

ЭКСПЕРТНАЯ ПАНЕЛЬ КОНТРОЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ «ЭП СИФИЛИС» ДЛЯ СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СИФИЛИТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

С.В. РОТАНОВ, Н.В. ФРИГО, А.А. КУБАНОВ

Ep syphilis expert panel of control materials for serological diagnostics of syphilis

S.V. ROTANOV, N.V. FRIGO, A.A. KUBANOV

Об авторах:

С.В. Ротанов — ведущий научный сотрудник отделения лабораторной диагностики сифилиса отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, д.м.н., доцент

Н.В. Фриго — главный научный сотрудник, заведующий отделом лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, д.м.н.

А.А. Кубанов — заместитель директора по научной работе ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, д.м.н., профессор

Приведены результаты разработки в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» набора реагентов «Экспертная панель контрольных сывороток для серодиагностики сифилиса «ЭП СИФИЛИС», предназначенного для проведения мероприятий внутрилабораторного и внешнего контроля качества указанных видов клинических лабораторных исследований. Экспертная панель включает 4 образца контрольных материалов: два из них содержат антитела к *T. pallidum* в высокой и низкой концентрации и два других образца — не содержат эти антитела.

В соответствии с международными рекомендациями по производству биологических стандартов и референсных образцов контрольные материалы «ЭП СИФИЛИС» разработаны в нативной жидкой форме в готовом к применению виде; производятся на основе матрицы сыворотки крови человека.

Инфекционная безопасность контрольных материалов обеспечивается благодаря предварительному исследованию сырьевых материалов на наличие маркеров гемотрансмиссивных инфекций (ВИЧ и гепатиты человека В и С) и термической инактивации (при 56 °С в течение 3 ч.). Сохранение специфической активности разработанных контрольных материалов в период гарантированного срока годности (6 мес.) обеспечивается путем добавления к ним стабилизирующего (консервирующего) реагента проклин-300 в конечной концентрации 0,1 % и проведения стерилизующей фильтрации. Регулярное применение разработанных контрольных материалов в клинико-диагностических лабораториях учреждений здравоохранения направлено на стандартизацию и повышение качества исследований для диагностики сифилитической инфекции.

Ключевые слова: сифилис, контрольные материалы, серологические методы исследования, экспертная панель, «ЭП СИФИЛИС».

GNTSD Rosmedtekhology (State Research Center for Dermatology and Venereology of the Federal Agency for High-Technology Medical Aid) created a set of agents entitled "EP SYPHILIS expert panel of reference serums for serological diagnostics of syphilis" intended for internal laboratory and external quality control for these types of clinical laboratory tests. The expert panel includes four samples of reference materials: two samples containing the anti-*T. pallidum* antibody in high and low concentrations, and two other samples without the antibodies.

According to the international recommendations for production of biological standards and reference samples, EP SYPHILIS control materials are prepared in a native liquid form ready for administration; the materials are produced based on the human blood serum matrix.

The infection security of the control materials is ensured due to the preliminary examination of raw materials for the presence of markers of hemotransmissible infections (HIV and human B and C hepatitis) and thermal inactivation (within three hours at the temperature of 56°C). The specific activity of these control materials during the warranty period (six months) is ensured by means of adding Proclean 300, a stabilizing agent (preservative), in the final concentration of 0.1%, and sterilizing filtration.

Regular application of these control materials in clinical and diagnostics laboratories of health care institutions is aimed at standardization and improvement of the quality of tests intended for diagnostics of syphilis.

Key words: syphilis, control materials, serological study methods, expert panel, EP SYPHILIS.

Одним из условий, позволяющих обеспечивать высокое качество лабораторных исследований, является систематическое проведение в клинико-диагностических лабораториях мероприятий внутрилабораторного и внешнего контроля качества с использованием контрольных материалов [1]. При этом рекомендуется применять несколько контрольных материалов с различными значениями изучаемого параметра, характеризующими области как патологических, так и нормальных значений. Только такое комплексное исследование контрольных материалов позволяет с высокой достоверностью оценивать качество выполнения лабораторного теста в каждой аналитической серии [2—6].

