

МИКРОБИОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.8-002.6-078

Г. Ю. Куляш¹, М. И. Сабаяев¹, Л. В. Ерко¹, С. Г. Марданлы², Н. В. Бахилина²**ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕСТА ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ ВЕНЕРИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (VDRL) ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОСИФИЛИСА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**¹ГУЗ Саратовский областной кожно-венерологический диспансер; ²ЗАО «ЭКОлаб», Электрогорск, Московская обл.

Проведена сравнительная оценка эффективности различных нетрепонемных тестов при анализе спинномозговой жидкости (СМЖ).

Ликвор от 100 больных сифилисом исследовали с помощью реакции связывания комплемента (РСК), теста Исследовательской лаборатории венерических заболеваний (VDRL) и реакции микропреципитации с кардиолипиновым антигеном (РМП). РСК, а также VDRL-тесты зарубежного и отечественного производства одинаково эффективны при выявлении позитивных образцов ликвора и превосходят аналогичную способность РМП в 2,4 раза при нейросифилисе с симптомами и в 3,5 раза при асимптомном нейросифилисе.

VDRL-тест является простой стандартизированной нетрепонемной реакцией, которая может заменить трудоемкий неунифицированный ликворологический комплекс на основе РСК при лабораторной диагностике нейросифилиса. Тестирование ликвора на основе РМП неэффективно и обуславливает получение ложноотрицательных результатов в РСК- и VDRL-позитивных пробах, что определяет высокий риск ошибочных клинических заключений.

Ключевые слова: нейросифилис, VDRL, РСК, РМП

G. Yu. Kulyash, M.I. Sabayev, L.V. Yerko, S.G. Mardanly, N.V. Bakhilina

ABOUT EFFECTIVENESS AND PERSPECTIVE OF APPLICATION OF TEST OF VENEREAL DISEASE RESEARCH LABORATORY (VDRL) FOR DIAGNOSTIC OF NEUROSYPHILIS IN THE RUSSIAN FEDERATION

The comparative evaluation of effectiveness of different nontreponema tests in analysis of cerebrospinal fluid. The liquor from 100 patients with syphilis was analyzed using Bordet-Gengou test, VDRL test and micro-precipitation reaction with cardiolipin antigen. The Bordet-Gengou test and VDRL test made in Russia or abroad are equally effective in analysis of positive samples of liquor and twice surpass the same capacity of micro-precipitation reaction with cardiolipin antigen in case of neurosyphilis with symptoms and thrice surpass in case of asymptomatic neurosyphilis.

VDRL test is a simple standardized nontreponema reaction which can substitute labor-consuming non-unified liquorologic complex in laboratory diagnostic of neurosyphilis. The testing of liquor on the basis of micro-precipitation reaction with cardiolipin antigen is non-effective and results in false negative results in Bordet-Gengou and VDRL positive tests determining high risk of erroneous clinical considerations.

Key words: neurosyphilis, VDRL, Bordet-Gengou test, micro-precipitation reaction with cardiolipin antigen

Сифилис по-прежнему является одной из наиболее актуальных социально значимых инфекций с высоким уровнем заболеваемости во всех регионах России и преобладанием скрытых вариантов течения [1]. В связи с этим успешность борьбы с ним определяется наличием эффективных и доступных методов лабораторной диагностики. Серологические реакции, регламентированные приказом Минздрава РФ № 87 от 26.03.2001 г. [2], включают группу нетрепонемных и трепонемных тестов, позволяющих надежно выявлять как ранние, так и поздние формы сифилиса, в том числе и скрытого. Однако лабораторная диагностика нейросифилиса в настоящее время характеризуется рядом проблем, про-

