

Современные методы первичного обследования для выявления больных сифилитической инфекцией в Российской Федерации

С.В. Ротанов, С.Р. Османова

Current methods of primary examination to reveal syphilitic patients in the Russian Federation

S.V. ROTANOV, S.R. OSMANOVA

об авторах: ►

С.В. Ротанов — д.м.н., доцент, профессор кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

С.Р. Османова — аспирант кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

В обзоре литературы в сравнительном аспекте представлены данные научных публикаций о клинической значимости современных серологических методов исследования, которые применяются при первичном обследовании с целью выявления больных сифилитической инфекцией: реакции микропреципитации и ее модификаций, а также трепонемоспецифических тестов — реакции пассивной гемагглютинации и иммуноферментного анализа.

Представленные данные свидетельствуют о том, что для скрининга населения, вне зависимости от уровня распространения сифилитической инфекции в обследуемой популяции, показано проведение исследований с использованием серологических трепонемоспецифических тестов, обладающих высокими показателями клинической чувствительности и специфичности. При получении положительных результатов серологических тестов при скрининге пациенты должны быть дополнительно обследованы в условиях медицинских организаций дерматовенерологического профиля.

Ключевые слова: сифилитическая инфекция, серологические реакции, микропреципитация, пассивная гемагглютинация, иммуноферментный анализ.

The review of literature sources presents a comparison of research data on clinical significance of up-to-date serology assay methods used in the course of primary examination to reveal syphilitic patients: microprecipitation test and its modification as well as treponemal specific tests – treponema pallidum hemagglutination test and immune-enzyme assay. These data confirm that it is expedient to conduct examinations using serology treponemal specific tests characterized by high clinical sensitivity and specificity for the purposes of screening the population regardless of the prevalence of syphilis in the population under examination. When serology tests prove to be positive at screening, patients are to be additionally examined in dermatovenerological medical institutions.

Key words: syphilis, serology tests, microprecipitation, treponema pallidum hemagglutination test, immunoenzyme assay.

■ В соответствии с методическими рекомендациями «Постановка отборочных и диагностических тестов на сифилис», утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации, при первичном обследовании населения с целью выявления пациентов с сифилитической инфекцией применяют исследование образцов сыворотки или плазмы крови в реакции

микропреципитации или ее модифицированных вариантах [1]. Кроме этого, в зависимости от материального и ресурсного обеспечения серологических лабораторий медицинских учреждений в качестве отборочных тестов при обследовании населения для выявления сифилитической инфекции также могут быть применены иммуноферментный анализ (ИФА)

и реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) [1—5]. Регламентируемые в качестве отборочных тестов лабораторные методики исследования относят к непрямому методу выявления сифилитической инфекции, позволяющим обнаружить в образцах биологического материала пациентов антитела к антигенам возбудителя болезни *T. pallidum*. Перечисленные технологии существенно различаются по способам детекции антител к *T. pallidum*, а также по эффективности применения у пациентов в различные периоды клинического течения сифилитической инфекции [1, 6—9].

В соответствии с современными представлениями о синтезе антител в организме пациента с сифилитической инфекцией происходит образование так называемых реакинов, т. е. антител класса G к липоидным компонентам *T. pallidum*; их содержание в сыворотке крови коррелирует с активностью инфекционного процесса [10, 11]. В то же время иммунная направленность этих реакинов не строго специфична, так как при некоторых физиологических состояниях и инволютивных процессах, сопровождающихся деструкцией тканей, в сыворотке крови человека также могут появляться подобные реакины [5, 6, 12, 13].

Для определения реакинов в биоматериале обследуемых в качестве антигена применяют очищенные липоидные субстанции (кардиолипин в сочетании с другими липидами: лецитином и холестерином), которые по своему происхождению не имеют прямого отношения к возбудителю сифилитической инфекции, их получают из тканей и органов здоровых животных [6, 14, 15]. В связи с этим лабораторные исследования, основанные на применении кардиолипинового антигена, относятся к нетрепонемным тестам. Эта группа лабораторных методов включает реакцию микропреципитации (РМП) и ее модификации: быстрый плазмареагиновый тест (RPR), тест с неинактивированной сывороткой крови (URS), тест исследовательской лаборатории венерических болезней (VDRL), тест с толуидиновым красным и неинактивированной сывороткой (TRUST) и др. [2, 6, 8, 9, 16, 17].