Особые требования к качеству лабораторных исследований должны предъявляться при обследовании пациентов с социально значимыми заболеваниями, к которым относят инфекции, передаваемые половым путем, в частности сифилитическую инфекцию. Отсутствие разрешенных к применению в Российской Федерации наборов (панелей) контрольных материалов для серодиагностики сифилиса длительное время являлось фактором, ограничивающим применение внутрилабораторного и внешнего контроля качества в медицинских организациях, осуществляющих диагностику сифилиса серологическими методами.

Целью исследования явилась разработка контрольных материалов, позволяющих обеспечить проведение мероприятий внутрилабораторного и внешнего контроля качества серологических исследований, применяемых для диагностики сифилиса.

Для достижения указанной цели было необходимо:

- определить качественный и количественный состав набора контрольных материалов;
- разработать и экспериментально обосновать способ стабилизации контрольных материалов, обеспечивающий сохранение их специфической активности (стабильный уровень антител в течение гарантированного срока хранения);
- разработать технологию их промышленного производства.

Материал и методы

В качестве сырья для приготовления контрольных материалов, предназначенных для серодиагностики сифилиса, были использованы:

- образцы цельной донорской крови и плазмы, показавшие отрицательные результаты серологических исследований на наличие антител к возбудителю сифилиса, а также маркеров вирусов иммунодефицита и гепатитов В и С человека (антитела к ВИЧ-1,2, HCV и антигены p24 и HBsAg);
- образцы донорской крови, содержащие антитела к *T. pallidum*, отбракованные для применения в качестве сырья для изготовления препа-

ратов крови. Основанием для передачи указанных образцов донорской крови из отделений переливания крови учреждений здравоохранения для их промышленной утилизации явились положения Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 147 от 21.02.2005 г. [7].

Все образцы были исследованы в серологических тестах, применяемых для диагностики сифилиса:

- определение реагиновых антител в двух преципитационных тестах с кардиолипновым антигеном (реакции микропреципитации — РМП и быстрым плазмареагиновом тесте — RPR) проводили с использованием наборов «Сиф-АгКЛ-РМП» и «Сифилис RPR тест» производства ООО «ЭКОлаб» (г. Электрогорск Московской обл.);
- определение трепонемоспецифических антител в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) осуществляли с помощью набора «Люис РПГА тест» производства ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС» (Москва);
- определение в иммуноферментном анализе (ИФА) антител к возбудителю сифилиса (иммуноглобулинов классов М, G и А суммарно), вирусам иммунодефицита (ВИЧ-1, 2) и гепатита С (HCV) человека, а также HBsAg и антигена p24 вируса HIV₁ было проведено с использованием соответствующих наборов реагентов фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирская обл.).

Показателями специфической активности антител к *T. pallidum* в контрольных материалах служили: результаты полуколичественного определения антител (титр) в RPR и РПГА и коэффициент позитивности в ИФА.

В качестве консерванта контрольных материалов был применен реагент проклин (ProCline-300 производства фирмы «Supelco», США).

Стерилизующую фильтрацию опытно-экспериментальных серий контрольных материалов осуществляли через префильтр с калиброванной величиной пор 0,8 мкм (glass fiber prefilters) и фильтры 0,45 и 0,22 мкм (nitrocellulose membrane) производства фирмы «Millipore Corp» (США).

Результаты и обсуждение

При разработке контрольных материалов для серодиагностики сифилиса были учтены рекомендации по созданию международных стандартов и референсных материалов биологического происхождения [8, 9], требования нормативных документов Министерства здравоохранения Российской Федерации, касающиеся производства медицинских иммунобиологических препаратов [10], и научные разработки специалистов, занимающихся этими проблемами [11—14].

