иммунофлюоресценции
ТРНА (Treponema pallidum haemagglutination assay) – реакция пассивной гемагглютинации для выявления антител к *T. pallidum*
ТПИ (Treponema pallidum immunobilization) – реакция иммобилизации бледных трепонем
Тр15 (Treponema pallidum 15 kDa antigen) – антиген бледной трепонемы с молекулярной массой 15 килодальтон (кДа)
Тр17 (Treponema pallidum 17 kDa antigen) – антиген бледной трепонемы с молекулярной массой 17 килодальтон (кДа)
Тр 47 (Treponema pallidum 47 kDa antigen) – антиген бледной трепонемы с молекулярной массой 47 килодальтон (кДа)
ТмрА (Treponemal membrane Protein A) – периплазматический белок с молекулярной массой 44.5 килодальтон (кДа)
VDRL – Venereal Disease Research Laboratory – нетрепонемный тест для диагностики сифилиса и нейросифилиса

ВВЕДЕНИЕ

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

В последние десятилетия проблема НС приобрела значительную актуальность в связи с ростом заболеваемости НС, как в Российской Федерации, так и в городе Москве.

В России с 2013 по 2015 годы отмечен рост заболеваемости поздними формами сифилиса на 52,1%, в том числе нейросифилисом [9].

Число случаев НС в г. Москве с 2009 по 2014 год возросло почти в 10 раз, что связано как с истинным ростом заболеваемости как следствие эпидемии 90-х годов, так и с положительным эффектом проводимых лечебно-организационных мероприятий по выявлению НС. В течение 2015 – 2017 годов число зарегистрированных случаев НС в Москве несколько снизилось, но, тем не менее, продолжает оставаться достаточно высоким [22, Неопубликованные статистические данные Московского научно-практического Центра дерматовенерологии и косметологии за 2010 – 2017 годы].

В статье Колоколова О.В. и соавт. «Нейросифилис вернулся» [7] отмечено, что в 1997 О.К. Лосева и соавторы в журнале «Врач» опубликовали статью под названием «Нейросифилис возвращается...» [12], однако сегодня приходится признать, что нейросифилис уже «вернулся». По прогнозам авторов статьи, наблюдаемый в последние годы рост заболеваемости НС может привести к тому, что общая заболеваемость НС к 2020 году может превысить 25 случаев на 100 000 населения, а заболеваемость манифестным НС к 2020 г. может превысить 2,5 случая на 100 000 населения.

Частота возникновения нейросифилиса по данным литературы составляет: при первичном сифилисе 10-20%, при вторичном – 30-70%, при скрытом -10-30% [36, 38]. НС часто развивается у лиц со скрытыми, поздними формами сифилиса, а также у лиц с серорезистентностью [18].

Распознавание НС по клиническим признакам в настоящее время признается достаточно проблематичным в связи с тем, что заболевание часто протекает бессимптомно, что затрудняет диагностику и объясняется прежде всего лекарственным патоморфозом [6, 24, 25, 28].

Окончательное подтверждение диагноза нейросифилиса возможно только после исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), или ликвора [5, 27]. Однако применяемые при этом регламентированные методологии определения содержания белка и клеточного состава ЦСЖ с подсчетом количества клеток (цитоза) не являются специфичными для сифилиса и нередко дают отрицательный результат при наличии НС [4].

Все реакции, как нетрепонемные, так и трепонемные, предполагают иммунологическое исследование ЦСЖ путем определения антител, образующихся при нейросифилисе. Однако нетрепонемные тесты, применяемые для диагностики НС, не являются абсолютно специфичными. Трепонемные тесты высоко чувствительны и специфичны при постановке с сывороткой крови больных сифилисом. Однако при исследовании ЦСЖ они в целом ряде случаев могут дать ложноотрицательный результат, что затрудняет интерпретацию результатов и установление диагноза НС [4].

Одним из возможных подходов к диагностике НС и дифференциальной диагностике различных форм НС может являться математический подход, осуществляемый, в частности, с 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 каждой группе пациентов соответствует своя ДФ. Получаемое значение ДФ позволяет отнести пациента к той или иной группе с соответствующей ей нозологией. Для выявления и верификации нейросифилиса данная методология ранее не использовалась.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОСИФИЛИСА

К настоящему времени известен ряд методов диагностики нейросифилиса, применяемых для уточнения диагноза при сифилитическом поражении нервной системы путем исследования ЦСЖ, в которых выявляются антитела к бледной трепонеме. Это методы определения белка и клеточного состава ЦСЖ, а также нетрепонемные и трепонемные тесты.

Важное диагностическое значение до настоящего времени имеет изучение количественного и качественного состава клеточных элементов и определение общего количества белка в цереброспинальной жидкости.

Патологические изменения клеточного состава ЦСЖ характеризуются плеоцитозом, или «цитозом» - повышенным количеством клеток в цереброспинальной жидкости. В нормальной ЦСЖ обнаруживаются преимущественно лимфоциты. При патологии возможно появление других клеточных форм. Для серозного менингита при нейросифилисе характерен лимфоцитарный плеоцитоз, нейтрофилы и эозинофилы могут встречаться в цереброспинальной жидкости при сифилитических менингоэнцефалитах и менингомиелитах.