Принцип постановки нетрепонемных тестов основан на специфическом взаимодействии кардиолипинового антигена и реакинов с образованием рыхлого осадка в виде различной величины хлопьев (феномен флоккуляции, или преципитации). Исследование проводят ручным неавтоматизированным способом в лунках иммунологических планшетов или пластиковых карточек. Для обеспечения оптимальных условий перемешивания реакционной среды применяют шейкеры с горизонтальной платформой. Учет результатов исследования осуществляют визуально с применением лупы с двукратным увеличением. Образование хлопьевидного осадка оценивают в условных единицах, «плюсах»: от + до +++++. При обнаружении реакинов в образце в пределах +++++ проводят полуколичественную оценку их содержания путем исследования

серии последовательных двукратных разведений этого образца (от 1:2 до 1:516 и выше); последнее разведение, в котором регистрируют позитивные результаты, считается количественной мерой (титром) содержания реакинов в пробе [1, 18].

Достоинством нетрепонемных тестов являются их низкая стоимость, техническая простота и быстрое проведение теста, а также возможность полуколичественной оценки содержания реакинов путем титрования.

Однако необходимость приготовления и оценки качества рабочей суспензии кардиолипинового антигена в лабораториях *ex tempore*, отсутствие автоматизации проведения этапов исследования и субъективный подход к учету его результатов не позволяют обеспечить высокую воспроизводимость и приемственность результатов нетрепонемных тестов, полученных в условиях различных диагностических лабораторий [19].

По данным литературы, нетрепонемные тесты имеют различную клиническую чувствительность при диагностике сифилитической инфекции. Так, исследования, проведенные на большом клиническом материале в ГУ ЦНИКВИ МЗ РФ, показали (см. таблицу), что чувствительность РМП при всех формах сифилитической инфекции составила 95,8% [1]. Исследования, проведенные в Нижегородском НИКВИ, выявили, что чувствительность РМП при первичном сифилисе составила 96%, при вторичном и раннем скрытом — по 100%, при всех формах сифилиса — 98,4% [20].

По данным О.К. Лосевой и А.Н. Ловенецкого (2002), при исследовании образцов сыворотки крови в РМП при первичном сифилисе чувствительность составила 81%, при вторичном — 91% и при скрытом сифилисе — 94% [21].

При исследовании в RPR образцов периферической крови, по данным L. Wang и соавт. (2007), показатель чувствительности метода составил 65,1%, специфичности — 98,4% [22].

В соответствии с результатами исследования H. Young (1992) чувствительность RPR при первичном сифилисе составляла 60—87%, при вторичном — 100%, при поздних формах сифилиса — до 70% [23].

Данные, представленные S. Larsen и соавт. (1995), также характеризовали RPR как метод исследования, обладающий различной чувствительностью в зависимости от формы сифилиса: при первичном — 86%, вторичном — 100%, при скрытых формах — 98%, при позднем сифилисе — 73%; специфичность исследования авторами была оценена на уровне 99% [24].

Частота неспецифических ложноположительных результатов нетрепонемных тестов, наблюдаемых при ряде соматических и инфекционных заболеваний, по данным разных исследователей, колеблется от 0,1 до 0,9% [23, 25], но может достигать 2—3% [1, 6, 26] и даже 15,4% [16] и 28% [27] в зависимости от состава обследуемого контингента.

ТАБЛИЦА

Чувствительность и специфичность серологических тестов, рекомендованных для скрининга населения с целью выявления сифилитической инфекции

Вид исследования	Чувствительность при разных формах сифилитической инфекции, %				Специфичность, %	Авторы
	первичный	вторичный	ранний скрытый	поздние формы		
РМП	96	100	100	—	—	[6] [20]
	95,8				—	Цит. по [1]
	81	91	—	94	98	[21]
RPR	60—87	100	—	70	—	[23]
	86	100	98	73	99	[24]
	65,1				98,4	[22]
РПГА	95,1—96,1				99,3	[32]
	64—87	100	99	—	99,9	[23]
	76	100	97	94	99	[24]
	100	100	100	—	—	Цит. по [20]
	99,4				—	Цит. по [1]
	76	100	97	94	99	[21]
ИФА	99,2				99,6	Бабий А.В., 1990
	82	100	100	100	—	[23]
	96	100	100	—	—	[20]
	99,1				—	Цит. по [1]
	95—98				96—100	[16]
	100				98,4	[22]

Следует также отметить, что при исследовании биологического материала пациентов с высоким уровнем реагинов могут наблюдаться ложные отрицательные результаты, что обусловлено так называемым феноменом «прозоны» [18, 23, 28]. Для исключения этого феномена необходимо осуществлять разведение образцов сыворотки крови при проведении исследования, в особенности при обследовании популяций с высокой превалентностью сифилитической инфекции [18, 28].

