

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СИФИЛИСА: РАБОТА НАД ОШИБКАМИ

Н. И. Сюч¹, Г. А. Дмитриев²

¹ООО «Медилукс-ТМ», г. Москва, Россия,

²Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ, г. Москва, Россия

Резюме

Сифилис является хроническим системным инфекционным заболеванием, вызываемым бледной трепонемой (*Treponema pallidum*, subspecies *pallidum*), передается преимущественно половым путем. При обследовании для диагностики сифилиса широкое применение получили методы, направленные на выявление антител к *T. pallidum* в сыворотке/плазме крови или цереброспинальной жидкости пациентов. Лабораторные методы диагностики сифилиса включают нетрепонемные тесты и трепонемные тесты. Обследовано 145 пациентов (60 мужчин и 85 женщин), преимущественно в возрасте от 40 до 60 лет ($Z_{145; p=0,05}=45$; 69% наблюдений), обратившихся за амбулаторной помощью. У всех пациентов при лабораторном исследовании в образцах сыворотки крови выявлены специфические АТ к возбудителю сифилиса. Для определения суммарных АТ к бледной спирохете (*Treponema pallidum*) в сыворотке и плазме крови пациентов использовали электрохемилюминесцентный иммунотест ECLIA, (анализатор Cobas e411, РОШ Диагностикс ГмБХ, Германия). Разнообразие лабораторных методов исследования для диагностики сифилиса не исключает возможного получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов, что требует комплексного лабораторного исследования с учетом данных анамнеза, результатов клинического обследования пациента, сопутствующих заболеваний и патологических состояний, способных приводить к ложной позитивности результатов нетрепонемных и трепонемных тестов. Авторами обсуждены современные алгоритмы и лабораторные методы диагностики заболевания. В проведенном исследовании проанализированы ошибки, возникающие на этапах диагностики сифилиса у амбулаторных пациентов: **Ошибка 1.** При получении положительных результатов лабораторного исследования для диагностики сифилиса и наличии данных о ранее перенесенном заболевании, трактовать полученные результаты как ложноположительную реакцию. **Ошибка 2.** Расценивать положительные результаты лабораторных реакций для выявления возбудителя сифилиса, полученные при скрининге (применение трепонемных тестов) и не подтвержденные при применении нетрепонемных тестов, как ложноположительная реакция учета клинико-анамнестических данных и соматической патологии. **Ошибка 3.** Трактовка результатов современных методов диагностики сифилиса, как реакцию Вассермана.

Ключевые слова: сифилис, лабораторная диагностика, ошибки диагностики

DOI: 10.58953/15621790_2024_15_3-4_77

LABORATORY DIAGNOSTICS OF SYPHILIS: WORKING ON ERRORS

N. I. Syuch¹, G. A. Dmitriev²

¹ООО "Medilux- TM", Moscow, Russia,

²Moscow Scientific and Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Summary

Syphilis is a chronic systemic infectious disease caused by *Treponema pallidum* (subspecies *pallidum*), transmitted primarily sexually. During the examination for the diagnosis of syphilis, methods aimed at detecting antibodies to *T. pallidum* in the serum/plasma or cerebrospinal fluid of patients have been widely used. Laboratory methods for the diagnosis of syphilis include non-treponemal tests and treponemal tests. 145 patients (60 men and 85 women), mostly aged 40 to 60 years ($Z_{145; p=0,05}=45$; 69% of cases), who sought outpatient care, were examined. Laboratory examination of blood serum samples revealed specific AT to the causative agent of syphilis in all patients. The ECLIA electrochemiluminescent immunoassay (Cobas e411 analyzer, ROCHE Diagnostics GmbH, Germany) was used to determine the total AT to pale spirochete (*Treponema pallidum*) in the serum and plasma of patients. The variety of laboratory research methods for the diagnosis of syphilis does not exclude the possibility of obtaining false positive and false negative results, which requires a comprehensive laboratory examination taking into account the patient's medical history, clinical examination results, concomitant diseases and pathological conditions that can lead to false positivity of

the results of non-treponemic and treponemic tests. The study analyzed errors that occur at the stages of syphilis diagnostics in outpatients. Modern algorithms and laboratory methods for diagnosing the disease are shown. The study analyzes errors that occur at the stages of syphilis diagnosis in outpatient patients: **Error 1.** When positive laboratory test results are obtained for the diagnosis of syphilis and there is evidence of a previous disease, interpret the results as a false positive reaction. **Error 2.** To regard the positive results of laboratory reactions to identify the causative agent of syphilis, obtained during screening (using treponemic tests) and not confirmed by using non-treponemic tests, as a false positive reaction taking into account clinical and anamnestic data and somatic pathology **Error 3.** Interpretation of the results of modern syphilis diagnostic methods as a Wasserman reaction.