Патологические изменения в ликворе, связанные с содержанием общего белка, обычно характеризуются повышением его уровня в результате нарушения обменных процессов и воспалительных изменений в центральной нервной системе, а также вследствие распада нервной ткани. Количество белка оказывается особенно высоким в случаях нарушения циркуляции цереброспинальной жидкости при гуммах головного и спинного мозга. При сифилитических менингитах количество белка увеличивается за счет воспалительных процессов оболочек и повышенной проницаемости сосудов. Увеличение содержания белка в цереброспинальной жидкости также сопровождается деструктивными процессами нервной ткани при паренхиматозных формах нейросифилиса [8, 13, 33]. Вместе с тем, показатели цитоза и протеинарии не являются строго специфичными именно для НС, но могут также встречаться при других видах патологии ЦНС.

К нетрепонемным тестам (НТТ) относятся: реакция микропреципитации (РМП) [19], реакция быстрых плазменных реагинов (RPR) [39], реакция VDRL (Venereal Disease Research Laboratory test) [11, 37]. Данные реакции выявляют реагины - антитела к кардиолииновому антигену бледной трепонемы. Однако такие антитела могут формироваться в организме и при множестве других заболеваний и состояний. В связи с этим данные реакции недостаточно специфичны [17]. Они могут быть положительными у больных соматическими заболеваниями (злокачественные новообразования, лейкозы, инфаркт миокарда, ревматоидный артрит и др.), инфекциями (ВИЧ-инфекция, боррелиоз, сыпной тиф и др.), а также при некоторых состояниях человека (беременность, многократное донорство, вакцинация и др.), у пожилых людей [32].

Существует также ряд трепонемных тестов (ТТ), выявляющих трепонемоспецифические антитела к бледной трепонеме. К ним относятся: реакция иммунофлюоресценции с цельным ликвором (РИФц), реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ), иммуноферментный анализ (ИФА), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) [19], метод иммуноблоттинга (ИБ) [31].

В последнее время появился новый класс наборов реагентов для лабораторной диагностики инфекционных заболеваний – иммуночипы, принцип работы которых основан на непрямом методе выявления антител к спектру антигенов с помощью флуоресцентной детекции [15, 34]. Относительно недавно (2016 год) группой

исследователей из ГБУЗ г. Москвы МНПЦДК ДЗМ, а также из ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва) была разработана экспериментальная тест-система для ликвородиагностики нейросифилиса с использованием иммуночипа [21, 23]. Иммуночип представляет собой альдегид-активированный стеклянный слайд, на поверхности которого имеется группа микрозон с «напечатанным» в них набором диагностически значимых иммунодоминантных антигенов *T. pallidum* с молекулярной массой 47, 17, 15 и 42-44 килодальтон (TnpA). Для выявления образовавшихся иммунных комплексов антиген-антитело проводят их инкубацию с конъюгатом, представляющим собой смесь антител к IgG и IgM человека, меченных флуорофорами Cy5 и Cy3. Оценка результатов тестирования проводится с помощью флуоресцентного сканера. Обработка флуоресцентных профилей иммуночипов проводится с использованием программного обеспечения SpotScout (Ditabis, Германия). Образец считают положительным, если в нем выявлены антитела к одному и более антигенам *T. pallidum* и отрицательным, если значения флуоресценции для всех иммобилизованных антигенов меньше порогового значения. Результаты исследования выражают в условных единицах.

Одним из современных подходов к диагностике и дифференциальной диагностике заболеваний является математический подход, осуществляемый с использованием так называемого дискриминантного анализа. Рядом авторов данная методология была использована в сифилидологии. Так, Е.В. Соколовским [29] для уточнения длительности заболевания сифилисом у пациентов с серорезистентностью (до 6 месяцев и более 6 месяцев) был применен принцип дискриминантного анализа с использованием ряда лабораторных показателей сыворотки крови (содержание гемоглобина, относительное количество моноцитов, цветной показатель, значение реакции связывания комплемента с кардиолипиновым и трепонемным ультразвуковым антигеном и микрореакции преципитации, величина натурального логарифма титра специфического IgG, цветной показатель, СОЭ, относительное количество палочкоядерных лейкоцитов) и ряда анамнестических данных (указание на применение антибиотиков в анамнезе). Математической обработке было подвергнуто 3 группы показателей, величина каждого из которых в отдельности более или менее менялась в зависимости от стадии сифилиса и длительности развития инфекции. Все показатели использовались в исходных (до начала специфической терапии) значениях. Для каждой из комбинаций была вычислена дискриминантная формула (D), определены значения дискриминантной разграничительной функции (DF) и вычислена достоверность определения длительности болезни при использовании этой формулы (p), что позволяло отнести пациента к той или иной группе (длительность заболевания до или более 6 месяцев). Разделение пациентов по длительности заболевания позволило автору разработать аргументированный подход к ведению пациентов с серорезистентностью.

Фриго Н.В. [32] для дифференциации двух нозологий/состояний – раннего скрытого сифилиса (РСС) и ложноположительных результатов серологических реакций на сифилис (ЛПР) – был применен метод линейных дискриминантных функций в вариантах последовательной диагностической процедуры (ПДП) и дискриминантной диагностической процедуры (ДДП). ПДП предполагала сложение заранее рассчитанных диагностических коэффициентов до момента достижения соответствующего диагностического порога, при котором принималось 3 возможных варианта решения: заболевание А1 (ранний скрытый сифилис), заболевание (состояние) А2 (ЛПР) или «неопределенный ответ» (между порогами). ДДП заключалась в определении суммы диагностических индексов до достижения значения дискриминатора, величина которого сравнивалась с постоянным порогом сравнения. Полученное число при этом принимало 2 варианта решения: заболевание А1 или заболевание А2. Для проведения дискриминантного анализа использовались

результаты серологических реакций (комплекс серологических реакций - КСР, РИБТ, РИФ, РМП, ИФА, РПГА). Применение ПДП и ДДП позволило автору разработать эффективный диагностический алгоритм, позволявший осуществлять дифференциальную диагностику между ранним скрытым сифилисом и состояниями пациентов, сопровождавшимися возникновением ложноположительных реакций на сифилис.