Реагины, определяемые в нетрепонемных тестах при сифилитической инфекции, являются более лабильными, чем антитела, обнаруживаемые в трепонемных тестах. После проведения адекватного специфического лечения их уровень постепенно снижается, и они перестают определяться [5, 16]. В соответствии с существующими критериями снижение в РМП или RPR титра реагиновых антител в 4 раза, определяемое у больного сифилитической инфекцией в течение года, является показателем успешного проведенного специфического лечения [1, 8, 9, 16, 21, 23, 24]. При этом длительное сохранение позитивности нетрепонемных тестов у больных после адекватной терапии

сифилитической инфекции в ряде случаев в Российской Федерации является основанием для установления дополнительного диагноза «серологическая резистентность» и назначения этим пациентам дополнительного специфического лечения [29—31].

Из представленных данных следует, что применение нетрепонемных серологических тестов (РМП, RPR и др.) является информативным при скрининге и диагностике вторичного и раннего скрытого сифилиса; в то же время клиническая эффективность применения этих нетрепонемных тестов при ранних и поздних формах инфекционного процесса, а также у больных, получивших специфическое лечение, менее выражена.

Трепонемные тесты позволяют определять в образцах биологического материала присутствие специфических антител, направленных против иммунодоминантных антигенов бледной трепонемы. Из регламентированных трепонемоспецифических реакций для скрининга населения с целью выявления сифилиса рекомендованы РПГА и ИФА, способные обнаруживать иммуноглобулины различных классов [1].

РПГА была впервые предложена для диагностики сифилиса G. Blumental (1932) и W. Bachman (1932).

При постановке РПГА антитрепонемные антитела, содержащиеся в исследуемых образцах сыворотки крови, взаимодействуют с куриными эритроцитами, сенсibilизированными антигенами бледной трепонемы, что приводит к образованию иммунных комплексов и формированию на U-образном дне лунок иммунологического планшета осадка с характерной пространственной структурой в виде полусферы или «перевернутого зонтика» (положительный результат регистрируется визуально в условных единицах, «плюсах»: от + до ++++). При отсутствии антитрепонемных антител в исследуемом образце эритроциты диагностикума под действием гравитационных сил собираются в самой нижней точке дна лунки, формируя компактную «пуговку» (результат отрицательный) [1, 18].

По данным Г.Ф. Тимченко (1988), чувствительность РПГА при исследовании сывороток крови больных сифилисом в зависимости от вида используемого антигена (полученного из культуральных или патогенных бледных трепонем) составляла 95,1 и 96,1% соответственно при специфичности 99,3% [32]. По данным ГУ ЦНИКВИ, клиническая чувствительность исследований в РПГА составляла 99,4% [1].

При дифференцированной оценке показатели клинической чувствительности РПГА составили при первичном сифилисе 76%, при вторичном — 100%, при раннем скрытом — 97%, при позднем скрытом сифилисе — 94%; клиническая специфичность результатов исследования — 99% [20, 24, 33].

В работе Н. Young (1992) отмечено, что при лечении первичном сифилисе результаты РПГА бывают положительными в 64—87%, при вторичном — в 100% случаев; ложноположительные результаты исследования в РПГА регистрируются в 0,07%, а ложноотрицательные результаты — в 0,008% случаев [23].

Н.В. Фриго и соавт. (2000) на выборке образцов сыворотки крови больных первичным, вторичным и ранним скрытым сифилисом была показана 100% чувствительность РПГА при всех формах заболевания [20].

К числу установленных недостатков использования РПГА необходимо отнести отсутствие стандартизованных условий проведения исследований с наборами реагентов разных производителей, влияние субъективного фактора при визуальном учете результатов исследования. В последние годы в Российской Федерации разработаны и разрешены к медицинскому применению автоматизированные системы учета и анализа изображений, получаемых в РПГА [34—36], однако уровень их практического внедрения в лабораториях медицинских учреждений еще недостаточно высок.