Keywords: syphilis, laboratory diagnostics, diagnostic errors

Введение

Сифилис является хроническим системным инфекционным заболеванием, вызываемым бледной трепонемой (*Treponema pallidum, subspecies pallidum*), передается преимущественно половым путем и характеризуется волнообразным прогрессирующим течением с чередованием манифестных и скрытых периодов, разнообразными клиническими проявлениями и полиорганными поражениями [1].

При обследовании для диагностики сифилиса широкое применение получили методы, направленные на выявление антител (АТ) к бледной трепонеме (*T. pallidum*) в сыворотке/плазме крови или цереброспинальной жидкости пациентов. Лабораторные методы диагностики сифилиса включают: нетрепонемные тесты — реакция микропреципитации (РМП) или ее аналоги (RPR-тест, VDRL; TRUST) и трепонемные тесты для выявления АТ, методы — ИФА; РПГА; РИФ_{абс} и РИФ₂₀₀; РИБТ; иммуноблоттинг. Все эти методы утверждены приказом МЗ РФ № 87 от 26.03.2001 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса».

С учетом современных условий организации профилактических обследований населения, наиболее рациональным для проведения скрининга сифилитической инфекции в Российской Федерации считается алгоритм обследования, начинающийся с применения одного из трепонемных тестов (ТТ). Наиболее подходящими для проведения массовых исследований считаются технологии ИФА и ИХЛ, при соответствующем оснащении лаборатории необходимыми автоматизированными анализаторами или станциями [2,3].

В случае получения отрицательных результатов при использовании ТТ, скрининг в отношении сифилиса завершается, поскольку у обследуемых лиц не определяется признаков инфицирования бледными трепонемами. Повторное исследование с использованием ТТ назначают при следующем профилактическом обследовании или по эпидемиологическим показаниям при подозрении на возможность заражения сифилисом, при этом в зависимости от клинической ситуации назначают ТТ с другой методикой выявления специфиче-

ских АТ или методы исследования, обладающие более высокой аналитической чувствительностью.

Положительные результаты ТТ при скрининге предполагают наличие активного инфекционного процесса или ранее пролеченного сифилиса. При получении положительного результата продолжают выявление АТ при использовании одного из нетрепонемных тестов (НТТ) и по показаниям верифицируют его результаты применением другого ТТ с равной или превышающей аналитической чувствительностью. Получение положительного результата в другом ТТ подтверждает специфический характер выявленной в первичном скрининге иммунологической реактивности, а результат исследования в НТТ указывает на активность инфекционного процесса.

При недостатке финансирования часто в медицинских учреждениях используют традиционный и ранее широко используемый экономичный алгоритм обследования, начинающийся с НТТ. Как правило, такой алгоритм используют службы, не занимающиеся оказанием дерматовенерологической помощи населению. Получение отрицательных результатов при использовании НТТ позволяет завершить обследование, однако, при этом среди неинфицированных сифилисом лиц вне поля внимания специалистов остаются больные поздним сифилисом. Более простая ситуация, когда при скрининге получают положительные результаты при применении НТТ. Специфичность таких результатов верифицируют проведением одного из ТТ.

Разнообразие лабораторных методов исследования для диагностики сифилиса не исключает возможного получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов, что требует комплексного лабораторного исследования с учетом данных анамнеза, результатов клинического обследования пациента, сопутствующих заболеваний и патологических состояний, способных приводить к ложной позитивности результатов ТТ и НТТ.

Несмотря на активную работу ответственных служб по освещению современных алгоритмов лабораторного обследования для диагностики сифилиса с применением современных высокоточных и ин-

формативных методов исследования, во многих лечебно-диагностических учреждениях используются устаревшие алгоритмы и методы диагностики сифилитической инфекции.

Целью настоящего исследования явилось выявление ошибок на этапах диагностики сифилитической инфекции у амбулаторных пациентов.