являющихся наиболее остро при подозрении на асимптомное инфицирование центральной нервной системы (ЦНС). Такие разрешенные для ликвородиагностики в России трепонемные реакции, как иммуноферментный анализ (ИФА) и реакция иммунофлюоресценции с цельным ликвором (РИФ_ц), обладают высокой чувствительностью и специфичностью в отношении суммарных антител (АТ) к *Treponema pallidum*. В то же время прямая клиническая интерпретация их позитивности в пользу нейросифилиса при анализе спинно-мозговой жидкости (СМЖ) неоправдана и более информативными признаются отрицательные результаты указанных тестов [3, 4]. Позитивность СМЖ в реакциях связывания комплемента с кардиолипиновым (РСК_к) и трепонемным (РСК_т) антигенами (АГ) объективно свидетельствует о нейросифилисе [5]. Однако данная методология трудоемка, не унифицирована, не применяется за рубежом многие десятилетия и, кроме того, подлежит отмене в Российской Федерации с 2006 г. [2]. Вместо РСК_к и РСК_т в мировой практике для ликвородиагностики нейросифилиса используется высокоспецифичный кардиолипи-

Для корреспонденции:

Марданлы Сейфаддин Гашимович, канд. мед. наук, президент ЗАО «ЭКОлаб»

Адрес: 142530, Московская обл., Электрогорск, ул. Буденного, 1

Телефон: 8-909-992-14-94

E-mail: ekolab-sekretar@mail.ru

новый тест Исследовательской лаборатории венерических заболеваний [4, 6], известный как VDRL (Venereal Diseases Research Laboratories). Следует признать, что в российских дерматовенерологических учреждениях (ДВУ) VDRL фактически незнаком специалистам и до последнего времени не был представлен на рынке диагностических препаратов зарегистрированными отечественными тест-системами (ТС). Важно отметить также, что применение реакции микропреципитации с кардиолипиновым АГ (РМП) и ускоренного плазмареагинового теста RPR (rapid plasma reagin test) не рекомендовано для ликвородиагностики сифилиса [7, 8]. Однако по данным периодической литературы 37% ДВУ России используют РМП для тестирования СМЖ при сифилисе [9], тогда как допустимость замены VDRL и РСК на РМП для диагностики нейросифилиса не подтверждена опубликованными отечественными исследованиями.

В связи с изложенным целью настоящей работы явилось сравнительное изучение диагностической эффективности РСК, VDRL и РМП при тестировании СМЖ у больных сифилисом и оценка возможности внедрения простых стандартизированных кардиолипиновых тестов в практику отечественного здравоохранения вместо трудоемкой не унифицированной РСК.

Материалы и методы. В период с 2010 по 2011 г. исследованы образцы СМЖ 100 больных сифилисом в возрасте от 20 до 78 лет, проходивших диагностическое обследование и лечение в ГУЗ Саратовский областной кожно-венерологический диспансер. Основанием для проведения люмбальной пункции являлось наличие у пациентов неврологических симптомов, в случае их отсутствия необходимость исключения асимптомного поражения ЦНС при вторичном, скрытом раннем и скрытом позднем сифилисе. Группа сравнения, представленная серонегативными лицами без подозрения на сифилис (здоровыми), отсутствовала, поскольку проведение люмбальных пункций без достаточных клинических оснований не представлялось возможным.

Анализ проб сыворотки крови и ликвора на наличие антикардиолипиновых АТ выполняли на основе не унифицированных РМП и РСК_к с применением кардиолипинового АГ для РМП и для РСК_к производства ЗАО «ЭКОлаб» (Электрогорск, Московская обл.). В качестве унифицированных ТС для выявления антикардиолипиновых АТ в СМЖ использовали VDRL-тест для серодиагностики сифилиса (SPINREACT, Испания), а также «Сифилис-VDRЛ-тест», выпускаемый в виде экспериментальных серий ЗАО «ЭКОлаб». Тестирование проб сывороток крови и СМЖ на наличие антитрепонемных АТ на основе не унифицированной РСК_т проводили с использованием трепонемного ультразвукового АГ для РСК производства ФГУП «НПО «Микроген» (Ставрополь). Суммарные АТ к T. pallidum в пробах сыворотки крови и СМЖ выявляли в ИФА с применением ТС «ИФА-антипаллидум-скрин» (ЗАО «ЭКОлаб»). Анализ проб сыворотки крови пациентов в унифицированной трепонемной реакции на основе гемагглютинации эритроцитов проводили с ТС «Сифилис-РПГА-тест» (ЗАО «ЭКОлаб»). Все перечисленные методы выполняли в соответствии с протоколами приказа Минздрава РФ № 87 [2], а также требованиями инструкций по применению ТС. При этом для РСК использовали цельный ликвор и его разведения 1:2 и 1:5, а для ИФА – ликвор в разведении 1:2 и 4-кратное увеличение концентрации конъюгата.