В дерматологии методология дискриминантного анализа применялась для дифференциации клинико-иммунологических особенностей аллергических заболеваний кожи [2]. Автором на основе математического моделирования с помощью дискриминантного анализа и использования ряда клинико-лабораторных показателей (аппликационный накожный тест и исследование иммунологических показателей) была создана дискриминантная модель клинико-иммунологических типов аллергических кожных болезней (аллергический контактный дерматит, атопический дерматит и экзема), а также предложена методика расчёта, которая позволила с вероятностью более 98% выявлять типы иммунного реагирования при разных аллергических заболеваниях кожи.

Из проведенного анализа патентной и специальной литературы установлено, что методология дискриминантного анализа применялась также и в других областях медицины. Так, дискриминантный анализ был использован для решения задачи предоперационной диагностики глиальной опухоли головного мозга, т.к. существующие клинические, нейровизуализационные и другие методы предоперационной диагностики не обеспечивали требуемой достоверности диагноза [35]. Также дискриминантный анализ применялся при прогнозировании риска развития ретинопатии недоношенных [14], при дифференциальной диагностике бронхиальной астмы [1, 16], при прогнозировании индекса моторики у больных детским церебральным параличом [3], при дифференциальной диагностике преэклампсии и хронической артериальной гипертензии у беременных [30], при изучении чувствительности человека к магнитному полю и определении факторов, влияющих на формирование магнитобиологических эффектов [26].

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

Таким образом, как следует из приведенных данных, 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 заболеваемости нейросифилисом, как в РФ, так и в городе Москве диагностика НС должна быть точной, быстрой и доказательной, что позволит усовершенствовать подходы к выявлению, ведению и снятию с учета больных НС.

2. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРИМЕНЕНИЯ МНОГОМЕРНОГО ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА НЕЙРОСИФИЛИС

Технология использования многомерного дискриминантного анализа для верификации нейросифилиса разработана на основании результатов научных исследований, проведенных в ГБУЗ г. Москвы МНПЦДК ДЗМ в рамках темы НИР «Разработка и внедрение в практику московского здравоохранения современных методов профилактики, диагностики, лечения инфекций, передаваемых половым путем (№ АААА-А17-117122290024-5)».

Объектом исследования явились образцы сыворотки крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), полученные от 91 пациента (62 мужчины, 29 женщин) с сифилисом (вторичный, ранний скрытый, поздний скрытый и сифилис неуточненный) и нейросифилисом в возрасте от 21 до 71 года.

Для проведения исследований методом многофакторного (множественного, многомерного) дискриминантного анализа (МДА) пациенты были разделены на 2 группы:

- а) больные НС (67 чел., 74%) – группа 1;
- б) больные сифилисом (вторичным, ранним скрытым, поздним скрытым и сифилисом неуточненным) без НС (24 чел., 26%) – группа 2.

При выполнении НИР применялись методы:

- клинического обследования пациентов;
- лабораторной диагностики (исследование сыворотки крови и цереброспинальной жидкости с определением содержания белка (протеинария в ЦСЖ), качественного и количественного состава клеток (цитоз в ЦСЖ), постановки нетрепонемных (РМП, VDRL) и специфических трепонемных тестов (ИФА, РПГА, РИБТ, РИФ, технология иммуночипов с определением антител к рекомбинантным белкам *T. pallidum* Tr17, Tr47, Tr15, TmpA – в сыворотке крови, ЦСЖ) – всего 12 лабораторных показателей.

Для уточнения диагноза НС по результатам лабораторных анализов биопроб сыворотки крови и ЦСЖ пациентов с НС и с сифилисом без НС был проведен многофакторный дискриминантный анализ (МДА) [10, 20].

Суть метода МДА заключается в нахождении для набора m исходных признаков лабораторных анализов $X(1), X(2), \dots, X(m)$ небольшого количества *новых переменных* (дискриминантных функций), по которым выборки пациентов должны с наибольшей достоверностью. Число ДФ равно числу выборок, и каждой группе пациентов соответствует своя ДФ, имеющая следующий общий вид:

$$Y(1) = a_{11}X_1 + a_{12}X_2 + \dots + a_{1m}X_m + C_1$$

$$Y(2) = a_{21}X_1 + a_{22}X_2 + \dots + a_{2m}X_m + C_2,$$

где $Y(1)$ и $Y(2)$ – новые переменные, называемые дискриминантными функциями;

$a_{11}, a_{12}, \dots, a_{1m}$ – это коэффициенты 1-ой ДФ на каждый из признаков (1, 2, ..., m);
 $a_{21}, a_{22}, \dots, a_{2m}$ – это коэффициенты 2-ой ДФ на каждый из признаков (1, 2, ..., m);
 X_1, X_2, \dots, X_m – это признаки (1, 2, ..., m), например, X_1 – это значение РМП, X_2 – это значение VDRL, ..., X_m – это значение TmpA; C_1 и C_2 – это константы для 1-ой и 2-ой ДФ.

При этом отнесение пациента к той или иной группе (нейросифилис или сифилис без НС) выполняется по максимальному значению ДФ после расчета значений ДФ для каждой группы по набору переменных (X_1, X_2, \dots, X_m).

Расчет показателей МДА проводился с использованием пакета программ Статистика 9.0.

Проверка точности отнесения пациентов к той или иной группе, или, собственно установление диагноза с помощью МДА (чувствительность решающих правил) проводилась с помощью линейных классификационных функций; проверка различимости групп - путем подсчета D^2 -квадрата расстояния Махалонобиса.

