

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ СИФИЛИСОМ**

Москва - 2015

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю «Дерматовенерология», раздел «Сифилис»:

1. Соколовский Евгений Владиславович – заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.
2. Красносельских Татьяна Валерьевна – профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.
3. Рахматулина Маргарита Рафиковна – заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по научно-клинической работе, доктор медицинских наук, г. Москва.
4. Иванов Андрей Михайлович – начальник кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, главный лаборант Минобороны России, профессор, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.
5. Горланов Игорь Александрович – заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.
6. Заславский Денис Владимирович – профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:
поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:
доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами.

Комментарии, полученные от экспертов, систематизированы и обсуждены членами рабочей группы. Вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не были внесены, то зарегистрированы причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для обсуждения на сайте ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России для того, чтобы лица, не участвующие в разработке рекомендаций, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A–D) приводится при изложении текста рекомендаций.

**Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10
A50, A51, A52, A53****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Сифилис — инфекционное заболевание, вызываемое бледной трепонемой (*Treponema pallidum*), передаваемое преимущественно половым путем, характеризующееся поражением кожи, слизистых оболочек, нервной системы, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Возбудитель сифилиса относится к порядку *Spirochaetales*, семейству *Spirochaetaeaceae*, роду *Treponema*, виду *Treponema pallidum*, подвиду *pallidum* (син. *Spirochaeta pallidum*). Бледная трепонема легко разрушается под воздействием внешних агентов: высыхание, прогревание при 55° С в течение 15 мин., воздействие 50–56° раствора этилового спирта. В то же время низкие температуры способствуют выживанию бледной трепонемы.

Бледная трепонема представляет собой микроорганизм спиралевидной формы; число оборотов спирали от 8 до 12, ее завитки равномерны, имеют идентичное строение. Совершает характерные виды движения: вращательные, поступательные, волнообразные и сгибательные. Размножается преимущественно путем поперечного деления на два или несколько сегментов, каждый из которых вырастает затем во взрослую особь.

Микроорганизм также может существовать в виде цист и L-форм. Циста является формой выживания бледной трепонемы в неблагоприятных условиях среды, рассматривается как стадия покоя *T. pallidum* и обладает антигенной активностью. L-форма является способом выживания бледной трепонемы, обладает слабой антигенной активностью.

По данным официальной государственной статистической отчетности, эпидемиологическая ситуация по сифилису характеризуется постепенным снижением заболеваемости в целом по Российской Федерации (в 2009 г. — 53,3 случая на 100000 населения; в 2014 г. — 30,7 случаев на 100000 населения). На фоне снижения общей заболеваемости сифилисом отмечается увеличение числа зарегистрированных случаев нейросифилиса с преобладанием его поздних форм (70,1%).

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время в России используется международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), которая не всегда адекватно отражает клинические формы заболевания. Так, A51.4 (другие формы вторичного сифилиса) включает раннее поражение нервной системы, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата. Также нет деления асимптомного нейросифилиса на ранний и поздний, вследствие чего все больные с бессимптомным течением нейросифилиса независимо от давности заболевания относятся к позднему сифилису (A52.2). Следует отметить, что

шифр МКБ-10, оканчивающийся цифрой 9 (A50.9; A51.9, A52.9 и A53.9), а также A50.2 и A50.7 отражают формы инфекции, не подтвержденные лабораторными методами диагностики, являясь «корзиной, в которую сбрасываются неправильно оформленные извещения».

A50 Врожденный сифилис

A50.0 Ранний врожденный сифилис с симптомами

Любое врожденное сифилитическое состояние, уточненное как раннее или проявившееся в возрасте до двух лет.

Ранний врожденный сифилис:

- кожи;
- кожи и слизистых оболочек;
- висцеральный.

Ранний врожденный сифилитический (ая):

- ларингит;
- окулопатия;
- остеохондропатия;
- фарингит;
- пневмония;
- ринит.

A50.1 Ранний врожденный сифилис скрытый

Врожденный сифилис без клинических проявлений, с положительной серологической реакцией и отрицательным результатом при исследовании цереброспинальной жидкости, проявившийся в возрасте до двух лет.