Белок и цитоз СМЖ, подлежащие обязательному исследованию при диагностике нейросифилиса в соответствии с приказом Минздрава РФ № 291 от 30.07.2001

[10], определяли с применением наборов «Клиника-СМЖ» и «Белок-ПГК» производства ЗАО «ЭКОлаб».

Результаты и обсуждение. Анализ историй болезней 100 пациентов с сифилисом, прошедших плановое специфическое серологическое и ликворологическое обследование, позволил дифференцировать данную группу лиц на больных сифилисом с поражением и без поражения нервной системы (см. таблицу). Все пациенты, включенные в данное исследование, характеризовались серопозитивностью в трепонемных тестах. С клиническим диагнозом нейросифилис с симптомами было 14 пациентов, с асимптомным нейросифилисом – 35, что в целом отражает вероятность выявления манифестных и неманифестных форм сифилитической нейроинфекции в настоящее время [11, 12]. Диагностика асимптомного нейросифилиса является наиболее сложной из-за отсутствия надежных объективных клинических и лабораторных критериев этой формы заболевания [13]. Доступным и достоверным диагностическим критерием нейросифилиса, в том числе и асимптомного, признается РСК/VDRL-позитивность СМЖ [5, 6]. В связи с этим группа пациентов с асимптомным нейросифилисом сформирована только из РСК-СМЖ-позитивных лиц. Другие больные с тем же диагнозом, установленным на основании клинической интерпретации результатов менее объективных ликворологических показателей (ИФА, цитоз и белок), не включены в исследование.

Среди 51 больного сифилисом без клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о наличии, было 3 пациента с вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек, 14 – с сифилисом скрытым ранним, 34 – с сифилисом скрытым поздним.

Полученные данные указывают на различную эффективность использованных иммунодиагностических методов анализа СМЖ при нейросифилисе. При нейросифилисе с симптомами и при асимптомном положительные результаты у всех пациентов (100%) отмечены только в ИФА, т. е. ни один из пациентов с нейросифилисом не был ИФА-СМЖ-негативным. РСК_к и РСК_т, также регламентированные приказами Минздрава РФ № 87 и 291 в качестве методов ликвородиагностики при сифилисе, характеризовались меньшим количеством положительных результатов. Так, при нейросифилисе с симптомами в обеих модификациях РСК позитивность СМЖ выявлялась у 85,7% пациентов. При асимптомном нейросифилисе РСК_к была положительной с ликвором всех 35 обследованных (100%), тогда как РСК_т позволила установить СМЖ-реактивность у 88,6% пациентов данной группы. Сравнительные исследования СМЖ больных нейросифилисом с помощью кардиолипиновых тестов, не предусмотренных приказами Минздрава РФ № 87 и 291 в качестве ликвородиагностических, представлены VDRL производства SPINREACT (VDRL^{Spinreact}), VDRL производства ЗАО «ЭКОлаб» (VDRL^{ЭКОлаб}) и РМП на основе кардиолипинового антигена (ЗАО «ЭКОлаб»). В инструкциях по применению обеих ТС для выполнения VDRL указывается на возможность тестирования и сыворотки крови, и ликвора. В то же время РМП предназначена только для анализа сыворотки или плазмы крови. У больных нейросифилисом с симптомами и асимптомным обе VDRL-ТС позволяли выявлять позитивность ликвора в каждой из этих групп с одинаковой эффективностью – 85,7% при нейросифилисе с симптомами и 100% при асимптомном нейросифилисе. Аналогичные результаты при обеих формах нейросифилиса получены в случае использования РСК_к (реакции Вассермана). Эффективность РСК_т при асимптомном нейросифи-

филисе была меньше, чем в случае применения реакции Вассермана, а также обеих ТС для VDRL, и составляла 88,6%. Самую низкую способность к установлению позитивности СМЖ при нейросифилисе продемонстрировала РМП. Так, в случае нейросифилиса с симптомами позитивность РМП отмечалась у 35,7% больных, а при асимптомном нейросифилисе доля СМЖ-позитивных пациентов составляла лишь 28,6%.

