

Проблемы серорезистентности у больных сифилисом и новые подходы в её терапии

Федотов В. П., Дюдю А. Д., Горбунцов В. В., Пипкин Я. С., Захаров В. К.

ГЗ «Днепропетровская медицинская академия МЗО Украины»

ПРОБЛЕМИ СЕРОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА СИФІЛІС ТА НОВІ ПІДХОДИ В ЇЇ ТЕРАПІЇ
Федотов В. П., Дюдю А. Д., Горбунцов В. В., Пипкін Я. С., Захаров В. К.

Наведено стислий огляд з питань серорезистентності після лікування хворих на сифіліс. Проліковано 9 хворих на істинну серорезистентність та супутні вірусні інфекції (гепатит, герпес, папілома вірусна інфекція) – 6 чоловіків та 3 жінки віком 36-53 років. Реакції на сифіліс та вірусні процеси – позитивні. Раніше без успіху декілька разів були проліковані з приводу серорезистентності. Застосовували запропоновану нами методику: Аксеф – 22,5 г на курс, повторні курси через 3 місяці. Також призначали Панавір – 5 ін'єкцій до вени через кожні 48 годин, а через 2 тижні – 10 супозиторіїв з Панавіром щодня. Курси слід повторювати через 2-3 місяці. Результати лікування – негативація серологічних реакцій на сифіліс. Термін спостереження – 1-3 роки.

THE PROBLEMS OF SYPHILIS SEROLOGICAL RESISTANCE AND NEW APPROACHES TO ITS THERAPY
Fedotov V. P., Dyudyun A. D., Gorbuntsov V. V., Pipkin Ya. S., Zakharov V. K.

A brief review on the questions of serological resistance after treatment of patients with Syphilis is presented. 9 patients with true serological resistance and concomitant viral infections (hepatitis, herpes, HPV) – 6 men and 3 women aged 36-53 have been medically treated. The reactions on Syphilis and viral infections have been positive. Formerly the patients repeatedly and unsuccessfully have been treated concerning the serological resistance. The original treatment mode has been used: Aksef – 22.5 g on a course, the repeated courses – in 3 months. Also Panavir – 5 intravenous injections in every 48 hours – has been applied; then in 2 weeks – 10 suppositories with Panavir daily. The cure should be repeated in 2-3 months. The treatment effect is negative serological reactions on Syphilis. The observation period is 1-3 years.

Проблема возникновение и лечения серорезистентности при сифилисе в настоящее время остро стоит как перед врачами дерматовенерологами, так и перед учёными, которые пытаются найти пути её решения [1-3].

В настоящее время под серорезистентностью после полноценно проведенного лечения сифилиса понимают определённое состояние организма, которое характеризуется отсутствием негативации серологических реакций (РСК) в течение полутора лет после окончания специфического лечения [4-6]. Проще говоря, это стойкие положительные серореакции на сифилис после проведенного адекватного и полноценного лечения.

Если в течение года произошло снижение титра реактивов (по меньшей мере, в 4 раза) или снижение степени позитивности РСК от резко положительной до слабоположительной, то эти случаи следует рассматривать как замедленную негативацию серореакций, что соответствует нормативным документам Минздрава Украины [7-9].

Увеличение процента развития серорези-

стентности в последние годы у пациентов после проведенного полноценного специфического лечения сифилиса специалисты объясняют:

- высокой заболеваемостью сифилисом в период 90-х годов;
- широким применением дюранных препаратов пенициллина;
- сокращением продолжительности лечения;
- несоответствием принятым схемам длительности основного и дополнительного лечения.

Кроме того, важную роль играют свойства самой бледной трепонемы, позволяющей ей «ускользнуть» от действия антител, и неполноценность иммунного ответа организма [10-12].

Одной из причин серорезистентности многие авторы называют персистенцию бледных трепонем. Персистенция, или длительное сохранение бледных трепонем, обусловлена:

- несвоевременно начатым лечением;
- введением низких дозировок препарата;
- прерванным лечением;
- повышением резистентности бледной тре-

НЫХ ИИ

в В. К.