A50.2 Ранний врожденный сифилис неуточненный

Врожденный сифилис БДУ (без дополнительных уточнений), проявившийся в возрасте до двух лет.

A50.3 Позднее врожденное сифилитическое поражение глаз

Поздний врожденный сифилитический интерстициальный кератит (H19.2).

Поздняя врожденная сифилитическая окулопатия (H58.8).

Исключена триада Гетчинсона (A50.5).

A50.4 Поздний врожденный нейросифилис (ювенильный нейросифилис)

Деменция паралитическая ювенильная.

Ювенильный (ая):

- прогрессивный паралич;
- спинная сухотка;
- табопаралич.

Поздний врожденный сифилитический (ая):

- энцефалит (G05.0);
- менингит (G01);
- полиневропатия (G63.0).

При необходимости идентифицировать любое связанное с данным заболеванием психическое расстройство используют дополнительный код.

Исключена: триада Гетчинсона (A50.5).

A50.5 Другие формы позднего врожденного сифилиса с симптомами

Любое врожденное сифилитическое состояние, уточненное как позднее или проявившееся через два года или более с момента рождения.

Суставы Клаттона (M03.1).

Гетчинсона:

- зубы;
- триада.

Поздний врожденный:

- кардиоваскулярный сифилис (198.);
- сифилитическая:
 - артропатия (M03.1);
 - остеохондропатия (M90.2).

Сифилитический седловидный нос.

A50.6 Поздний врожденный сифилис скрытый

Врожденный сифилис без клинических проявлений, с положительной серологической реакцией и отрицательным тестом цереброспинальной жидкости, проявившийся в возрасте двух и более лет.

A50.7 Поздний врожденный сифилис неуточненный

Врожденный сифилис БДУ, проявившийся в возрасте двух и более лет.

A50.9 Врожденный сифилис неуточненный

A51 Ранний сифилис

A51.0 Первичный сифилис половых органов

Сифилитический шанкр БДУ.

A51.1 Первичный сифилис анальной области

A51.2 Первичный сифилис других локализаций

A51.3 Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек

Широкая кондилома.

Сифилитическая (ие):

- алопеция (L99.8);
- лейкодерма (L99.8);
- очаги на слизистых оболочках.

A51.4 Другие формы вторичного сифилиса

Вторичные сифилитические (ое) (ая):

- воспалительное заболевание женских тазовых органов (N74.2);
- иридоциклит (H22.0);
- лимфоаденопатия;
- менингит (G01);
- миозит (M63.0);
- окулопатия НКДР (H58.8);
- периостит (M90.1).

A51.5 Ранний сифилис скрытый

Сифилис (приобретенный) без клинических проявлений с положительной серологической реакцией и отрицательной пробой цереброспинальной жидкости, давностью менее двух лет после заражения.

A51.9 Ранний сифилис неуточненный

A52 Поздний сифилис

A52.0 Сифилис сердечно-сосудистой системы

Кардиоваскулярный сифилис БДУ (198.0).

Сифилитическая (ий):

- аневризма аорты (179.0);
- аортальная недостаточность (139.1);
- аортит (179.1);
- церебральный артериит (168.1);
- эндокардит БДУ (139.8);
- миокардит (141.0);
- перикардит (132.0);
- легочная недостаточность (139.3).

A52.1 Нейросифилис с симптомами

Артропатия Шарко (M14.6).

Поздний сифилитический (ая):

- неврит слухового нерва (H49.0);
- энцефалит (G05.0);
- менингит (G01);
- атрофия зрительного нерва (H48.0);
- полиневропатия (G63.0);
- ретробульбарный неврит (H48.1).

Сифилитический паркинсонизм (G22).

Спинная сухотка.

A52.2 Асимптомный нейросифилис

A52.3 Нейросифилис неуточненный

Гумма (сифилитическая).

Сифилис (поздний) центральной нервной системы БДУ.

Сифилома.

A52.7 Другие симптомы позднего сифилиса

Сифилитическое поражение почечных клубочков (N 08.0).

Гумма (сифилитическая) любых локализаций, кроме классифицированных в рубриках A52.0–A52.3.

Сифилис поздний, или третичный.