Эти данные подтверждаются также результатами сравнения эффективности использования при диагностике нейросифилиса VDRL- и RPR-теста, являющегося модификацией РМП [18].

Анализ иммунодиагностических ликворологических реакций у больных сифилисом без поражения ЦНС показал, что ни в одном из применявшихся вариантов РСК, VDRL, а также в РМП ни у одного из обследованных реактивность СМЖ не установлена (100% отрицательных результатов). Одновременно у данных пациентов положительные ответы получены только в случае использования ИФА, относящегося к группе высокочувствительных трепонемоспецифических тестов. При этом доля позитивных результатов ИФА при различных формах сифилиса различалась и была наибольшей при вторичном сифилисе (100%). У больных ранним скрытым сифилисом СМЖ-ИФА-позитивность составляла 64,3%, у больных поздним скрытым сифилисом – 64,7%. СМЖ-ИФА-позитивные пациенты с вторичным и скрытым сифилисом не имели объективных критериев, позволяющих установить нейросифилис, поскольку у них отсутствовала неврологическая симптоматика, ликвор каждого из них в регламентированных иммунодиагностических реакциях (РСК_к и РСК_т) был отрицательным, а количественные значения таких стандартных неспецифических СМЖ-маркеров, как белок и цитоз, не свидетельствовали о наличии патологии ЦНС.

Представленные результаты демонстрируют различную эффективность использованных иммунодиагностических методов исследования СМЖ при сифилисе, что целесообразно учитывать в практической работе ДВУ и при проведении мероприятий по оптимизации существующих методов диагностики нейросифилиса в России.

Из применявшихся методов ИФА отличался наибольшей эффективностью в установлении позитивности

образцов СМЖ при всех формах сифилиса. Специфические IgG при сифилитической нейроинфекции синтезируются в ЦНС локально (интракельно), что имеет важное диагностическое значение [13]. Однако не исключается выявление в СМЖ трепонемоспецифических IgG и при сифилисе без нейроинфекции [13, 14]. Это связано с высокой чувствительностью ТС-ИФА в отношении IgG, которые доминируют во фракции суммарных АТ к *T. pallidum* практически на всех стадиях сифилиса и способны проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) из кровотока. Изложенное согласуется с полученными результатами. Как следует из табл. 1, максимальные показатели положительных ответов (100%) ИФА-СМЖ отмечены в обеих группах пациентов с нейросифилисом. Значимость ИФА-СМЖ-позитивности как объективного критерия нейросифилиса при асимптомном его течении существенно ниже, чем при нейросифилисе с симптомами [15]. Доля ИФА-СМЖ-позитивных больных сифилисом без поражения ЦНС была максимальной (100%) в группе пациентов с вторичным периодом заболевания. Группа больных с ранним и поздним скрытым сифилисом характеризовалась менее высоким уровнем ИФА-СМЖ-позитивности (63,4 и 64,7% соответственно). Установленные расхождения относительных показателей ИФА-СМЖ-позитивности могли быть связаны с различиями выраженности специфического гуморального иммунного ответа на различных стадиях сифилиса. Уровень антикардиолипиновых и антитрепонемных АТ в сыворотке крови больных сифилисом наиболее высок во вторичном его периоде и снижается при поздних формах заболевания [7], что может определять разницу в эффективности диффузии специфических IgG крови через ГЭБ. Малая выборка ($n = 3$) пациентов с вторичным сифилисом не исключает получения отрицательных результатов ИФА-СМЖ в группах с большим числом обследуемых, в которых фактор индивидуальной вариабельности интенсивности иммунного ответа проявляется сильнее.