OLOG-
OACH-

ov V. V.,

istance
esented,
concomi-
men and
ted. The
en posi-
cessfully
istance.
Aksef —
months.
hours —
sitories
d in 2-3
gical re-
years.

ов по-
ческо-
яют: в пе-

препа-

ения;
дли-
лече-

йства
ей
лно-
-12].
мно-
дных
со-

а;

тре-

2011

препаратам пенициллина.

При этом происходит трансформация бледных трепонем в цисты, L-формы и сохранение их в виде полимембранных фагосом. Обладая устойчивостью к действию антибиотиков, они способны персистировать в организме больного в течение неопределённо длительного периода, вызывая иммунный ответ в виде выработки специфических антител [13, 14].

Другой точкой зрения является проникновение спирохет через гематоэнцефалический барьер, а поскольку дюртантные препараты пенициллина не могут проникать через него, происходит персистенция трепонем в структурах головного и спинного мозга [15, 16].

Рождение персистирующих трепонем в организме и вызываемый ими иммунный ответ в виде положительных серореакций после лечения в отечественной литературе получило название истинной серорезистентности.

Важной причиной серорезистентности называют извращённый иммунологический ответ, с которым связывают формирование так называемых антидиопатических антител, т. е. вторичных антител, образующихся в ответ на появление противотрепонемных. При данном варианте «серорезистентности» возбудитель инфекции в организме может отсутствовать.

Иммунологические сдвиги в организме при серорезистентности имеют большое значение не только для изучения патогенеза данного состояния, но и, в первую очередь, для разработки рациональных способов терапии пациентов с серорезистентностью при сифилисе. При серорезистентном сифилисе отмечается повышение активности натуральных киллеров, что типично для хронического течения инфекции. В то же время, отмечаются признаки декомпенсации иммунной защиты. Цитолитический потенциал NK уменьшен вследствие снижения содержания CD16+ NK-клеток, обладающих самой высокой среди NK-клеток цитологической активностью.

Ряд авторов при серорезистентности обнаруживали увеличение уровня IgG и специфических IgM, повышение продукции ИЛ-1 и ИЛ-2, нарушение функции T-звена за счёт активации T-супрессоров и снижение хелперной функции [8, 17]. Другие исследователи отмечали снижение концентрации ИЛ-2 и γ -IFN, некоторое повышение ИЛ-1,3, ИЛ-4, TNF α [18], а также выявлялся дисбаланс продукции противовоспалительных цитокинов (TNF α , ИЛ-6) и снижение цитокина (ИЛ-10) [9]. Отдельные авторы отмечали при серорезистентном сифилисе изменения нейтрофилов, моноцитов, увеличение числа NK-клеток и активированных DR+ NK-клеток, дисбаланс в субпопуляциях натуральных киллеров, повы-

шение активированных DR-позитивных CD4+ и CD8+ T-клеток [20].

Другими причинами серорезистентности могут быть [19]:

- наличие сопутствующих инфекций и соматических заболеваний;
- хроническая алкогольная интоксикация;
- употребление наркотиков;
- фоновая иммуносупрессия и наличие аутоиммунных процессов в организме.

Н. М. Овчинников полагает, что серорезистентности благоприятствуют:

- сопутствующая флора, вырабатывающая пенициллиназу, которая нейтрализует введенный в организм пенициллин;
- переход трепонемы в L-формы, цисты, гранулы;
- нахождение их в полимембранных фагосомах клеток организма;
- нарушение иммунной системы;
- нарушение обмена веществ;
- наличие трепонем в инкапсулированных очагах.

Следовательно, нет оснований считать, что серорезистентность является своеобразным «косметическим дефектом» крови, — она является признаком неполной элиминации трепонемного антигена [8].

Как же устанавливается диагноз серорезистентности?

Важно определить — имеется ли в организме изменённая трепонема или серореакции связаны с извращённым иммунным ответом, потому что в первом случае назначенное дополнительное лечение даёт положительный эффект — произойдёт негативация, во втором случае — оно будет лишним. Хотя, по большому счёту, наличие персистирующей трепонемы, в большинстве случаев, не приносит вреда здоровью человека, в эпидемиологическом плане это не опасно (половые партнёры не заражаются сифилисом), у женщин рождаются здоровые дети. Единственная опасность — при резком снижении сопротивляемости организма (например, ВИЧ-инфекция, туберкулёз) может произойти активация изменённой трепонемы, и болезнь перейдёт в активную форму.