Материалы и методы

Обследовано 145 пациентов (60 мужчин и 85 женщин), преимущественно в возрасте от 40 до 60 лет ($Z_{145; p=0,05}=45$; 69% наблюдений), обратившихся за амбулаторной помощью. У всех пациентов при лабораторном исследовании в образцах сыворотки крови выявлены специфические АТ к возбудителю сифилиса.

Для определения суммарных АТ к бледной спирохете (*Treponema pallidum*) в сыворотке и плазме пациентов использовали электрохемилюминесцентный иммунотест ECLIA, (анализатор Cobas e411, РОШ Диагностикс ГмБХ, Германия).

Результаты исследования определяли при использовании программного обеспечения путем сравнения значения электрохемилюминесцентного сигнала пробы со значением сигнала дискриминантного уровня (cut off), предварительно полученного с помощью калибровки. Результат исследования образца считали либо реактивным, либо нереактивным, а также сообщали в форме индекса дискриминантного уровня (ИДУ, cutoff index/COI, отношение сигнала образца/ дискриминантного уровня).

Образцы с индексом предельной концентрации (ИПК) $<1,00$ считали нереактивными, не содержащими специфических антител к ТР и не требовавших дальнейшего тестирования. Образцы с $\text{ИПК} \geq 1,00$ рассматривали как реактивные и исследовали повторно. Первоначально реактивные образцы, для которых при повторном исследовании получали значения $\text{ИПК} \geq 1,00$ рассматривали как повторно реактивные и требовали подтверждения в соответствии с рекомендованными подтверждающими алгоритмами.

В процессе исследования выделены три уровня реактивности образцов в соответствии со значениями ИПК: слабо реактивные — ИПК от 1 до 50, образцы со средней степенью реактивности — ИПК от 51 до 100 и высоко реактивные — ИПК выше 100.

При выявлении у пациента положительных результатов описанных выше тестов, алгоритм дальнейшего обследования включал консультацию инфекциониста и/или дерматовенеролога, исследование сыворотки крови в субподрядной лаборатории с использованием нетрепонемного (RPR) или трепонемного тестов — ИФА.

Достоверность полученных результатов оценивали по критерию знаков ($Z_{x,0,05}=y$), где x -количество наблюдений со знаком «+» или «-», превышение над которыми при данном « n » достаточно, чтобы считать разницу достоверной с уровнем значимости $p=0,05$, а y -количество наблюдений противоположного знака [4].

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании у большинства 82 (56%) пациентов выявлены слабо реактивные образцы с ИПК до 50. Образцы со средней степенью реактивности наблюдались у 29 (20%) пациентов, высоко реактивные — у 34 (24%).

Причиной позитивности у 59 пациентов (41%) являлись остаточные положительные реакции в результате перенесенного ранее заболевания. При этом 24 пациента (41%) сообщили о лечении по поводу сифилитической инфекции, а справку о лечении предоставили 17 из них (71%). Сняты с учета по сифилису 4 (17%) пациента. Давность заболевания установлена у 37 пациентов ($Z_{59; p=0,005}=19$; 63%): до 10 лет — 3 чел. (8%), до 20 лет — 8 чел. (22%), до 30 лет — 20 чел. (54%), до 40 лет — 4 чел. (11%), свыше 50 лет — 2 чел (5%, давность заболевания 51 и 57 лет, соответственно). У этих пациентов преобладали образцы сывороток со слабой (22 чел., 59%) и средней (7 чел., 19%) степенью реактивности ($Z_{37; p=0,005}=8$; 78%). Высоко реактивные образцы выявлены в 8 (22%) случаях. Зависимости степени реактивности образцов от давности заболевания не выявлено.

При обследовании у 4 (3%) пациентов сифилис выявлен впервые и диагностирован на приеме у врача: вторичный сифилис кожи и слизистых (2 пациента), ранний скрытый сифилис (2 пациента), подтвержденные положительными нетрепонемными и трепонемными тестами (RPR, ИФА IgM и IgG, РПГА). Все пациенты проконсультированы инфекционистом и дерматовенерологом и отправлены для лечения в КВД по месту жительства.