Положительные результаты ликвородиагностики на основе трепонемного ИФА могут определяться и при нейросифилисе, и при сифилисе без поражения нервной системы, что существенно ограничивает информативность ИФА-СМЖ-позитивности. В отличие от позитивности ИФА позитивность нетрепонемных РСК_к и VDRL

Результаты сравнительного исследования СМЖ в нетрепонемных и трепонемных тестах при различных формах сифилиса

Диагноз	РСК _т		РСК _к		VDRL _{Spinreact}		VDRL _{Эколаб}		РМП		ИФА	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Сифилис с поражением нервной системы:												
с симптомами, $n = 14$	12 (85,7)	2 (14,3)	12 (85,7)	2 (14,3)	12 (85,7)	2 (14,3)	12 (85,7)	2 (14,3)	5 (35,7)	9 (64,3)	14 (100)	0
нейросифилис, $n = 35$	31 (88,6)	4 (11,4)	35 (100)	0 (0)	35 (100)	0 (0)	35 (100)	0 (0)	10 (28,6)	25 (71,4)	35 (100)	0
Сифилис без поражения нервной системы:												
вторичный, $n = 3$	0 (0)	3 (100)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	3 (100)	3 (100)	0
скрытый ранний, $n = 14$	0	14 (100)	0 (0)	14 (100)	0 (0)	14 (100)	0 (0)	14 (100)	0 (0)	14 (100)	9 (64,3)	5 (35,7)
скрытый поздний, $n = 34$	0	34 (100)	0 (0)	34 (100)	0 (0)	34 (100)	0 (0)	34 (100)	0 (0)	34 (100)	22 (64,7)	12 (35,3)

Примечание. + и - положительный и отрицательный результат соответственно, в скобках – процент.

с ликвором прямо указывает на сифилитическую нейроинфекцию [5, 6]. Это определяет особую значимость кардиолипиновых тестов в диагностике нейросифилиса, а также необходимость обоснованного выбора наиболее простых и надежных нетрепонемных реакций для использования в здравоохранении. VDRL является мировым стандартом рутинного анализа СМЖ на наличие реактивных АТ [4, 6], однако фактически не применяется в Российской Федерации, где основой ликвородиагностики сифилиса по-прежнему остается более трудоемкий и неунифицированный комплекс РСК_к и РСК_т [9]. При нейросифилисе с симптомами РСК и VDRL выявляли позитивность ликвора у 85,7% обследованных, что согласуется с данными о варьировании чувствительности теста VDRL в пределах 27,0–91,7% [6, 16, 17]. Группа больных асимптомным нейросифилисом сформирована только из РСК-СМЖ-позитивных пациентов, что снизило роль субъективных факторов на стадии вынесения данного клинического диагноза. В связи с этим представленная в таблице 100% СМЖ-позитивность РСК_к и VDRL при асимптомном нейросифилисе не отражает их истинной чувствительности, установление которой не представлялось возможным из-за отсутствия доступных методов прямого подтверждения инфицирования ЦНС больных *T. pallidum* и не являлось целью данного исследования. Главным результатом проведенной работы стало получение информации о том, что чувствительность VDRL-ТС как зарубежного, так и отечественного производства не уступает чувствительности РСК_к, превышает диагностические возможности РСК_т и тем более РМП. Способность последней к выявлению позитивных проб СМЖ в сравнении с РСК_к и VDRL в 2,4 раза меньше при нейросифилисе с симптомами и в 3,5 раза ниже при асимптомном нейросифилисе.

Использование РСК, VDRL и РМП в группе больных сифилисом без поражения нервной системы не позволило выявить ни одного позитивного образца СМЖ. Это в совокупности с данными об отсутствии неврологической симптоматики, а также патологических значений цитоза и белка в ликворе обследованных подтверждает специфичность всех реакций на основе кардиолипинового АГ при диагностике нейросифилиса. Качество нетрепонемных СМЖ-тестов определяет высокий диагностический статус их позитивных ответов в отличие от позитивных результатов трепонемных реакций, в том числе и ИФА, способных к выявлению специфических АТ в ликворе и при нейросифилисе, и при сифилисе без поражения ЦНС.