Для определения наличия персистирующих трепонем в настоящее время используется концентрация иммуноглобулинов класса A (противотрепонемных), что мешает свидетельствовать об активно текущем инфекционном процессе. Косвенно можно определить наличие персистирующих трепонем путём сравнения титра реактивов в плазме крови и в ликворе, но это тоже малоценно, т. к. иммуноглобулины легко проходят через гематоэнцефалический барьер.

На практике для диагностики сифилиса и сероконтроля в процессе и в конце лечения при-

меняют стандартный комплекс серологических реакций (КСР). Кроме того, для уточнения диагноза, выявления ложноположительных результатов, при установлении излеченности и при снятии с учёта также используют РИБТ и РИФ.

Необходимо отметить, что результаты серологических реакций не могут иметь самостоятельного диагностического значения; они лишь позволяют в сочетании с клиникой правильно ориентироваться в постановке диагноза и верно оценить качество лечения у конкретного больного.

«Серологическое зеркало» — одно из важнейших критериев излеченности у лиц, перенесших сифилис.

Даже при правильном полноценном лечении у ряда лиц, особенно при поздних формах сифилиса, не наступает негативация КСР; по мнению ряда авторов, имеет место следовая реакция или «серологический рубец». Наличие инфекционного процесса отрицается. Между тем, экспериментальные исследования Р. Collart *et al* показали, что поздно начатое лечение, даже качественное, не способно ликвидировать в организме больного все бледные трепонемы, которые сохраняются в осумкованных очагах в виде маловирулентных и невирулентных форм [15].

Различают три варианта серорезистентности — истинную, относительную и псевдорезистентность. Истинная возникает при лечении вторичного рецидивного и латентного сифилиса, когда остаются положительные серологические реакции. При этом обнаруживают специфические изменения внутренних органов и нервной системы (изменения в ликворе). Серорезистентность у этих больных обусловлена наличием в организме бледной трепонемы, обладающей антигенными свойствами и прогрессирующим течением сифилитической инфекции. Этим больным показано специфическое лечение и применение:

- иммуномодуляторов (Декарис, метилурацил, Т-активин, Пирроксан и др.);
- пирогенных препаратов;
- витаминов;
- биогенных стимуляторов.

Срок наблюдения таких больных составляет 5 лет.

Относительная серорезистентность встречается у больных сифилисом, которые болеют более 6 месяцев, и она связана с наличием в организме мало- и авирулентных цист и L-форм. Этим больным показана иммуномоделирующая терапия — специфические препараты неэффективны.

Псевдорезистентность — это полное отсутствие возбудителя в организме. Предлагают в целях диагностики такой резистентности использовать тесты IgM — РИФ-абс и ИФА-абс. Она связана с появлением аутоантидиотипи-

ческих антител, которые не реагируют на бледную трепонему, её терапию. Они способны вызвать типический иммунный ответ («иммунная память»).

Особый интерес у нас вызвали работы о взаимосвязи сифилиса и вирусной инфекции. Так, в последние годы появились теории о том, что бледная трепонема может быть переносчиком вирусов гепатита, которые, изменяя структурно-функциональные характеристики трепонем, изменяют её чувствительность к методам терапевтического воздействия. Одной из возможных причин серорезистентности у больных сифилисом является инфицирование вирусом гепатита в результате неадекватного иммунного ответа и влияния на функцию биотрансформации ксенобиотиков (в том числе лекарственных препаратов) в гепатоците [21, 22].

В связи с этим, рекомендовали использовать в комплексном лечении серорезистентного сифилиса противовирусные препараты:

- Изопринозин [9];
- Ронколейкин и Полиоксидоний [23];
- Протефлазид и Пирогенал [18] и др.

Для лечения серорезистентности при сифилисе в комплексе со специфическими препаратами назначали также иммуномодуляторы, такие как Липоцид [14, 19, 20] и др.