Наиболее приемлемой формой выпуска контрольных материалов для выявления маркеров ин-

фекционных заболеваний серологическими методами в настоящее время считается форма экспертной панели. Указанный вид панели контрольных материалов представляет собой набор из нескольких естественных образцов биологического материала, содержащих и не содержащих антитела к соответствующему возбудителю, полностью охарактеризованных методами, официально разрешенными к применению с использованием сертифицированных тест-систем. Экспертная панель контрольных материалов для серодиагностики сифилиса в соответствии с перечисленными требованиями [9—11] должна включать несколько неразведенных образцов сыворотки крови человека в жидком (нативном) виде, полученных от здоровых людей и больных сифилисом, так как такие контрольные материалы по своим свойствам в наибольшей степени приближены к образцам пациентов, исследуемым в клинико-диагностических лабораториях медицинских организаций.

В состав разработанной экспертной панели контрольных сывороток для серодиагностики сифилиса «ЭП СИФИЛИС» были включены 4 образца контрольных материалов. Два из них, содержавшие антитела к *T. pallidum* (один — в высокой — КМ+ и один — в низкой концентрации — КМ+_{слабый}), позволяли в процессе контроля получать в серологических тестах положительные результаты, соответствующие патологическим значениям, выявляемым у больных сифилисом, и таким образом осуществлять контроль качества исследований с позиций их клинической чувствительности. Введение в состав экспертной панели контрольного материала с низкой концентрацией антитрепонемных антител позволяло также контролировать уровень аналитической чувствительности исследования, т. е. способность метода или набора реагентов для этого метода обеспечивать выявление в исследуемых пробах антител к *T. pallidum* не ниже, чем содержалось в образце КМ+_{слабый}. Два других образца контрольных материалов, не содержавшие антитрепонемные антитела, КМ-, при исследовании в серологических тестах показывали отрицательные результаты, соответствующие нормальным значениям у пациентов, не страдавших сифилисом; их исследование в аналитической серии обеспечивало контроль клинической специфичности диагностических методов.

Для осуществления внутрилабораторного контроля качества современных серологических тестов требуется небольшое количество образца контрольного материала: по 10—50 мкл (для RPR, РПГА, ИФА, РИФ и иммуноблоттинга) или по 100 мкл (для РМП). Исследование контрольных материалов должно включаться в каждую аналитическую серию или повторяться через установленное количество исследуемых проб, полученных от пациентов. Для обеспечения мероприятий внутрилабораторного контроля качества был рассчитан оптимальный объем контрольного материала в индивидуальной упаков-

ке, который составил 500 мкл; эта доза контрольной сыворотки позволяла в условиях одной лаборатории в течение 1 нед. обеспечивать ежедневное проведение внутрилабораторного контроля качества различных серологических тестов. При этом объем выпуска каждой производственной серии экспертной панели контрольных материалов должен составлять не менее 50—80 комплектов, чтобы обеспечить возможность непрерывного экономически обоснованного проведения установочных серий исследований и регулярное проведение внутрилабораторного контроля качества в течение продолжительного времени (6—8 месяцев) [1, 4, 5].

При разработке контрольных материалов для серодиагностики сифилиса, позволяющих систематически осуществлять внутрилабораторный контроль качества, было необходимо обеспечить условия их длительного хранения без существенного изменения специфической активности.

Одним из известных эффективных методов сохранения биологических препаратов в нативной жидкой форме является включение в их состав реагентов химической природы, обладающих консервирующими и/или антимикробными свойствами. В качестве стабилизаторов обычно используют высокомолекулярные природные или синтетические соединения и поверхностно-активные вещества, которые за счет электростатической гидрофобной природы посредством нековалентных связей взаимодействуют с поверхностью молекул иммуноглобулинов, образуя стабильные комплексы. Кроме того, с этой целью также применяют реагенты с выраженной антимикробной активностью (органические соединения ртути, борная кислота, антибиотики и др.). В качестве консерванта при разработке контрольных материалов для серодиагностики сифилиса был использован реагент проклин (ProCline-300) в конечной концентрации 0,1%. Проклин — реагент мягкого действия на основе нейтрального глицерина (смесь двух активных изотиазолонов: 2-метил-4-изотиазолин-3-он и 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он), не оказывающий влияния на результаты серологических тестов и проявляющий бактерицидный эффект благодаря инактивации специфических энзимов окислительно-восстановительного цикла Кребса в микробных клетках [15]. Проклин в конечной концентрации 0,05—0,3—1,0% в настоящее время широко используют для сохранения компонентов диагностических наборов реагентов.