Оценка достоверности разделения пациентов на 2 группы и информативности признаков оценивалась по F-критерию Фишера (критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$).

Результаты применения МДА с сывороткой крови пациентов

В ходе выполнения МДА для двух групп пациентов (1-я – НС, 2-я – сифилис без НС) были определены коэффициенты линейных классификационных функций для каждого из 12-ти использованных лабораторных показателей сыворотки крови (таблица 1).

Таблица 1 – Коэффициенты линейных классификационных функций для двух групп пациентов по показателям сыворотки крови

| № | Показатели | Единицы измерения | Классификационная функция | |
|------------|------------|---------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| | | | Нейросифилис (группа 1) | Сифилис без нейросифилиса (группа 2) |
| X1 | РМП | значения от + до 4+ | -1,153 | -0,721 |
| X2 | VDRL | значения от + до 4+ | 1,750 | 1,603 |
| X3 | РПГА | значения от + до 4+ | 90,807 | 89,232 |
| X4 | РИБТ | % | 0,206 | 0,237 |
| X5 | ИФА | значения от + до 4+ | -1,438 | -1,855 |
| X6 | РИФц | значения от + до 4+ | 9,748 | 7,640 |
| X7 | Цитоз | $10^6/л$ | - | - |
| X8 | Белок | г/л | - | - |
| X9 | Тр 15-15 | усл. ед. | -0,023 | -0,030 |
| X10 | Тр 17-17 | усл. ед. | 0,036 | 0,050 |
| X11 | Тр 47 | усл. ед. | 0,002 | 0,004 |
| X12 | ТмрА | усл. ед. | -0,011 | -0,011 |
| Постоянная | | | -195,421 | -184,160 |

При этом были получены следующие значения дискриминантных функций:

$$D\Phi_1 = -0,721 \times \text{РМП} + 1,603 \times \text{VDRL} + 89,232 \times \text{РПГА} + 0,237 \times \text{РИБТ} - 1,855 \times \text{ИФА} + 7,640 \times \text{РИФ200} - 0,030 \times \text{Тр15} + 0,050 \times \text{Тр17} + 0,004 \times \text{Тр47} - 0,011 \times \text{ТмрА} - 184,160$$

$$D\Phi_2 = -1,153 \times \text{РМП} + 1,75 \times \text{VDRL} + 90,807 \times \text{РПГА} + 0,206 \times \text{РИБТ} - 1,438 \times \text{ИФА} + 9,748 \times \text{РИФ200} - 0,023 \times \text{Тр15} + 0,036 \times \text{Тр17} + 0,002 \times \text{Тр47} - 0,011 \times \text{ТмрА} - 195,421$$

Оценка чувствительности решающих правил в двух группах пациентов показала, что при проверке линейными классифицирующими функциями к 1 группе было неверно отнесено 2 объекта (пациента), ко 2 группе – 5 объектов (пациентов). При этом НС правильно классифицировался в 96,3% случаев, сифилис без НС – в 66,7% случаев, т.е. каждый 3-й пациент с сифилисом без НС был диагностирован с помощью

дискриминантных функций (по показателям крови) неверно. Точность дифференциации пациентов на предмет наличия/отсутствия НС составила в целом **89,85%**.

Таким образом, при использовании лабораторных показателей сыворотки крови точность диагностики НС в целом оказалась недостаточна надежной. Поэтому в дальнейших исследованиях в качестве объекта исследования использовалась ЦСЖ, и МДА был применен только для показателей ЦСЖ.

Результаты применения МДА с цереброспинальной жидкостью пациентов

В ходе выполнения МДА для двух групп пациентов (1 – НС, 2 – сифилис без НС) были определены коэффициенты линейных классификационных функций для каждого из 12-ти использованных лабораторных показателей ЦСЖ (таблица 2).

Таблица 2 – Коэффициенты линейных классификационных функций для двух групп пациентов по показателям ЦСЖ

| № | Показатели | Единицы измерения | Классификационная функция | |
|------------|------------|---------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| | | | Нейросифилис (группа 1) | Сифилис без нейросифилиса (группа 2) |
| X1 | РМП | значения от + до 4+ | -0,735 | 0,114 |
| X2 | VDRL | значения от + до 4+ | 0,035 | -0,348 |
| X3 | РПГА | значения от + до 4+ | 0,941 | 0,653 |
| X4 | РИБТ | % | -0,011 | 0,013 |
| X5 | ИФА | значения от + до 4+ | 0,445 | -0,185 |
| X6 | РИФц | значения от + до 4+ | 3,304 | 0,124 |
| X7 | Цитоз | 10 ⁶ /л | -0,201 | -0,186 |
| X8 | Белок | г/л | 20,022 | 22,242 |
| X9 | Тр 15 | усл. ед. | 0,003 | 0,002 |
| X10 | Тр 17 | усл. ед. | 0,000 | 0,001 |
| X11 | Тр 47 | усл. ед. | 0,001 | 0,000 |
| X12 | ТмрА | усл. ед. | -0,008 | -0,005 |
| Постоянная | | | -13,682 | -5,741 |

При этом были получены следующие значения дискриминантных функций:

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

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

При оценке чувствительности решающих правил в соответствии со значениями линейных классифицирующих функций к 1-й группе было неверно отнесено 4 объекта (пациента), ко 2-й - 0 объектов (пациентов), то есть НС правильно классифицировался в 93,2% случаев, сифилис без НС – в 100% случаев. Таким образом, в целом *точность*

дифференциации пациентов на предмет наличия/отсутствия НС составила **95,0%** (таблица 3).