Несмотря на указанные недостатки, РПГА в настоящее время наравне с ИФА используется при скрининге населения с целью выявления сифилитической инфекции [4, 33, 37—39], так как технология проведения теста позволяет при необходимости осуществлять исследование единичных образцов вне аналитической серии.

ИФА как метод лабораторного исследования был разработан в 70-х годах прошлого века (E. Engvall и P. Perlman, 1972). Принцип исследования заключается в формировании сложного иммунного комплекса «сандвича» на поверхности твердой фазы. В настоящее время наибольшее распространение для диагностики сифилиса получили методики, использующие в качестве антигена рекомбинантные полипептидные аналоги липопротеинов оболочки *T. pallidum*, получаемые биотехнологическими методами [1, 5, 18]. Наиболее часто иммуносорбент для ИФА включает комплекс из 2—3 антигенных рекомбинантных детерминант, таких как Tr15, Tr17, Tr47, в разных сочетаниях [40, 41]. При этом в последние годы производители наборов реагентов применяют не более двух антигенов одновременно. ИФА является высокоспецифичной современной технологией для диагностики сифилитической инфекции. Разработаны автоматизированные условия выполнения как отдельных этапов ИФА, так и всего процесса исследования в целом. Результаты постановки регистрируются на спектрофотометре в виде математической величины, характеризующей оптическое поглощение потока света в реакционной лунке (ОП). Интерпретация результатов исследования образцов осуществляется путем автоматизированного сопоставления величин ОП, наблюдаемого в лунках, по отношению к показателю ОП критическому, выше которого результат измерения оценивается как положительный, свидетельствующий о наличии в образце специфических антител [1, 18]. Результаты ИФА, представленные в оцифрованном виде, позволяют провести полуколичественную оценку уровня антител в образце, а также осуществлять внутрилабораторный контроль качества [42].

К относительным недостаткам ИФА можно отнести большую длительность исследования по сравнению с РМП и РПГА, необходимость приобретения и технического обслуживания специального высокоточного лабораторного оборудования, что увеличивает стоимость проведения теста, а также осуществление исследования только в аналитической серии.

По результатам, полученным в ГУ ЦНИКВИ, чувствительность исследований в ИФА при всех формах сифилиса составила 99,1% [1]. В исследовании, проведенном Г.Ф. Тимченко и А.В. Бабием (1989), также было показано, что клиническая чувствительность ИФА_{igG} при всех формах сифилиса достигала 99,2%, а специфичность — 99,6% [43].

По данным Н. Young (1992), чувствительность ИФА при первичном сифилисе была несколько ниже и составляла 82%, при всех остальных формах этой инфекции — по 100% [23].

В работе Н.В. Фриго и соавт. (2000) было получено 96% положительных результатов в ИФА с сыворотками крови больных первичным и по 100% — с образцами крови от больных вторичным и ранним скрытым сифилисом. Вне зависимости от стадии сифилитической инфекции чувствительность метода составила 98,4% [20]. По данным, представленным в монографии Г.А. Дмитриева и Н.В. Фриго (2004), чувствительность различных вариантов ИФА составляла 95—98%, а специфичность — 96—100% [16].

L. Wang и соавт. (2007) также высоко оценили показатели клинической чувствительности и специфичности ИФА при обследовании на сифилис — 100 и 98,4% соответственно [22].

Приведенные в обзоре данные литературы о клинической значимости результатов нетрепонемных и трепонемных тестов, рекомендуемых для скрининга населения с целью выявления сифилитической инфекции, представлены в таблице.

Как следует из обобщенных данных литературы, среди серологических тестов, регламентированных для скрининга населения на сифилис в Российской Федерации, наиболее высокими показателями клинической эффективности при диагностике всех форм сифилитической инфекции обладают РПГА и ИФА (чувствительность 95—100%, специфичность 99—100%). Применение с целью скрининга нетрепонемных флюкуляционных тестов демонстрирует относительно высокие (91—100%) показатели клинической чувствительности только при вторичном и раннем скрытом сифилисе и недостаточные (60—94%) — при начальных и поздних скрытых его формах, при высоких показателях специфичности получаемых результатов (98—99%).