Использование стабилизаторов для сохранения растворов белковых компонентов сочетают с проведением процедуры стерилизации, завершающей процесс производства препаратов, и разработкой условий их последующего хранения. С целью удаления микробного загрязнения была применена технология стерилизующей фильтрации контроль-

ных материалов через наборы фильтров с калиброванной величиной пор 0,8—0,45—0,22 мкм. Хранение готовых контрольных материалов было рекомендовано осуществлять в условиях охлаждающей камеры бытового холодильника (при температуре 4—8 °С) и при защите от воздействия прямого солнечного света.

Для организации опытно-экспериментального производства набора реагентов «ЭП СИФИЛИС» в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» был разработан пусковой регламент производства № ПУР 01897647-012-06 (утвержден 20 декабря 2006 года). В соответствии с этим документом технологический процесс производства компонентов панели КМ включал следующие этапы:

- получение сыворотки крови человека;
- приготовление стандартных «отрицательных» образцов предприятия;
- приготовление стандартных «положительных» образцов предприятия;
- валидация методов лабораторного исследования (тест-систем и наборов реагентов, используемых для определения антител к *T. pallidum*), работы операторов и условий исследования в производственной лаборатории;
- отбор сырьевых материалов из банка образцов сыворотки крови предприятия, необходимых для изготовления компонентов одной производственной серии панели контрольных материалов;
- изготовление каждого компонента экспертной панели контрольных материалов;
- розлив, маркировка и комплектация наборов производственной серии;
- контроль в отделе биологического технологического контроля готовой серии изделия медицинского назначения (экспертной панели контрольных материалов для серодиагностики сифилиса) и установление аттестационных характеристик ее компонентов в различных методах серологических исследований с наборами реагентов различных производителей.

Для экспериментальной оценки протективности действия ProCline-300 на специфическую активность антител к *T. pallidum* была изучена динамика титров указанных антител в процессе длительного хранения 20 опытно-экспериментальных образцов контрольных материалов (16 — содержащих антитела к *T. pallidum* и 4 — не содержащих указанные антитела), изготовленных в соответствии с разработанным регламентом производства.

Для этого от больных с установленным диагнозом сифилитической инфекции, а также от здоровых доноров крови было получено по 20 мл цельной крови, послужившей сырьем для приготовления контрольных материалов. На основании результатов исследования этих образцов в РМП, RPR, РПГА и ИФА были приготовлены три группы контрольных материалов (КМ): 1-я группа — шесть КМ+, содержащих реакти-

новые и антирепонемные антитела в высокой концентрации (реагины с титром 1:32—1:16 в нетрепонемных тестах РМП и RPR, антирепонемные антитела — с титром 1:2560—1:1280 в РПГА и коэффициентом позитивности — 14,6—16,0 в ИФА); 2-я группа — десять КМ+^{слабый}, содержащих реактины и антирепонемные антитела в низкой концентрации (с титром реагинов — 1:8—1:2, антирепонемных антител 1:1280-1:1640 в РПГА и коэффициентом позитивности 5,8—10,0 в ИФА), и 3-я группа — четыре КМ-, не содержащих антитела к *T. pallidum*. К каждому образцу сыворотки крови добавляли проклин-300 в конечной концентрации 0,1 %, тщательно перемешивали и проводили стерилизующую фильтрацию. Каждый образец КМ в стерильных условиях разливали по 200 мкл в стерильные пробирки типа эппендорф объемом 0,6 мл, укупоривали их крышками, маркировали и помещали на хранение в бытовой холодильник при температуре +4—8 °С. Приготовленные опытно-экспериментальные образцы контрольных материалов повторно исследовали в ИФА и RPR с интервалами 15—20 дней на протяжении 7 мес.; всего с каждым образцом было проведено по 13—14 исследований.