Таблица 3 – Оценка чувствительности решающих правил в группах

| Группа | Процент | G 1:1 (Нейросифилис) | G 2:2 (Сифилис без нейросифилиса) |
|--------------------------------------|--------------|-------------------------|--------------------------------------|
| G 1:1 (Нейросифилис) | 93,2 | 55 | 4 |
| G 2:2 (Сифилис без нейросифилиса) | 100,0 | 0 | 17 |
| Итого: | 95,0 | 55 | 21 |

Расчет квадрата расстояний Махаланобиса показал наличие существенных различий между группами (расстояние Махаланобиса = 19,598, таблица 4).

Таблица 4 – Квадрат расстояний Махаланобиса между группами

| Код объединения | Квадрат расстояний | |
|---------------------------|--------------------|---------------------------|
| | Нейросифилис | Сифилис без нейросифилиса |
| Нейросифилис | 0,00000 | 19,59849 |
| Сифилис без нейросифилиса | 19,59849 | 0,00000 |

Оценка по F-критерию показала высокую достоверность различий между группами (F-критерий между 1 и 2 группами составил 17,437; $p < 0,0000...$). Оценка информативности каждого из признаков в двух группах показала, что наиболее информативными признаками для осуществления диагностики НС и его дифференциации от сифилиса без НС являются РИФц ($F=14,482$; $p=0,000323$) и ИФА ($F=5,963$; $0,017428$) (таблица 5).

Таблица 5 – Оценка информативности признаков при дифференциации двух групп по F-критерию

| № | Показатели (ликвор) | F | p |
|-------------------------------|---------------------|----------|------------|
| X1 | PMPI | 1,20768 | 0,275975 |
| X2 | VDRL | 0,69767 | 0,406726 |
| X3 | PIGA | 0,12803 | 0,721676 |
| X4 | PIBT | 0,2803 | 0,598369 |
| X5 | ИФА | 5,96304 | 0,017428 |
| X6 | РИФц | 14,48231 | 0,000323 |
| X7 | Цитоз | 0,01753 | 0,895093 |
| X8 | Белок | 0,18655 | 0,667282 |
| X9 | Тр 15 | 0,12238 | 0,727636 |
| X10 | Тр 17 | 3,24993 | 0,076209 |
| X11 | Тр 47 | 2,65779 | 0,108034 |
| X12 | ТрpA | 0,27359 | 0,60277 |
| Общий показатель (F-критерий) | | 17,437 | 0,0000 ... |

3. ТЕХНОЛОГИЯ ПРИМЕНЕНИЯ МНОГОМЕРНОГО ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ НЕЙРОСИФИЛИСА

Для определения принадлежности пациента к одной из групп заболевания (НС или сифилис без НС) на основании проведения МДА рассчитываются значения двух ДФ по индивидуальным данным результатов лабораторных исследований ЦСЖ. При этом пациент относится к той группе, для которой получена наибольшая величина ДФ. При значении $ДФ_1 > ДФ_2$ диагностируют поражение нервной системы (нейросифилис), а при значении $ДФ_2 > ДФ_1$ диагноз нейросифилиса не устанавливают.

Значения дискриминантных функций и дискриминантных коэффициентов, полученные на основании обработки результатов исследования ЦСЖ больных нейросифилисом методом многомерного дискриминантного анализа, могут рассматриваться в качестве математической модели диагностики нейросифилиса.

Таким образом, у больного сифилисом при исследовании цереброспинальной жидкости определяют ряд лабораторных показателей, а именно: РМП (наличие антител к кардиолипину в нетрепонемном тесте - реакции микропреципитации); VDRL (наличие антител к кардиолипину 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 15кД в формате иммуночипа), Tr17 (количество антител к рекомбинантному белку бледной трепонемы с молекулярной массой 17кД в формате иммуночипа), Tr47 (количество антител к рекомбинантному белку бледной трепонемы с молекулярной массой 47кД в формате иммуночипа), TmpA (количество антител к рекомбинантному белку бледной трепонемы с молекулярной массой 42-44кД в формате иммуночипа) с последующим определением линейных дискриминантных функций ДФ1 и ДФ2 по формулам:

$$ДФ1 = -13,682 - 0,735 \times РМП + 0,035 \times VDRL + 0,941 \times РПГА - 0,011 \times РИБТ + 0,445 \times ИФА + 3,304 \times РИФц - 0,201 \times Цитоз + 20,022 \times Белок + 0,003 \times Tr15 + 0,000 \times Tr17 + 0,001 \times Tr47 - 0,008 \times TmpA;$$
$$ДФ2 = -5,741 + 0,114 \times РМП - 0,348 \times VDRL + 0,653 \times РПГА + 0,013 \times РИБТ - 1,185 \times ИФА + 0,124 \times РИФц - 0,186 \times Цитоз + 22,242 \times Белок + 0,002 \times Tr15 + 0,001 \times Tr17 + 0,000 \times Tr47 - 0,005 \times TmpA.$$

При этом пациент относится к той группе, для которой получена наибольшая величина ДФ. При значении $ДФ1 > ДФ2$ диагностируют наличие специфического поражения нервной системы (нейросифилис), а при значении $ДФ2 > ДФ1$ диагноз нейросифилиса исключают.

Разработанная технология в 2019 году была защищена патентом на изобретение Российской Федерации (патент на изобретение № 2699057 от 03.09.2019 «Способ диагностики нейросифилиса» (авторы: Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Фриго Н.В., Негашева Е.С., Негашева М.А., Дмитриев Г.А., Маляренко Е.Н., Чистова О.Ю., Леоценко Е.П.)).