Итак, представленные материалы свидетельствуют о чрезвычайно важной проблеме серорезистентности при лечении больных сифилисом. В данное время отсутствуют высокоэффективные научно обоснованные методы терапии, нет новых работ по данной тематике, хотя в этом имеется большая необходимость, поскольку число таких пациентов не уменьшается, а наоборот — существенно увеличивается. Поэтому мы решили поделиться своим научно-практическим опытом в лечении больных серорезистентным сифилисом.

Наше внимание привлекло частое сочетание сифилиса и вирусной инфекции (гепатиты, папилломавирусная и герпесвирусная инфекции, цитомегаловирусная патология и др.), и возможное их влияние на возникновение серорезистентности, перенос спирохетой вирусов. Учитывая широкое распространение вирусной инфекции среди населения, мы попытались в комплексной терапии серорезистентности использовать противовирусные препараты, тем более что многие из них обладают мощным иммуномоделирующим действием, наряду со специфическими лечебными средствами.

В качестве специфического средства использовали препарат третьего поколения цефтриаксоновых антибиотиков — Аксеф (Aksef, Nobel Pharma, Турция), который содержит цефуроксим, с достаточно широким спектром действия.

ют на блед-
особны вы-
(иммунная

боты о вза-
екции. Так
о том, что
еносчиком
структурно-
поном, из-
им терапев-
возможных
их сифили-
м гепатита
о ответа и
дии ксено-
препара-

пользовать
тного си-

3];
р.
ри сифи-
препара-
торы, та-

свиде-
проблеме
ных си-
т высо-
методы
ематике,
имость,
меньша-
ивается.
научно-
их серо-

четание
ты, па-
рекции,
и воз-
сероре-
вирусов.
русной
лись в
ти ис-
ы, тем
ощным
ду со

поль-
триак-
Nobel
рук-
ствия.

4 2011

Препарат устойчив к действию бета-лактамаз, не блокирует действие пенициллиносвязывающих белков, обладающих ферментативной активностью и необходимыми для синтеза специфических биополимеров. Препарат ингибирует синтез пептидогликана – полимерного вещества, которое является основой клеточной мембраны микроорганизмов. Препарат не оказывает токсического действия на макроорганизм, т.е. пептигликсан и пенициллиносвязывающие белки отсутствуют в клеточной мембране млекопитающих. Действует как на аэробы, так и на анаэробы, хорошо адсорбируется и подвергается гидролизу в кишечнике и попадает в кровоток в виде цефуроксима. Максимальная плазменная концентрация после внутримышечного введения достигается через 30-45 мин. Период полувыведения составляет 60-70 мин. Степень связывания с белками плазмы – 50 %. В течение 6 часов выводится большая часть препарата, а через 24 часа остаётся 10 %. Выводится почками в неизменённой форме. Весьма важно, что Аксеп хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Взрослым препарат назначают в виде инъекций по 750-1500 мг 2-3 раза в сутки. Продолжительность лечения – 5-10 дней.

В качестве противовирусного и иммуномодулирующего средства использовали Панавир, активной субстанцией которого является высокомолекулярный растительный биологически активный полисахарид, повышающий неспецифическую резистентность организма к различным инфекциям. Полисахарид относится к классу пектиновых гликозидов, в его составе:

- глюкоза (38,5 %);
- галактоза (14,5 %);
- рамноза (9,0 %);
- манноза (2,5 %);
- аспарагин (1,5 %);
- органические кислоты (3,5 %).

Панавир – очищенный экстракт растения *Polypodium tuberosum*, изготовленный по разработанной доктором Нобелевской премии акад. Н. Н. Семашко. Панавир обладает противовирусным действием при различных инфекциях, которые вызываются вирусом, содержащим как РНК, так и ДНК. Механизм противовирусного действия осуществляется как на этапе формирования нуклеиновых кислот вирусного агента, так и на этапе формирования вирусной оболочки. Для клинического использования разработана и зарегистрирована лекарственная форма в виде инъекционного раствора с концентрацией препарата 0,004 % (производитель ФГУП Мосхимпрепараты им. Н. А. Семашко).