Результаты первоначального полуколичественного определения активности антител, полученные при аттестации экспериментальных образцов контрольных материалов (до закладки их на хранение), были приняты за 100%. Результаты последующих исследований контрольных материалов в различные сроки их хранения сопоставляли с первоначальными исходными значениями и выражали в процентах.

Изучение динамики специфической активности образцов контрольных материалов, содержащих антитела к *T. pallidum* в высокой ($n = 6$) и низкой ($n = 10$) концентрации, на протяжении 7 мес. хранения при температуре + 4—8 °С показало:

- стабильное воспроизведение на протяжении 7 мес. наблюдения результатов исследования реагиновых и антирепонемных антител (в RPR и РПГА соответственно) во всех образцах контрольных материалов, содержащих антитела к *T. pallidum* в высокой концентрации, и в 8 из 10 образцов контрольных материалов, содержащих антитела к *T. pallidum* в низкой концентрации;
- снижение через 6 мес. хранения титра реагиновых антител (на одно разведение в RPR) в 2 из 10 образцов контрольных материалов с первоначально низкой концентрацией антител к *T. pallidum* при сохранении исходных значений титра репонемоспецифических антител по результатам РПГА;
- сохранение на протяжении 3—4 мес. стабильных показателей коэффициента позитивности при исследовании в ИФА образцов контрольных материалов, содержащих антитела к *T. pallidum*, и постепенное понижение величины ко-

эфициента позитивности с большинством образцов начиная с 4—5 месяцев хранения (снижение на 5—10 % от исходного значения); при этом к концу 7 мес. наблюдения общее снижение показателей коэффициента позитивности в ИФА (отражающее уровень активности антител в контрольных материалах) достигало 20—25 % (рис. 1).

В образцах, не содержащих антител к *T. pallidum*, за весь период наблюдения ложные положительные результаты исследования не определялись.

В соответствии с требованиями ОСТ 91500.13.0001-2003 для клинических методов исследования с количественной оценкой изучаемых показателей предельные значения смещения или вариации результатов лабораторных показателей в контрольном материале установлены в пределах 4—17 % [1]. Серологические исследования по выявлению специфических антител относят к методикам с полуколичественным способом регистрации результатов. Отклонения результатов исследования разработанных контрольных материалов для диагностики сифилиса, полученные за 6 мес. наблюдения, не превышали в сумме 10—12 %, в связи с чем они были оценены как приемлемые для обеспечения внутрилабораторного контроля качества. Проведенные исследования и полученные результаты позволили определить гарантированный срок годности контрольных материалов, который составил 6 мес. при хранении в условиях бытового холодильника при температуре 4—8 °С.

Потенциальный риск применения набора реагентов «ЭП СИФИЛИС», согласно требованиям ГОСТ Р 51609-2000, соответствует классу «2б».

Инфекционная безопасность контрольных материалов в составе «ЭП СИФИЛИС» обеспечивается благодаря предварительному исследованию донорской крови на наличие маркеров гемотрансмиссивных инфекций (ВИЧ и гепатиты В и С человека) и термической инактивации сырьевого материала при температуре 56 °С в течение 3 ч.

При подготовке «Экспертной панели контрольных сывороток для серодиагностики сифилиса «ЭП СИФИЛИС» к государственной регистрации в качестве изделия медицинского назначения в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» также были разработаны проекты необходимой нормативно-технической документации: Технические условия ТУ 9398-001-01897647-2007 и Нормативный документ на производство набора реагентов «ЭП СИФИЛИС», а также Инструкция по применению и макеты внутренних и внешних этикеток набора реагентов «ЭП СИФИЛИС» (рис. 2).