В этой связи закономерным является вывод о необходимости использования именно трепонемного теста в качестве базового отборочного метода для скрининга населения с целью выявления сифилитической инфекции, так как этот подход обеспечивает максимальную эффективность обнаружения всех клинических случаев.

Однако на практике в Российской Федерации и за рубежом, в условиях высокого распространения сифилитической инфекции, для скрининга населения с целью выявления сифилитической инфекции наиболее широко применяются нетрепонемные тесты [11, 21, 44]. Это позволяет эффективно выявлять манифестные формы сифилиса, а также потенциальных пациентов с сифилитической инфекцией среди больных с соматическими заболеваниями.

Стремительный переход на применение трепонемных тестов (ИФА и РПГА) для широкого обследования

населения на сифилис, осуществленный в ряде субъектов Российской Федерации в соответствии с рекомендациями приказа Минздрава России № 87 [1], неизбежно привел к выявлению не только лиц с впервые установленным диагнозом, но и значительного числа пациентов, ранее переболевших сифилисом и получивших лечение по поводу сифилитической инфекции, в сыворотке крови которых все еще могли циркулировать антитела к антигенам *T. pallidum*. Выявление указанных категорий пациентов требовало их дополнительного обследования в условиях специализированных медицинских организаций дерматовенерологического профиля, что существенно повышало материальные расходы этих организаций на лабораторные нужды [45] и/или приводило к необоснованной диагностике скрытых поздних или неуточненных, как ранние или поздние, форм сифилитической инфекции у части пациентов, которые не могли подтвердить факт заболевания сифилисом и получения адекватного лечения в прошлом в связи с отсутствием необходимых выписок из медицинской документации [26, 39]. Учитывая полученный опыт, отдельные руководители учреждений дерматовенерологического профиля убедительно призывали к применению для целей первичного обследования на сифилис алгоритма, основанного на использовании только нетрепонемных тестов, и лишь в случаях получения положительных результатов нетрепонемных тестов рекомендовалось проводить их верификацию в одном из трепонемных тестов [45].

Подобный подход, на наш взгляд, являлся временной уступкой экономическим реалиям современного отечественного здравоохранения и несовершенству системы учета пациентов. С позиций эффективности и своевременного проведения противозидемических мероприятий среди населения именно скрининговые методы с высокой клинической чувствительностью и специфичностью (трепонемные тесты) должны в максимальной степени обеспечивать выявление всех пациентов, которые в течение жизни переболели сифилитической инфекцией. Этого мнения придерживаются и другие специалисты практического здравоохранения [46—50].

В Соединенных Штатах Америки традиционное первичное обследование населения для выявления сифилитической инфекции включало два серологических теста: недорогой нетрепонемный и один из более затратных автоматизированных трепонемоспецифических тестов (ИФА или иммунохемилюминесценция). Исследователями американских центров по контролю заболеваемости под руководством R. Ballard и D. Cox на основании данных, полученных в 2005—2006 гг. в 4 лабораториях Нью-Йорка, было показано существенное различие в величине экономических затрат и клинической эффективности скрининга в зависимости от того, какой лабораторный метод применялся для исследования первым. При исследовании 116 822

образцов крови в ИФА всего было выявлено 6 587 (6%) положительных результатов, из которых 2 884 (44%) показали положительные, а 3 664 (56%) — отрицательные результаты в последующем исследовании в RPR тесте. Авторы обратили внимание, что около 3% (3 664 из 116 822) пациентов остались бы недостаточно обследованными при алгоритме исследования, который в качестве первоначального теста использует нетрепонемный тест [51]. Полученные данные послужили основанием для оценки с позиций цена — эффективность применения для первичного скрининга на сифилис алгоритма, основанного на выборе трепонемного теста в качестве первоначального. Показаны несколько более высокая стоимость первичного применения иммуноферментного или иммунохемилюминесцентного анализов и более частое назначение специфического лечения по сравнению с первичным исследованием в нетрепонемных тестах [52].

Целесообразность выбора указанного алгоритма подтверждается данными практической медицины. У части пациентов, ранее переболевших сифилисом

и получивших специфическое лечение и при этом показывающих отрицательные результаты в РМП или RPR, но положительные в трепонемных тестах, нередко при углубленном обследовании выявляются клинические признаки специфического поражения висцеральных органов или центральной нервной системы [26, 53].