Панавир относится к фармакологической группе противовирусных препаратов и является новым лекарственным средством, созданным на

основе физико-химических процессов выделения биологически активных веществ из растительных клеток, которые быстро делятся.

Кроме противовирусного действия, Панавир также повышает неспецифическую резистентность организма, является индуктором интерферона и одновременно способствует угнетению синтеза противовоспалительных цитокинов и профилеративной активности некоторых иммунокомпетентных клеток. Экспериментально доказано, что действие Панавира направлено на активацию моноцит/макрофагального звена иммунной системы, а индукция ИФН придаёт препарату антимикробное, антипролиферативное, иммуномоделирующее и противоопухолевое действие. Препарат губительно действует на ВПГ-1, ВПГ-2, цитомегаловирус, вирус гепатита С, вирус гриппа А и В, аденовирусы.

Особенности действия Панавира:

- ингибирование синтеза вирусных белков и повышение жизнедеятельности клеток в присутствии вирусов в культуре клеток;
- снижение титров вирусов в культуре клеток и в эксперименте на животных;
- увеличение латентного периода развития экспериментальной инфекции *in vitro* и *in vivo*;
- влияние на митогенную активность в реакции бласттрансформации лимфоцитов;
- способность индуцировать лейкоцитарный интерферон γ и α у здоровых добровольцев.

Апробация показала отсутствие мутагенного, тератогенного, канцерогенного, аллергизирующего и эмбриотоксического действия препарата.

Клинический опыт применения Панавира в лечении инфекций, вызванных вирусами, которые содержат ДНК и РНК, продемонстрировал хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов [24-26]. Панавир выпускается в ампулах для внутривенного введения, в свечах ректальных массой 1,2 г; Панавир-200 мкг – в виде геля и спрея.

В исследование были включены 9 больных с серорезистентным сифилисом (5 мужчин и 4 женщины в возрасте от 36 до 53 лет); среди них – две семейные пары, остальные холостые или разведены. В прошлом первоначально все получили полноценное амбулаторное лечение в условиях кожно-венерологического диспансера с использованием дюранных препаратов пенициллина по поводу латентного сифилиса (7 больных) и рецидивного сифилиса (двое больных). Лечение получали ранее – от 5 до 16 лет тому назад. В период наблюдения – как сразу же после лечения, так и в период дальнейшего контроля КСР и реакция микропреципитации были положительные РИБТ (35-50 %) и РИФ. Такие же реакции оказались и в момент

нашего обследования. Следует отметить, что больные по поводу серорезистентности были неоднократно подвергнуты специфическому лечению как дорантными препаратами пенициллина, так и прокаинпенициллином, цефалоспоридами, доксициклином с использованием иммуномодуляторов: Декарис, Метилурацил, Лавомакс, Иммунофан, Амиксин, Неовир и др. Однако эффект терапии отсутствовал, серореакции оставались стойко положительными.

Всех больных мы клинически и лабораторно тщательно обследовали на наличие вирусных инфекций; клинически выявлена:

- папилломовирусная инфекция – у двух больных;
- герпесвирусная – у трёх больных.

В анамнезе выявлен:

- вирус гепатита С – у одного больного;
- перенесенный в прошлом гепатит В – у двух, гепатит А – у одного больного.

Лабораторные данные (обнаружение методом полимеразной цепной реакции и прямой иммунофлюоресценции ДНК или антигена ВПГ в соскобе с очага поражения) подтвердили наши данные анамнеза и клинические проявления. Учитывая проведенный анализ анамнестических данных, клинических особенностей и течения инфекции, серологических и иммунологических результатов обследования, неэффективности предшествующего лечения серорезистентности, мы вправе утверждать, что имеем дело с истинной серорезистентностью и наличием в организме изменённых бледных трепонем (*L*-формы, цисты и др.) с серьёзными нарушениями иммунного статуса.

Методика, разработанная нами, заключалась во введении утром 750 мг Аксефа внутривенно и вечером – 1500 мг препарата внутримышечно. Курс лечения составлял 10 дней, на курс – 22,5 г антибиотика. При необходимости этот курс лечения повторяли через 3 месяца.