В соответствии с приказом Росздравнадзора № 2797-Пр/07 от 18 сентября 2007 г. изделие медицинского назначения Набор реагентов «Экспертная панель контрольных сывороток для серодиагностики сифилиса «ЭП СИФИЛИС» разрешено к производству, продаже и применению на территории Российской Федерации; выдано регистрационное удостоверение № ФСР-2007/00695, срок действия которого не ограничен.

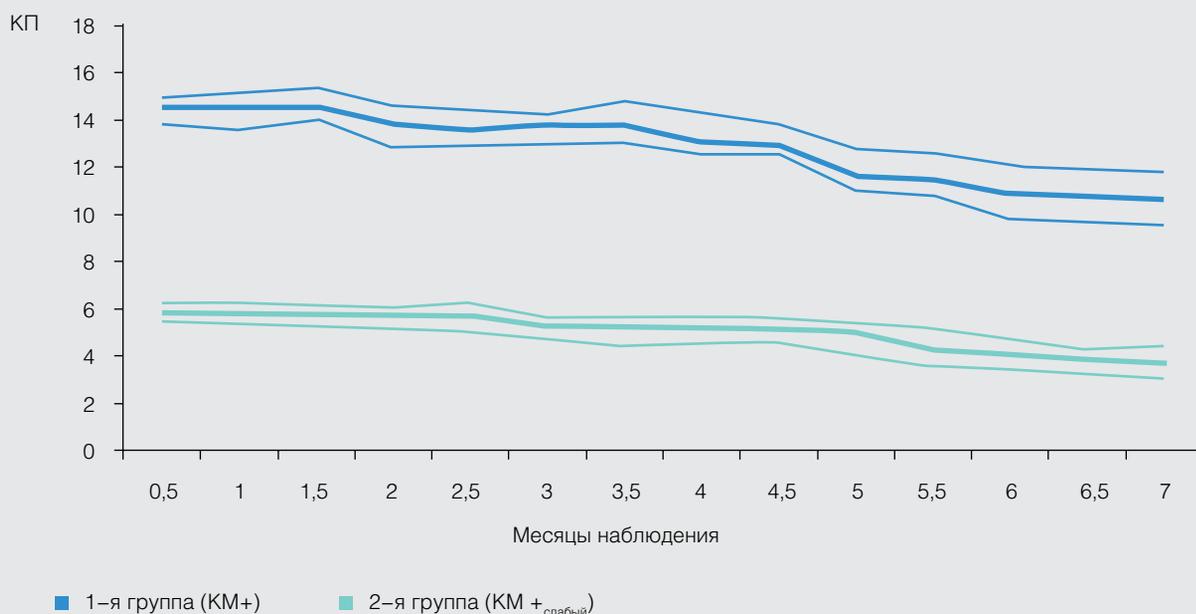


Рис. 1. Изменение средних показателей коэффициента позитивности (КП) в ИФА при исследовании контрольных материалов экспертной панели «ЭП СИФИЛИС», содержащих антитела к антигенам *T. pallidum*, в процессе их хранения (средние значения и диапазон колебаний полученных результатов)

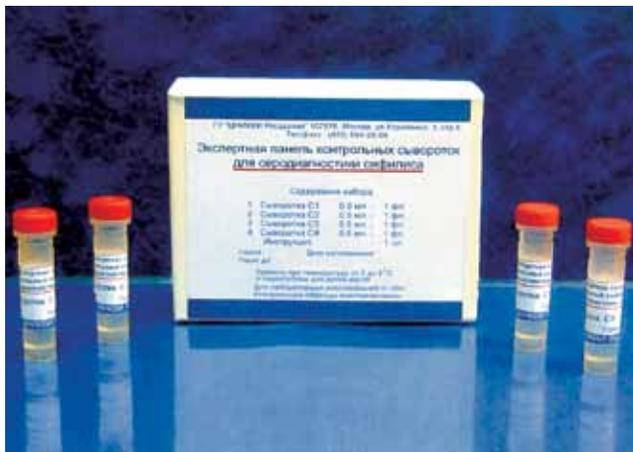


Рис. 2. Изделие медицинского назначения «Экспертная панель контрольных сывороток для серодиагностики сифилиса «ЭП СИФИЛИС» по ТУ 9398-001-01897647-2007 (РУ № ФСР-2007/00695 утверждено приказом Росздравнадзора № 2797-Пр/07 от 18.09.2007 г.)