Таким образом, вне зависимости от уровня prevalence сифилитической инфекции в популяции представляется целесообразным проведение скрининга населения на сифилис с применением трепонемных тестов, обладающих высокими показателями клинической эффективности. Пациенты, показавшие при скрининге положительные результаты трепонемных или нетрепонемных тестов, должны дополнительно обследоваться в условиях медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Для оперативного решения организационных вопросов в каждом конкретном случае необходимо разрабатывать персонализированные медицинские документы в электронном виде, а также внедрять системы автоматизированного учета различных контингентов пациентов. ■

Литература

1. Приказ Минздрава Российской Федерации № 87 от 26.03.2001 г. «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса».
2. Эглстоун С.И., Тернер А.Дж.Л. Серологическая диагностика сифилиса. ИППП 2001; 3: 4—9.
3. Янг Х. Рекомендации по серологической диагностике сифилиса. ИППП 2001; 3: 10—13.
4. Чеботарев В.В., Земцов М.А., Павлик Л.В. и др. Оценка серологического комплекса РМП + РПГА в диагностике сифилиса. X Всерос. конф. дерматовенерологов, посвящ. 85-летию ЦНИКВИ. «Организация оказания дерматовенерологической помощи в современных условиях: Тезисы научных работ М.: 2006: 76.
5. Китаева Н.В., Фриго Н.В., Мелехина Л.Е. Актуальные проблемы сифилидологии. Современные технологии диагностики сифилитической инфекции. Вестн. дерматол. и венерол. 2008; 5: 51—59.
6. Овчинников Н.М., Беднова В.Н., Делекторский В.В. Лабораторная диагностика заболеваний, передаваемых половым путем. М.: Медицина, 1987.
7. Larsen S.A., Pope V., Johnson R.E. et al. Manual of tests for syphilis (9-th Ed.). Washington: DC, 1998; 362.
8. Петришина С.В. Лабораторная диагностика сифилиса. Росс. журн. кож. и вен. бол. 2004; 2: 46—49.
9. Соколовский Е.В., Савичева А.М. и др. Лабораторная диагностика сифилиса: методические рекомендации. СПб: Н-Л., 2009; 72.
10. Wicher K., Wicher V. Experimental syphilis in guinea pig. Crit Rev Micro-biol 1989; 16 (3): 181—234.
11. Baughn R.E., Wicher V., Wicher K. Production of rheumatoid factor in ad-optimely immune guinea-pigs after challenge with *Treponema pallidum*. Immunology 1992 (Aug); 76 (4): 548—52.
12. Schlattner U., Tokarska-Schlattner M., Ramirez S. et al. Mitochondrial kinases and their molecular interaction with cardiolipin. Biochim Biophys Acta 2009 (Oct); 1788 (10): 2032—47.
13. Lin L., Shroyer L., Walter A. et al. Monoclonal IgM antiphosphatidylserine antibody reacts against cytoskeleton-like structures in cultured human umbilical cord endothelial cells. Am J Reprod Immunol 1995 (Jan); 33 (1): 97—107.
14. Pangborn M.C. Cardiolipin and its application in a chemically purified anti-gen for the serodiagnosis of syphilis. Proc NY State Assoc Public Health Lab 1946; 26 (1): 26—9.
15. Резникова Л.С. Кардиолипиновые антигены в серодиагностике сифилиса. Сов. мед. 1953; 1: 40—42.
16. Дмитриев Г.А., Фриго Н.В. СИФИЛИС. Дифференциальный клинико-лабораторный диагноз. М.: Медицинская книга, 2004; 366.
17. Фриго Н.В. Стандарты и алгоритмы диагностики сифилиса в России и за рубежом. Актуальные вопросы дерматологии, венерологии и дерматокосметологии: Материалы V съезда дерматовенерологов Республики Беларусь. Минск: «ДокторДизайн», 2006: 143—149.
18. Кубанова А.А., Ротанов С.В., Фриго Н.В. Обеспечение внутрилабораторного контроля качества при выполнении серологических исследований с целью диагностики сифилиса: Сб. стандартных операционных процедур СОП № СИФ 003/01; СОП № СИФ 004/01; СОП № СИФ 005/01; СОП № СИФ 006/01. Изд. 2-е, исправленное. М.: ФГУ «ГНЦД Минздрава России», 2008; 108 (www.cnikvi.ru).
19. Ротанов С.В., Фриго Н.В. и др. О качестве серологической диагностики сифилиса в дерматовенерологических учреждениях Российской Федерации. Вестн. дерматол. и венерол. 2010; 5: 45—50.
20. Фриго Н.В., Комарова В.Д., Обрядина А.П. и др. Сравнительные результаты иммуноферментного анализа, реакции пассивной гемагглютинации и микрореакции в серодиагностике сифилиса. Вестн. дерматол. и венерол., 2000; 4: 34—36.
21. Лосева О.К., Ловенецкий А.Н. Эпидемиология, клиника, диагностика и лечение сифилиса. Руководство для врачей. В кн.: Опыт организации борьбы с сифилисом в субъекте Российской Федерации. Екатеринбург: Чароид, 2002: 159—248.
22. Wang L.N., Zheng H.Y., Li J. et al. Sensitivity and specificity of ELISA based on recombinant *Treponema pallidum* antigen and rapid plasma reagin test in diagnosis of syphilis: a comparative study. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2007 (Jun); 87 (24): 1721—2.
23. Young H. Syphilis: new diagnostic directions. Int J of STD & AIDS 1992; 3: 391—413.