Сифилис относится к группе венерических заболеваний и характеризуется вариабельным и циклическим течением. После проведения полноценной терапии происходит снижение титра специфических АТ, что является показателем эффективности лечения сифилиса. Однако, проблема «серорезистентности», когда в результате проведенного лечения не наблюдается снижения уровня специфических АТ, обсуждается уже давно. Наличие диагностических титров специфических АТ к *T. pallidum* свидетельствует о присутствии возбудителя сифилиса в организме.

О замедлении «негативации» серологических реакций свидетельствует отсутствие 4-х кратного сниже-

ния титров РМП/РПР через год после полноценного лечения ранних форм сифилиса, отсутствие тенденции к снижению титров в этих реакциях через 1,5 года после полноценного лечения ранних форм сифилиса, отсутствие полной негативации через 2 года после полноценного лечения ранних форм сифилиса. Причины замедления негативации: персистенция бледных трепонем в организме, что обеспечивает антигенную стимуляцию, иммунопатологические изменения — иммунодефициты по клеточному звену, нарушение функционирования макрофагального звена иммунитета, формирование аутоиммунных реакций и образование антиидиотипических антител (АИА) в крови больных. Вариабельные участки АИА являются «зеркальным» отображением антигенных детерминант *T. pallidum*. Повышенный уровень АИА сопровождается усиленной выработкой АТ к антигенам *T. pallidum*, которые при тестировании сывороток могут давать ложительные результаты [5].

Доказана способность бледных трепонем образовывать L-формы, зернистые формы, цисты, что является проявлением резистентности, и возможность их дальнейшего превращения в извитые формы спирохет [6]. Атипичные формы бледных трепонем более устойчивы и жизнеспособны, что является одной из возможных причин длительного существования диагностических титров специфических антител даже после полноценного лечения сифилиса в результате продолжающейся антигенной стимуляции. Такие формы сохранения трепонем позволяют им «ускользать» от иммунного ответа и длительно сохранять свою жизнеспособность. Высокие титры специфических антител в лабораторных тестах с антигеном из L-форм, зерен и цист свидетельствуют об их жизнеспособности и объясняют скрытое течение заболевания и резистентность к лекарственным препаратам.

У больных тяжелыми длительно текущими рецидивирующими патологическими процессами, трудно поддающимися терапии, выявлено формирование у трепонем «полимембранных фагосом». Цисты, полимембранные фагосомы, гранулы и L-формы чаще наблюдаются при поздних формах заболевания, тогда как на ранних стадиях преобладают спиралевидные, типичные формы возбудителя сифилиса.

После двух лет инфекции (ранний скрытый сифилис), начинается период позднего или неуточнённого сифилиса с характерным для него отсутствием внешних проявлений и относительным иммунитетом, что препятствует развитию рецидивов и реинфекции гомологичным штаммом *T. pallidum*. Этот период может продолжаться очень долго, вплоть до конца жизни.

Особенности структурной организации возбудителя сифилиса *T. pallidum* позволяют этому микроорганизму проникать во многие органы и ткани и находиться в них длительное время в жизнеспособном состоянии вызывая полиорганные поражения. Бледные трепонемы способны инвазировать безмякотные и миелиновые нервные волокна, лимфатические узлы, вызывать поражения нервной системы, как правило, у больных вторичным рецидивирующим сифилисом часто без или с весьма скудными клиническими проявлениями. При сифилисе также поражается кожа, слизистые, печень, почки, желудок. Бледная трепонема способна к внутриклеточному паразитированию в плазматических клетках, фибробластах, лимфоцитах, эпителиальных клетках, клетках эндотелия мелких капилляров и др. Поскольку эти клетки не являются «профессиональными» фагоцитами, фагоцитоз в них «незавершенный», что способствует длительному сохранению возбудителя в жизнеспособном состоянии.

Ошибки интерпретации результатов лабораторных исследований

Ошибка 1. При получении положительных результатов лабораторного исследования для диагностики сифилиса и наличии данных о ранее перенесенном заболевании, трактовать полученные результаты как ложноположительную реакцию (ЛПР).

Правильная интерпретация:

- позитивность специфических тестов является следствием перенесенного заболевания и имеет анамнестическое значение; или
- наличие специфических АТ (серологическая картина перенесенного сифилиса); или
- позитивность тестов является следствием перенесенного заболевания.