Одновременно внутривенно вводили 5 мл 0,004-процентного раствора Панавира через 48 часов, на курс – 5 вливаний. Через 2 недели после окончания внутривенных вливаний назначали ректально свечи Панавира ежедневно, 10 суппозиториях. При необходимости этот курс можно повторить через 2-3 месяца. Из сопутствующих препаратов рекомендовали витамины, гепатопротекторы, ферменты.

При иммунологическом обследовании на-

ЛИТЕРАТУРА

1. Фришман М. П. О серологической устойчивости после лечения больных сифилисом // Вест. дерм. – 1984. - № 7. - С. 32-34.
2. Ильин И. И., Яровинский Б. Г., Галеева А. С. Тактика врача при сохранении положительных серореакций после лечения ранних

блодаемых больных) отмечено статистически значимое ($p < 0,05$):

- снижение, по сравнению с контрольной группой, уровня лейкоцитов – $6,17 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$;
- повышение относительного уровня лимфоцитов – $39,51 \pm 1,34 \%$;
- повышение уровня $CD16+$ – $19,16 \pm 0,99 \%$ и $0,35 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$;
- повышение уровня IgG – $1,99 \pm 0,08$ г/л и специфических IgM – до $18,2 \pm 0,9$ г/л.

Показатели соотношения $CD4+/CD8+$ были снижены до $1,21 \pm 0,09$; наблюдалось:

- увеличение NK -клеток и активированных $DR+$ NK -клеток;
- дисбаланс в субпопуляциях натуральных киллеров;

- у остальных больных – повышение уровня ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-6 и снижение цитокина (ИЛ-10).

В результате проведенного лечения (у одного больного – 1 курс, у 6 – 2 курса и у одного – три курса) КСР и реакция преципитации оказались отрицательными, у одного больного была слабоположительная РИФ и у одного – РИБТ (у больных был сопутствующий гепатит В и С).

Побочных явлений при применении указанных препаратов не отмечено ни у одного из пациентов. Наблюдение за больными проводили на протяжении 1-3 лет, РСК была стойко отрицательной.

В результате проведенного лечения отмечена нормализация иммунологических показателей, особенно через 1 год после окончания лечения, что свидетельствует о правильной тактике терапии.

Общая оценка эффективности лечения Аксефом и Панавиром в указанных дозировках была расценена врачом и пациентом как хорошая. Положительная оценка лечения подтверждалась устранением герпесвирусной и папилломовирусной инфекций, негативацией серологических реакций. Оставались положительными иммунологические тесты на вирусы при гепатитах А, В, и С, что требовало дальнейшей противовирусной терапии у врачей-инфекционистов.

Таким образом, наши исследования показали, что предложенная нами комплексная терапия больных серорезистентным сифилисом способствует негативации серологических реакций на сифилис, нормализации основных иммунологических показателей, устранению ряда вирусных процессов, улучшая тем самым качество жизни больных.

форм сифилиса // Вестн. дерматол. – 1984. – № 11. – С. 57-61.

3. Чеботарёв В. В., Павлик И. В., Чеботарёв Н. В. Серорезистентный сифилис – современная актуальная проблема // Клиническая дерматология и венерология. – 2003. – С. 20-22.