24. Larsen S., Steiner B.M., Rudolph A.N. Laboratory diagnosis and interpretation of test for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8 (1): 1—21.
25. Тацкая Л.С. Состояние серодиагностики сифилиса в Украине и перспектива ее дальнейшего развития. *Дерматология та венерология* 2002; 1 (15): 58—61.
26. Ломоносов К.М., Новоселов В.С. Положительные серологические реакции на сифилис как проблема в клинической медицине. *Росс. журн. кож. и вен. бол.*, 2005; 4: 5—7.
27. Peeling R.W., Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Organ* 2004 (Jun); 82 (6): 439—46.
28. Егисбаев М.К., Рукавишников Н.В., Дерипсалдинова А.К. Вторичный сифилис и феномен прозоны. Всероссийская конференция дерматовенерологов «Современные направления диагностики, лечения и профилактики ИППП и дерматозов». Тезисы научных работ. Н. Новгород, 2006; 88—89.
29. Соколовский Е.В. Серологическая резистентность после лечения сифилиса (причины и факторы развития, профилактика и лечение). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 1995; 40.
30. Баткаева Н.В. Серорезистентность при сифилисе (обзор литературы). *Росс. журн. кож. и вен. бол.*, 2008; 6: 45—52.
31. Лечение и профилактика сифилиса: методические указания. М.: Минздравсоцразвития РФ, 1999; 20.
32. Тимченко Г.Ф., Беднова В.Н., Басова Н.Н. и др. Чувствительность и специфичность реакции пассивной гемагглютинации с эритроцитарными антигенами из культуральных и патогенных бледных трепонем. *Вестн. дерматол. и венерол.*, 1988; 3: 20—21.
33. Соколовский Е.В., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и др. Руководство по лабораторной диагностике сифилиса в странах Восточной Европы. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2008; 5: 87—96.
34. Коноплева М.В., Даниленко В.В., Чернова Т.А. и др. Аппаратно-программный комплекс для серодиагностики сифилиса методом РПГА: «Критерий 2». *Клин. дерматол. и венерол.*, 2006; 4: 17—22.
35. Зайко В.В., Стериополо Н.А., Калачева О.С. и др. Видеоцифровая система «Эксперт-Лаб» для лабораторной диагностики сифилиса. X Всероссийская конференция дерматовенерологов, посвященная 85-летию ЦНИКВИ: «Организация оказания дерматовенерологической помощи в современных условиях. Тезисы научных работ. М.: ЦНИКВИ, 2006: 74.
36. Марданлы С.Г., Толстых Н.С., Бурлак М.В. Новейшие разработки фирмы «ЭКОлаб» в лабораторной диагностике сифилиса и современные возможности учета результатов различных методов. III Всероссийский конгресс дерматовенерологов. Тезисы научных работ. Казань, 2009: 101.
37. Перламутров Ю.Н., Василенко Т.И., Быстрицкая Е.А. Комплекс РПГА и ИФА в диагностике и контроле лечения больных сифилисом. IX Всероссийский съезд дерматовенерологов. М.: 2005; II: 49.
38. Савенков В.В., Милонова Т.И., Новоселов В.С. и др. Тест иммуноферментного анализа (ИФА) при профилактическом обследовании на сифилис. VI Научно-практическая конференция «Социальнозначимые заболевания в дерматовенерологии. Диагностика, терапия, профилактика»: Сб. тез. М., 2006: 270—271.