Исследование продемонстрировало равную диагностическую эффективность регламентированного в России ликворологического комплекса на основе РСК и широко применяемого в мировой практике теста Исследовательской лаборатории венерических заболеваний (VDRL). При этом отечественный набор для VDRL, разработанный в ЗАО «ЭКОлаб» (Россия), не уступал зарубежному VDRL-тесту (SPINREACT, Испания) по способности к выявлению реактивных образцов СМЖ при различных формах сифилиса и существенно превосходил диагностический потенциал РМП. Принимая во внимание неунифицированность этапов постановки и трудоемкость РСК, следует признать целесообразность замены данного метода на нетрудоемкий стандартизированный VDRL, производящийся в удобном формате ТС со всеми необходимыми реагентами, включая положительный и отрицательный контроли. Несмотря на сходство кардиолипи-

нового АГ, используемого для VDRL и РМП, применение последнего для диагностики нейросифилиса недопустимо ввиду высокой вероятности получения ложноотрицательных результатов в тех случаях, когда сифилитическое поражение ЦНС может быть подтверждено в тесте VDRL. В заключение следует отметить, что первая отечественная ТС для постановки VDRL, разработанная в ЗАО «ЭКОлаб» под торговым названием «Сифилис-VDRl-тест», находится на этапе утверждения и в ближайшее время станет доступной для практических специалистов ДВУ Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанова А. А., Лесная И. Н., Кубанов А. А. и др. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2010; 5: 4–21.
2. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 87 от 26.03.2001 г. «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса». М.; 2001.
3. Соколовский Е. В., Савичева А. М., Смирнова Т. С. и др., ред. Лабораторная диагностика сифилиса: методические рекомендации. СПб.: Н-Л; 2009.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR 2002; 51 (No. RR-6).
5. Кубанова А. А., ред. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. М.: ДЭКС-ПРЕСС; 2007.
6. Марра К. Нейросифилис. ИПШП. 2004; 4: 7–11.
7. Дмитриев Г. А., Глазко И. И. Диагностика инфекций, передаваемых половым путем. М.: Бином; 2007.
8. Centers for Disease Control and Prevention. 1998 Guidelines for treatment of Sexually transmitted diseases. MMWR 1998; 47 (No. RR-1).
9. Катунин Г. Л., Фриго Н. В., Ротанов С. В. и др. Анализ заболеваемости и качества лабораторной диагностики нейросифилиса в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2011; 3: 18–26.
10. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 291 от 30.07.2001 г. «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем». М.; 2001.
11. Кузнецова Н. П., Чащин А. Ю., Долженцицина Н. А., Афанасьева И. Г. Эпидемиологическая и клиническая характеристика нейросифилиса в Иркутской области. В кн.: Тезисы научных работ III Всероссийского конгресса дерматовенерологов. Казань, 27–30 октября 2009 г. Казань; 2009: 13.
12. Новиков Ю. А., Новиков А. И., Чермошенцев А. А. и др. Опыт диагностики нейросифилиса в Омской области за период 2007–2009 г. В кн.: Тезисы научных работ III Всероссийского конгресса дерматовенерологов. Казань, 27–30 октября 2009 г. Казань; 2009: 94–5.
13. Kotnik V., Jordan K., Stopinsek S. et al. Intrathecal antitreponemal antibody synthesis determination using the Inno-Lia™ Syphilis Score. Acta Dermatovenerol. Alp Panonica Adriat. 2007; 16 (4): 135–41.
14. Smikle M. F., James O. B., Prabhakar P. Diagnosis of neurosyphilis: a critical assessment of current methods. South. Med. J. 1988; 81 (4): 452–4.
15. Куляш Г. Ю. Диагностика нейросифилиса: проблемы трактовки результатов лабораторных исследований. Клиническая дерматология и венерология. 2011; 4: 6–14.
16. Luger A. F., Schmidt B. L., Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. Int. J. STD AIDS. 2000; 11 (4): 224–34.
17. Davis L. E., Schmitt J. W. Clinical significance of cerebrospinal fluid tests for neurosyphilis. Ann. Neurol. 1989; 25 (1): 50–5.
18. Marra C. M. et al. The rapid plasma regain test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. Sex Transm. Dis. 2012; 39 (6): 453–7.

Поступила 31.10.12