Учитывая особенности течения сифилитической инфекции, полный алгоритм обследования для диагностики сифилиса должен включать: лабораторное исследование, а в случае выявления диагностических титров антител к бледной трепонеме — консультацию дерматовенеролога или инфекциониста, полноценное лечение и получение справки о его проведении, дальнейшее наблюдение для принятия решения о возможности снятия пациента с учета по заболеванию сифилисом.

При отсутствии справки о лечении пациент в обязательном порядке должен пройти курс специфической терапии. У многих нелеченых больных через длительное время после окончания периода скрытого сифилиса возникает третичный сифилис. При этом бледные трепонемы достигают центральной нервной и сердечно-сосудистой системы, костей, внутренних органов,

активно размножаются, вызывая поражения в соответствии с механизмом реакций гиперчувствительности замедленного типа.

Одной из не менее важных проблем лабораторной диагностики сифилиса является получение ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Ни один из сегодня известных лабораторных тестов не застрахован от этого. Поэтому в лабораторной диагностике сифилиса и используются сложные алгоритмы, предполагающие применение как минимум двух различных реакций.

При выявлении АТ к *T.pallidum* в крови методом ИХЛ, ложноположительные реакции подтверждены у 42 (29%) пациентов. В качестве второй реакции использовали нетрепонемный тест (НТТ) — реакцию микропреципитации с кардиолипидным антигеном (РМП). У всех пациентов РМП была отрицательной. Заключение о ЛПР получено после консультации дерматовенеролога или инфекциониста, в сомнительных случаях пациенты направлялись в КВД по месту жительства. Важно отметить, что 35 (24%) пациентов на повторный прием не явились и их дальнейшая судьба неизвестна.

Следствием влияния липопротеиновых (липидных) антигенов трепонемы является образование в организме большого количества реакинов — антигенов к кардиолипидным антигенам, которые не являются трепонемоспецифичными, поскольку содержатся еще и в клетках человека и животных. Значительное количество этих антигенов отмечается при массивном повреждении органов и тканей при ряде заболеваний, определяются на 5–6 неделе от момента заражения и сохраняются в высоких титрах в течение 1–1,5 лет. По мере увеличения продолжительности заболевания титр реакинов снижается (нетрепонемные тесты — РМП/RPR и др. реакции), при поздних формах сифилиса могут элиминировать спонтанно, даже без проведения специфического лечения, что связывают с появлением L-форм, зерен, цист и уменьшением в организме циркулирующих трепонем. При проведении полноценного лечения полная негативация кардиолипидных антител наблюдается в течение 1,5–2 лет у 95% больных первичным и вторичным сифилисом. Вместе с тем у больных ранним скрытым сифилисом сроки негативации кардиолипидных антител могут удлиниться, при поздних формах сифилиса нетрепонемные тесты во многих случаях остаются положительными десятки лет, а то и всю жизнь [7].

У пациентов с установленными ЛПР наблюдались: травмы — 8 (9%), инфекции (гепатит С, туберкулез, токсокароз, ВИЧ) — 8 (9%), острое или хроническое воспаление — 13 (15%), доброкачественные или зло-

качественные новообразования — 15 (17%), заболевания желудочно-кишечного тракта — 4 (5%), щитовидной железы — 2 (2%), ревматоидный артрит — 2 (2%).

Одной из возможных причин получения ложноположительных результатов при сифилисе является наличие перекрестных антигенов между возбудителями других заболеваний и возбудителем сифилиса, в частности, возбудителем болезни Лайма (*Borrelia recurrentis*, семейство *Spirochaetales*). И если при болезни Лайма не бывает ложноположительных реакций на присутствие возбудителя сифилиса, то при сифилисе, лептоспирозе, возвратном тифе ложноположительные реакции на присутствие *Borrelia recurrentis* довольно частое явление. У большинства пациентов 38 (90%) с установленными ЛПР выявлены сыворотки с низкой степенью реактивности ($Z_{42; p=0,005}=4$).

Ошибка 2. Расценивать положительные результаты лабораторных реакций для выявления возбудителя сифилиса, полученные при скрининге в ТТ и не подтвержденные в НТТ, как ЛПР без учета клинико-анамнестических данных и соматической патологии. Игнорировать такие результаты исследований при средней и высокой степени реактивности образцов.