39. Куляш Г.Ю., Сабаяев М.И. Актуальные вопросы лабораторной и клинической диагностики сифилиса в Саратовской области, связанные с реализацией Приказа МЗ РФ № 87 от 26.03.2001 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса». *Клин. дерматол. и венерол.*, 2007; 3: 19—23.
40. Корогодина Д.В., Богущ П.Г., Казарова Т.А. и др. Новые рекомбинантные антигены: использование в серодиагностике сифилиса. IX Всероссийский съезд дерматовенерологов. Тезисы научных работ. М., 2005; II: 47.
41. Иванов А.М., Теличко И.Н., Ходосевич Е.В. и др. Комплексный подход к повышению информативности серологической диагностики сифилиса. IX Всероссийский съезд дерматовенерологов. Тезисы научных работ. М., 2005; II: 46—47.
42. Внутривлабораторный контроль качества серодиагностики сифилиса методом иммуноферментного анализа (авторы: Н.В. Фриго, С.В. Ротанов, А.А. Кубанов). Новая медицинская технология. Регистрационное свидетельство № ФС-2007/053-У от 20.04.2007.
43. Тимченко Г.Ф., Бабий А.В. Чувствительность реакции пассивной гемагглютинации и иммуноферментного анализа при сифилисе. Тезисы докладов VI Всероссийского съезда дерматологов и венерологов (25—26.09.1989), Челябинск, 1989: 210—211.
44. Фриго Н.В., Ротанов С.В., Лесная И.Н. и др. Лабораторная диагностика ИППП в Российской Федерации. Результаты национального исследования. *Вестн. дерматол. и венерол.*, 2008; 5: 33—41.
45. Чеботарев В.В., Чеботарева Н.В. Последствия эпидемии сифилиса в России и пути ее решения. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии, 2010; 5: 5—9.
46. Вагнер В.П., Крайнова Н.Н., Луговская Г.И. К вопросу о совершенствовании серодиагностики сифилиса. *Новости «Вектор-Бест»*, 2007; 3 (45); (<http://www.vector-best.ru/nvb/n45.pdf>).
47. Милонова Т.И., Новоселов А.В., Савенков В.В. Тест иммуноферментного анализа (ИФА) при профилактическом обследовании на сифилис. Тезисы научных работ. II Всероссийский конгресс дерматовенерологов. Санкт-Петербург, 2007: 139.
48. Патрушева Н.Б., Дашевская Н.Н., Дегтярева Г.Н. и др. Новый комплекс серологических реакций для скрининговых исследований на сифилис. Тезисы научных работ. II Всероссийский конгресс дерматовенерологов. Санкт-Петербург, 2007: 141.
49. Фахретдинова Х.С., Имельбаева Э.А., Гильманов А.Ж. О значимости современных серологических методов исследования сифилиса у детей и подростков. Тезисы научных работ XI Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов. Екатеринбург, 2010: 14.
50. Рокицкая В.Н., Минуллин И.К., Низамова Н.И. и др. Практические аспекты современной серологической диагностики сифилиса. *Росс. журн. кож. и вен. бол.* 2005; 4: 10—13.
51. Peterman T., Schillinger J., Blank S. et al. Syphilis Testing Algorithms Using for Initial Screening. Four Laboratories, New York City, 2005—2006. *MMWR* 2008 (www.cdc.gov/mmwr).
52. Owusu-Edusei K.Jr., Peterman T.A., Ballard R.C. Serologic testing for syphilis in the United States: a cost-effectiveness analyses of two screening algorithms. *Sex Transm Dis* 2011 (Jan); 38 (1): 1—7.
53. Юлдашев К.А., Курбанова Н.К., Юлдашев К.К. К вопросу скрытого сифилиса. III Всероссийский конгресс дерматовенерологов. Тезисы научных работ. Казань 2009; 97—98.