4. ПРИМЕНЕНИЕ МНОГОМЕРНОГО ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА В ПРАКТИКЕ (КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ)

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, где при скрининге были выявлены положительные серологические реакции на сифилис. 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. Сифилис в анамнезе отрицает.

При серологическом исследовании сыворотки крови на сифилис установлено: РМП= 4+, VDRL= 4+, РПГА= 4+, РИБТ= 65%, ИФА= 4+ (КП=15), Тр 15 =109 у.е., Тр 17=45 у.е., Тр 47=110 у.е., ТmpA=143 у.е.

Пациенту 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= 5×10^6 /л, белок= 0,42 г/л; результат определения антител к рекомбинантным белкам T. pallidum в формате иммуночипа: Тр 15 =81 у.е., Тр 17=63 у.е., Тр 47=144 у.е., ТmpA=213 у.е.

На основании данных анамнеза, жалоб, осмотра и результатов обследования пациенту установлен диагноз: А51.4. Другие формы вторичного сифилиса: ранний церебральный менинговаскулярный нейросифилис.

Произведен расчет дискриминантных функций.

$$\text{ДФ1} = - 0,735x_3 + 0,035x_4 + 0,941x_4 - 0,011x_{52} + 0,445x_{15} + 3,304x_4 - 0,201x_5 + 20,022x_{0,42} + 0,003x_{81} + 0,000x_{63} + 0,001x_{144} - 0,008x_{213} - 13,682 = -2,205 + 0,14 + 3,764 - 0,572 + 6,675 + 13,216 - 1,005 + 8,409 + 0,243 + 0 + 0,144 - 1,704 - 13,682 = 13,423;$$
$$\text{ДФ2} = 0,114x_3 - 0,348x_4 + 0,653x_4 + 0,013x_{52} - 0,185x_{15} + 0,124x_4 - 0,186x_5 + 22,242x_{0,42} + 0,002x_{81} + 0,001x_{63} + 0,000x_{144} - 0,005x_{213} - 5,741 = 0,342 - 1,392 + 2,612 + 0,676 - 2,775 + 0,496 - 0,93 + 9,34 + 0,162 + 0,063 - 1,065 - 5,741 = 1,788$$

Получено: ДФ1 (13,423) > ДФ2 (1,788)

В данном случае у пациента с сифилисом и с наличием неврологической симптоматики, но с дискордантными результатами исследования ЦСЖ: отрицательные значения цитоза - 5×10^6 /л (при норме более 5×10^6 /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 (Тр 15 =81 у.е., Тр 17=63 у.е., Тр 47=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 были выявлены положительные тесты на сифилис в сыворотке крови: РМП= 4+, VDRL= 4+, РПГА= 4+, РИБТ= 56%, ИФА= 4+ (КП=15), РИФ 200/абс= 4+/4+; положительные результаты определения антител к рекомбинантным белкам T. pallidum в формате иммуночипа (Тр 15 =13 у.е., Тр 17=6 у.е., Тр 47=24 у.е., ТmpA=16 у.е.)

Установлен диагноз: Z 86.1. Серорезистентность.

Пациенту было проведено исследование ЦСЖ с целью верификации специфического поражения нервной системы. Результаты исследования ЦСЖ: РМП=

отр., VDRL= отр., РПГА= 4+, РИБТ= 56%, ИФА= 15 (КП=15), РИФц= 4, цитоз= 9×10^6 /л, белок= 0,52 г/л, Тр 15 =12,51 у.е., Тр 17=13,55 у.е., Тр 47=54,72 у.е., ТmpA=8,20 у.е.

Произведен расчет дискриминантных функций.

$$\text{ДФ1} = - 0,735x_0 + 0,035x_0 + 0,941x_4 - 0,011x_{56} + 0,445x_{15} + 3,304x_4 - 0,201x_9 + 20,022x_{0,52} + 0,003x_{12} + 0,000x_{13} + 0,001x_{55} - 0,008x_8 - 13,682 = 0 + 0 + 3,764 - 0,616 + 6,675 + 13,216 - 1,809 + 10,41 + 0,036 + 0 + 0,055 - 0,064 - 13,682 = 17,985;$$
$$\text{ДФ2} = 0,114x_0 - 0,348x_0 + 0,653x_4 + 0,013x_{56} - 0,185x_{15} + 0,124x_4 - 0,186x_9 + 22,242x_{0,52} + 0,002x_{12} + 0,001x_{13} + 0,000x_{55} - 0,005x_8 - 5,741 = 0 - 0 - 2,612 + 0,728 - 2,775 + 0,496 - 1,674 + 11,566 + 0,024 + 0,013 + 0 - 0,04 - 5,741 = - 0,015$$

Получено: ДФ1 (17,985) > ДФ2 (-0,015)

В данном случае у пациента с дискордантными результатами исследования ЦСЖ: отрицательные значения нетрепонемных тестов - РМП= отр., VDRL= отр., положительные результаты трепонемных тестов - РПГА, РИБТ, РИФц, ИФА=4+, положительные результаты определения антител к рекомбинантным белкам *T. pallidum* в формате иммуночипа (Тр 15 =12,51 у.е., Тр 17=13,55 у.е., Тр 47=54,72 у.е., ТmpA=8,20 у.е. при норме до 5 у.е.), положительные значения цитоза - 9×10^6 /л (при норме более 5×10^6 /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: А 52.2. Асимптомный нейросифилис. Проведено специфическое лечение в соответствии с диагнозом.