Особое внимание обращено на пациентов с высокорективными значениями ИПК (34 чел, 23%). Высокореактивные образцы наблюдали у 15 (44%) пациентов, переболевших сифилисом в прошлом, и 3 (9%) с установленными ЛПР. Остальные 16 (47%) пациентов были направлены на дообследование по месту жительства. На повторный осмотр они не явились и их дальнейшая судьба неизвестна.

Современная картина сифилиса характеризуется увеличением количества больных со злокачественным течением, варьированием инкубационного периода и отсутствием, в большинстве случаев манифестных проявлений заболевания, что предполагает возможность возникновения эпидемических вспышек [7].

Приказ МЗ РФ № 87 от 2001 года «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса» сообщил о замене реакции Вассермана на ИФА. Период до 2006 года был дан для снятия с учета пациентов, у которых сифилис был диагностирован реакцией Вассермана.

КСР (комплекс серологических реакций), включал реакцию связывания комплемента, более известную как RW. В России в настоящее время применение реакции Вассермана не рекомендуется. За рубежом эту реакцию не применяют уже более 50 лет. КСР считается морально и технологически устаревшим комплексом методов исследования.

Несмотря на это, многие врачи используют старую терминологию, называя современные методы ла-

бораторного исследования для диагностики сифилиса реакцией Вассермана. Немалую долю непонимания вносят и противоречия в законодательной базе по диагностике сифилиса. Так, Приказ МЗ РФ № 327 от 25 июля 2003 года «Об утверждении протокола ведения больных «Сифилис»» появился позже Приказа МЗ РФ № 87 однако, практически на каждой его странице содержится ссылка на реакцию Вассермана.

Ошибка 3. Трактовать результаты современных методов диагностики сифилиса, в том числе ИХЛ, как реакцию Вассермана. Такая интерпретация наблюдалась в 28 (19%) случаев и, как правило, принадлежала терапевтам.

Таким образом, несмотря на определенные достижения в диагностике сифилиса, во многих клиниках и лабораториях фактически игнорируют стандартные научно-обоснованные методы диагностики и лечения больных, отмечаются «самостоятельные» подходы к обследованию и ведению пациентов. Налицо также недостатки в организационно-методической базе лечебно-профилактических учреждений. Публикуется огромное количество документов (приказы, клинические рекомендации, пособия), которые не являются обязательными для исполнения и не представляют четких алгоритмов обследования и ведения больных. Отсутствует единый стандарт диагностики, наблюдается разобщенность различных специалистов — дерматовенерологов, инфекционистов, акушеров-гинекологов, терапевтов, неврологов, хирургов, отоларингологов, ортопедов-травматологов, категорий специалистов, которые могут столкнуться на приеме с проблемой диагностики сифилиса [8].

Победить сифилис и другие инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) только с помощью эффективных методов диагностики и лечения невозможно до тех пор, пока в обществе не будут созданы

условия развития полноценной личности, для которой демократия не означает вседозволенности, а забота о своем здоровье является не просто громкой фразой, а нормой поведения.

Список литературы

1. Потекаев Н.Н., Ротанов С.В., Фриго Н.В. и др. *Лабораторные методы диагностики сифилиса: пособие для врачей* / М.: Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Государственный гуманитарно-технический университет, 2020. – 88 с.
2. *Иммунохимический анализ в лабораторной медицине. Учебное пособие* / Под ред. В.В. Долгова. – М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2015. – 418с.
3. Потекаев Н.Н., Фриго Н.В., Ротанов С.В. *Диагностика сифилиса: от Вассермана до наших дней* / Транзит-ИКС, 2018. – 256 с.
4. *Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике* / Т.1.-Мн.: Беларусь, 2000. – 495с.
5. Митичкина Е.В. Совершенствование подходов к ведению пациентов с замедлением негативации серологических реакций после лечения ранних форм сифилиса // Автореферат дисс. к.м.н., М. 2013.
6. Беднова В.Н. К вопросу о биологии возбудителя сифилиса (аналитический обзор) // Вестник последипломного медицинского образования. – 2001. – №4. – С. 24–27.
7. Дмитриев Г.А., Доля О.В., Василенко Т.И. *Сифилис: феномен, эволюция, новации* / М.: Издательство БИНОМ, 2010. – 256 с.
8. Дмитриев Г.А. *Нейросифилис: проблемы и решения* // М.: Изд-во БИНОМ, 2016. – 376 с.