Разработка, регистрация и последующее серийное производство панели «ЭП СИФИЛИС» обеспечили возможность регулярного проведения мероприятий внутрилабораторного контроля качества, а также циклов внешнего контроля качества регламентированных серологических тестов для диагностики сифилиса, осуществлявшихся ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» в 2004—2009 гг. в лабораториях специализированных лечебно-профилактических учреждений дерматовенерологического профиля [16, 17].

Литература

1. Приказ Минздрава РФ № 220 от 26 мая 2003 года «Об утверждении отраслевого стандарта «Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов (ОСТ 91500.13.0001-2003)».
2. Larsen S.A., Pope V., Johnson R.E., Kennedy E.J. (Eds.) Manual of tests for syphilis. 9-th Edition. Washington, DC, 1998.
3. Меньшиков В.В. Стандартизация в системе мер управления качеством клинических лабораторных исследований. В кн.: В.В. Меньшиков (ред.) Качество клинических лабораторных исследований. Новые горизонты и ориентиры. М., 2002: 11—18.
4. Заикин Е.В. Стандартизация процедур и требования при проведении контроля качества в медицинских лабораториях. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2004; 11: 74.
5. Кишкун А.А. Современные технологии повышения качества и эффективности клинической лабораторной диагностики. М.: РАМЛД, 2005; 528.
6. Нетесова И.Г., Ярославцева О.А., Цой Л.В. Контрольные образцы для внутрилабораторного контроля качества не количественных методов иммуноферментного анализа серологических маркеров различных инфекций. Справочник заведующего КДЛ 2009; 7: 29—34.
7. Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации №147 от 21.02.2005 г. «О внесении изменения в приказ Минздрава России от 7 мая 2003 г. № 193».
8. Jeffercoat S.L. WHO guidelines for the preparation of international standards and other reference materials for biological substances. Dev Biol Stand 1992; 74: 195—201.
9. WHO. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards. WHO Technical Report Series, 2004.
10. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.3.2.1288-03 «Надлежащая практика производства медицинских иммунобиологических препаратов». Утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 17.04.2003 г.
11. Воробьева М.С., Шаламберидзе Т.Д., Федорова Г.В. и др. Стандартная панель позитивных и негативных к вирусу иммунодефицита человека сывороток крови для оценки чувствительности и специфичности диагностических иммуноферментных тест-систем. Вопр. вирусол. 1990; 35(2): 125—128.
12. Канев А.Н., Воробьева М.С., Шалунова Н.В. и др. Разработка стандартных панелей сывороток для контроля качества иммуноферментных тест-систем в России. Вестн. РАМН 1998; 3: С. 47—51.
13. Ивченко С.Н., Сулопаров И.М., Масьчева В.И. и др. Конструирование жидкой панели сывороток, содержащих и не содержащих антитела класса IgG к цитомегаловирусу человека. Вестник РАМН 2004; 8: 37—40.
14. Залесских Н.В., Кокорева М.Н., Сивилева Т.В. Система внешнего и внутреннего контроля качества в иммуноферментном анализе. Информационные материалы. Н. Новгород: НПО «Диагностические системы», 2007.
15. ProClin® Preservatives. Mechanism of Action. (www.safcglobal.com/safc-supply-solutions/en-us/home/diagnostics/our-offer).
16. Ротанов С.В. К оценке качества серологических исследований в диагностике сифилиса. Рос. журн. кожн. вен. болезней 2008; 1: 52—56.
17. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и др. Опыт организации системы контроля качества серологических исследований для диагностики сифилиса в Российской Федерации. Вестн. дерматол. и венерол. 2009; 5: 37—34.