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 с эрозивных папул перианальной области методом темнопольной микроскопии обнаружена *T. pallidum*. При серологическом исследовании сыворотки крови выявлены положительные тесты на сифилис: РМП= 4+, VDRL= 4+, РПГА= 4+, РИБТ= 60%, ИФА= 4+ (КП=15), РИФ 200/abc= 3+/3+, Тр 15 =1,54 у.е., Тр 17=1,58 у.е., Тр 47=3,48 у.е., ТmpA=1,47 у.е.

На основании данных клинико-серологического обследования пациенту установлен диагноз: А51.3. Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек.

С целью исключения специфического поражения нервной системы пациенту была проведена люмбальная пункция и исследование ЦСЖ. Результаты исследования ЦСЖ: РМП= отр., VDRL= отр., РПГА= 2, РИБТ= 0%, ИФА= 3 (КП=5), РИФц= отрицательный, цитоз= 3×10^6 /л, белок= 0,34 г/л, Тр 15 =0,16 у.е., Тр 17=2,35 у.е., Тр 47=2,09 у.е., ТmpA=0,1 у.е.

Произведен расчет дискриминантных функций.

$$\text{ДФ1} = - 0,735x_0 + 0,035x_0 + 0,941x_2 - 0,011x_0 + 0,445x_3 + 3,304x_0 - 0,201x_3 + 20,022x_{0,34} + 0,003x_{0,16} + 0,000x_{2,35} + 0,001x_{2,09} - 0,008x_{0,1} - 13,682 = -4,25939$$
$$\text{ДФ2} = 0,114x_0 - 0,348x_0 + 0,653x_2 + 0,013x_0 - 0,185x_3 + 0,124x_0 - 0,186x_3 + 22,242x_{0,34} + 0,002x_{0,16} + 0,001x_{2,35} + 0,000x_{2,09} - 0,005x_{0,1} - 5,741 = 2,01645$$

Получено: ДФ1 (-4,25939) < ДФ2 (2,01645)

В данном случае у пациента с сифилисом и дискордантными результатами исследования ЦСЖ: отрицательные значения нетрепонемных тестов - РМП= отр., VDRL= отр., отрицательные результаты трепонемных тестов - РИБТ, РИФц, отрицательные значения цитоза - 3×10^6 /л (при норме более 5×10^6 /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 (Tr 15 =0,16 у.е., Tr 17=2,35 у.е., Tr 47=2,09 у.е., TmpA=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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение технологии обработки результатов лабораторных исследований ЦСЖ методом многомерного (многофакторного) дискриминантного анализа с расчетом линейных дискриминантных функций, применением 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) существенно повышает точность диагностики нейросифилиса (до 95%), особенно при получении дискордантных (противоречивых) результатов различных методов исследования ЦСЖ.

На основании полученных результатов исследований разработан «Способ диагностики нейросифилиса».

Значения дискриминантных функций и дискриминантных коэффициентов, полученные путем обработки результатов исследования ЦСЖ больных нейросифилисом методом многомерного дискриминантного анализа, могут рассматриваться в качестве математической модели диагностики нейросифилиса.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Берестнева, О.Г. Применение дискриминантного анализа в задачах медицинской диагностики / О.Г. Берестнева, Л.С. Макарова, Е.Г. Семерякова // http://www.rusnauka.com/15_NNM_2012/Matematics/4_110896.doc.htm.
2. Бибарсова, Г.И. Клинико-иммунологические особенности аллергических заболеваний кожи: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.10 / Г.И. Бибарсова // Российский. нац. исследовательский мед. ун-т им. Н.И. Пирогова. – М., 2017. – 21 с.
3. Вильдеман, А.В. Математические модели прогнозирования индекса моторики на основе многомерного статистического анализа: автореф. дис. канд. физ-мат. наук: 05.13.18 / А.В. Вильдеман // Пермский государственный технический университет – Пермь, 2010. – 16 с.
4. Дмитриев, Г.А. ИТРА-индекс в клинико-лабораторной диагностике нейросифилиса / Г.А. Дмитриев и др. // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16. - №6. – С. 38-43.
5. Дмитриев, Г.А. Нейросифилис: проблемы и решения / Г.А. Дмитриев. – М: Изд-во БИНОМ, 2016. – 376 с.
6. Казиев, А.Х. Комплексная диагностика и терапия нейросифилиса (нейрофизиологические и иммунологические аспекты): автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.11, 14.03.09 / А.Х. Казиев // Ин-т повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России – М., 2010. – 52 с.
7. Колоколов, О.В. Нейросифилис вернулся / О.В. Колоколов и др. // Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150). – 2012. – Vol. 2, – Issue 9. – P. 682-686.
8. Красносельских, Т.В. Прогрессирующий паралич: клинико-серологические параллели и лечение / Т.В. Красносельских, Е.В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. - 1998. - № 1. - С. 4550.
9. Кубанова, А.А. Организация оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки, 2013-2015 гг. / А.А. Кубанова и др. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – №3. – С. 12-28.
10. Кузнецов, Е.А. Математическая модель диагностики ишемической болезни сердца методом многофакторного дискриминантного анализа. / Е.А. Кузнецов и др. // Российский кардиологический журнал. – 2001. – № 5. – С. 60-65.
11. Куляш, Г.Ю. Об эффективности и перспективе применения теста исследовательской лаборатории венерических заболеваний (VDRL) для диагностики нейросифилиса в Российской Федерации / Г.Ю. Куляш и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – №3. – С. 30-33.
12. Лосева, О.К. Нейросифилис возвращается... / О.К. Лосева и др. // Врач. – 1997. – №4. – С. 36-37.
13. Маргулис, М.С. Ранний нейросифилис. Патологическая анатомия, патогенез и клиника / М. С. Маргулис. - М.: Изд-во Медгиз, 1949. - 248 с
14. Марчук, Ю.В. Применение методов многомерного анализа к прогнозированию риска развития ретинопатии недоношенных / Ю.В. Марчук и др. // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 12 – С. 64-66.
15. Молочков, В.А. Выявление боррелиозной инфекции с помощью инновационной тест-системы в формате иммуночипа при склероатрофических поражениях кожи / В.А. Молочков и др. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – №2. – С. 32-35.