- статистически контрольной $\pm 0,3 \times 10^9$ /л; овня лимфо $1,16 \pm 0,99 \%$ $\pm 0,08$ г/л и /л. CD8+ были в: вированных атуральных ние уровня на (ИЛ-10). ния (у одно у одного — ации оказа ного была — РИБТ (у B и С). ни указан ного из па проводили ойко отри
- отмечена казателей, ечения, что ерапии. ния Аксе вках была хорошая. двержда шиллома рологиче ными им гепатитах отивови стов. ния пока ксная те филисом ских ре вных им нию ряда ым каче
- 1984. — рёв Н. В. еменная я дерма 0-22.
14. Сидоровский Е. В. Серологическая резистентность после лечения сифилиса (причины и факторы развития, профилактика и лечение). — Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1995. — 40 с.
15. Милач М. В. Серологическая резистентность при сифилисе. — М.: Медицина, 1984. — 48 с.
16. Дюжовский М. В. Сифилис. — Саратов, 1993. — 98 с.
17. Масляков И. П., Резникова Л. С., Лучникова Т. А., Елькин В. Д. Серодиагностика сифилиса. — Пермь, 1977. — 195 с.
18. Овчинников Н. М., Беднова В. Н., Делекторский В. В. Лабораторная диагностика заболеваний, передающихся половым путём. — М.; Медицина, 1987. — 303 с.
19. Маслякова М. В. Клинико-диагностическое обследование и лечение больных серорезистентным сифилисом. — Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 28 с.
20. Дюжовский С. И. Критерии диагностики, иммунокоррекции и реабилитация больных с серорезистентностью после лечения сифилиса. — Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1996. — 38 с.
21. Милач М. В. Эволюция сифилиса. — М.: Медицина, 1987. — 158 с.
22. Дмитриев Г. А., Афонин А. В. О возможной причине возникновения серорезистентности при сифилитической инфекции // Вестн. дерматол. — 2003. — № 2. — С. 47-48.
23. Дюжовский С. И., Назаров П. Г. Новая концепция формирования серорезистентности после лечения сифилиса // Инфекция, передаваемая половым путём. — 2000. — № 2. — С. 16-19.
24. Калужная Л. Д., Камнева И. М. Случай серорезистентности после лечения сифилиса // Дерматол. та венерол. — 2003. — № 4 (22). — С. 25-28.
25. Collart P., Borel L., Durel P. Significance of spiral organisms pound, after treatment in lattu human and experimental syphilis // Brit. J. Venet. Dis. — 1964. — Vol. 40, No 2. — P. 81-89.
26. Иванов О. Л., Ломоносов К. М., Алленов С. Н. Новые аспекты предупреждения серорезистентности при сифилисе // Тез. докл. VII Рос. нац. кон. «Человек и лекарство». — М., 2000. — С. 298.
27. Фадеев А. А. Серорезистентный сифилис (иммунопатогенез, диагностика, клинические особенности, лечение полиаминовым иммуномодулятором). — Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 26 с.
28. Радионов В. Г., Семряд Ю. В., Радионов Д. В. Актуальные вопросы рациональной иммунокоррекции у больных серорезистентным сифилисом // Сб. науч. работ «Диагностика, лечение и профилактика сифилиса у беременных и детей». — Луганск, 2004. — С. 43-46.
29. Шатилов М. М. Серорезистентность при сифилисе (клинико-эпидемиологическое и лабораторное исследование). — Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004. — 216 с.
30. Елахи Ахмад Реза. Лечение серорезистентности и замедленной негативации серологических реакций при сифилисе с помощью низкоэнергетического лазерного облучения. — Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 102 с.
31. Афонин А. В., Лебедева Е. В., Дранкина О. М. Серорезистентность при лечении сифилитической инфекции и гепатиты различной этиологии // Тез. докл. конф. «Актуальные проблемы дерматоонкологии». — М., 2002. — С. 5-7.
32. Герасимова Н. Ш. и др. Гепатит и сифилис. Клинико-лабораторные параллели // Вестн. дерматол. и венерол. — 2000. — № 4. — С. 41-44.
33. Баткаев Э. А., Щербаков М. А. Результаты комплексной терапии серорезистентного сифилиса с использованием иммуномодулятора полиоксонидия // Мат. науч.-практ. конф. «Новые лекарственные препараты в практике дерматовенеролога». — М., 2001. — С. 9.
34. Егорова О. Н., Балабанова Р. М., Чувиров Г. Н. Первый опыт применения Панавира при ревматологических заболеваниях // Тез. докл. XII Рос. нац. кон. «Человек и лекарство». — М., 2005. — С. 376-377.
35. Кунгуров Н. В., Герасимова Н. М., Кузнецова Ю. Н. и др. Клиническая эффективность Панавира в терапии папиллома-вирусной инфекции // Клини. дерматол. и венерол. — 2006. — № 1. — С. 24-26.
36. Носик Н. Н., Колобухина Л. В., Меркулова Л. Н. Динамика индукции лейкоцитарного интерферона при однократном и повторном применении Панавира // Панавир в клинической практике. — М., 2004. — С. 7-10.