16. Немеров, Е.В. К вопросу изучения личностных свойств в психофизиологической реактивности больных бронхиальной астмой на аудиовизуальную стимуляцию / Е.В. Немеров, К.Г. Языков // Вестник ТГПУ. – 2011. – Т. 6. - №108. – С. 134–137.
17. Неспецифические положительные результаты серологических реакций на сифилис. Количественные модификации современных серологических реакций: Методические рекомендации / К. К. Борисенко и др. – М., 1990. – 20 с.
18. Новиков, Ю.А. Опыт диагностики нейросифилиса в Омской области за период 2007-2009 гг. / Ю.А. Новиков и др. // - <http://omsk-okvd.ru/nauchnye-raboty/opyt-diagnostiki-nejrosifilisa-v-omskoj-oblasti-za-period-20-288.html>. – Загл. с экрана.
19. О совершенствовании серологической диагностики сифилиса // Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26.03.2001 № 87.
20. Основы прикладной статистики: Методические рекомендации / И.М. Михалевич, Н.Ю. Рожкова. – Иркутск, 2006. – 90 с.
21. Перспективы использования иммуночипов для диагностики нейросифилиса / Г.В. Савинов и др. // Молекулярная диагностика 2017: сб. трудов конф. IX всероссийской науч.-практической конф. с международным участием: сб. трудов конф. М., – 2017. – С. 450-451.
22. Потекаев, Н.Н. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости сифилисом в г. Москве / Н.Н. Потекаев и др. // Terra Medica. – 2015. – № 1-2 (79-80). – С. 25-29.
23. Потекаев, Н.Н. Эффективность современных методов диагностики нейросифилиса. Возможности и перспективы применения VDRL и иммуночипов / Н.Н. Потекаев и др. // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – №6. – С. 11-22.
24. Родиков, М.В. Нейросифилис: от диагноза к лечению. Часть I. Эпидемиология, патогенез, клиника / М.В Родиков., В.И. Прохоренков // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – №1. – С.28-34.
25. Родионов, А.Н. Диагностика, клиника и лечение раннего нейросифилиса на современном этапе / А.Н. Родионов и др. // Журнал дерматовенерологии и косметологии. – 2001. – №2. – С.36-38.
26. Саримов, Р.М. Применение методов многомерного статистического анализа для исследования индивидуальной чувствительности человека к нулевым магнитным полям / Р.М. Саримов, В.Н. Бинги // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2009. – №1. – С. 20-31.
27. Сифилис (клиника, диагностика, лечение, профилактика): Методические рекомендации №34 / Г.А. Дмитриев, О.К. Лосева, О.В. Доля. – М., 2013. – 24 с.
28. Сифилис / Глава: Сифилис нервной системы: Краткое руководство для врачей / А.Н. Родионов. - СПб., 2007. – С. 204-213.
29. Соколовский, Е.В. Серологическая резистентность после лечения сифилиса (причины и факторы развития, профилактика и лечение): автореф. дис. д-ра медицинских наук: 14.00.11. / Е.В. Соколовский // Военно-медицинская академия – СПб., 1995. – 40 с.
30. Фаткуллина, И.Б. Дискриминантный анализ как метод проведения дифференциальной диагностики артериальной гипертензии при беременности / И.Б. Фаткуллина, Н.В. Протопопова, И.М. Михалевич // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18. – №1. – С. 134-135.
31. Фриго, Н.В. Результаты изучения диагностической эффективности новой тест-системы линейного иммуноферментного анализа «INNO-Lia™ Syphilis Score» / Н.В. Фриго, С.В. Ротанов, В.Г. Нестеренко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – №3. – С. 36–41.
32. Фриго, Н.В. Современные критерии дифференциальной диагностики раннего скрытого сифилиса и ложноположительных результатов стандартных серологических реакций на сифилис: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.11 /

- Н.В. Фриго // Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт МЗ РФ. – М., 2001. – 34 с.
33. Фридман, А.П. Основы ликворологии / А.П. Фридман. -5-е изд., перераб. и доп. - Л.: Изд-во Медицина, 1971. -648 с.
 34. Чеканова, Т.А. Разработка иммуночипа для отдельной детекции антител к вирусу гепатита С / Т.А. Чеканова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – №6. – С. 25-30.
 35. Шварцман, М. Применение дискриминантного анализа в диагностике онкозаболевания / М. Шварцман // Естественные науки. – 2004. –№ 2 – С. 35-37.
 36. Штульман, Д.Р. Сифилитический менингомиелит / Д.Р. Штульман и др. // Неврологический журнал. – 1998. – №1. – С. 24-30.
 37. Harris, A. A microfloculation test for syphilis using cardiolipin antigen: preliminary report / A. Harris, A.A. Rosenberg, L.M. Riedel // J Vener Dis Inform. – 1946. – №27. – P. 159–172.
 38. Lukehart, S.A. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment / S.A. Lukehart et al. // Ann Intern Med. –1988. – Vol. 109, №11. – P. 855-862.
 39. Portnoy, J. Rapid plasma reagin test for syphilis / J. Portnoy, W. Carson, C.A. Smith // Pub Health Rep. – 1957. – Vol. 72, №9. – P. 761–766.