Поздний сифилитический (ая):

- бурсит (M73.1);
- хориоретинит (H32.0);
- эписклерит (H19.0);
- воспалительное заболевание женских тазовых органов (N74.2);
- лейкодерма (L99.8);
- окулопатия НКДР (H58.8);
- перитонит (K67.2).

Сифилис (без уточнения стадии):

- кости (M90.2);
- печени (K77.0);

- легкого (J99.8);
- мышц (M63.0);
- синовиальный (M68.0).

A52.8 Поздний сифилис скрытый

Сифилис (приобретенный) без клинических проявлений, с положительной серологической реакцией и отрицательной пробой цереброспинальной жидкости, давностью два года или более после заражения.

A52.9 Поздний сифилис неуточненный

A53 Другие и неуточненные формы сифилиса

A53.0 Скрытый сифилис, неуточненный как ранний или поздний

Скрытый сифилис БДУ.

Положительная серологическая реакция на сифилис.

A53.9 Сифилис неуточненный

Инвазия, вызванная *Treponema pallidum*, БДУ. Сифилис (приобретенный) БДУ.

Исключен: сифилис БДУ, явившийся причиной смерти в возрасте до двух лет (A50.2).

ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ

- половой (наиболее частый и типичный путь инфицирования; заражение происходит через поврежденную кожу либо слизистые оболочки);
- трансплацентарный (передача инфекции от больной матери плоду через плаценту, ведущая к развитию врожденного сифилиса);
- трансфузионный (при переливании крови от донора, больного сифилисом в любой стадии);
- контактно-бытовой (является редкостью; встречается преимущественно у детей при бытовом контакте с родителями, имеющими сифилитические высыпания на коже и/или слизистых оболочках);
- профессиональный (инфицирование персонала лабораторий, работающего с зараженными экспериментальными животными, а также акушеров-гинекологов, хирургов, стоматологов, патологоанатомов, судмедэкспертов при выполнении профессиональных обязанностей).

Возможно заражение сифилисом грудных детей через молоко кормящих женщин, больных сифилисом. Также к заразным биологическим жидкостям относятся слюна и сперма больных сифилисом с клиническими проявлениями соответствующих локализаций. Случаев заражения через пот и мочу не наблюдалось.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период начинается с внедрения возбудителя сифилиса через поврежденную кожу или слизистую оболочку и заканчивается появлением первичного аффекта. В среднем продолжительность инкубационного периода составляет от 2 недель до 2 месяцев, этот период может сократиться до 8 дней или, наоборот, удлиниться

до 190 дней. Сокращение инкубационного периода наблюдается при реинфекции и при внедрении возбудителя сифилиса в организм из нескольких входных ворот, что ускоряет генерализацию инфекции и развитие иммунных изменений в организме. Удлинение инкубационного периода наблюдается в результате применения небольших доз трепонемотических антибактериальных препаратов по поводу интеркуррентных заболеваний.

Первичный сифилис (A51.0-A51.2). В месте внедрения бледных трепонем развивается первичный аффект — эрозия или язва диаметром от 2–3 мм (карликовый шанкр) до 1,5–2 см и более (гигантский шанкр), округлых очертаний, с ровными краями, гладким, блестящим дном розового или красного, иногда серовато-желтого цвета, блюдцеобразной формы (язва), со скудным серозным отделяемым, безболезненная при пальпации; в основании первичной сифиломы — плотноэластический инфильтрат. Первичный аффект сопровождается регионарным лимфаденитом, реже лимфангитом; может быть типичным (эрозивный, язвенный) и атипичным (индуративный отек, шанкр-панариций и шанкр-амигдалит); единичным и множественным; генитальным, перигенитальным и экстрагенитальным; при присоединении вторичной инфекции — осложненным (импетиализация, баланопостит, вульвовагинит, фимоз, парафимоз, гангренизация, фагеденизм). В конце первичного периода появляется полиаденит и общеинфекционная симптоматика (интоксикационный синдром).

Вторичный сифилис (A51.3). Обусловлен гематогенной диссеминацией инфекции на фоне развития инфекционного иммунитета и проявляется: высыпаниями на коже (розеолезными (пятнистыми), папулезными (узелковыми), папуло-пустулезными (гнойничковыми) и редко везикулезными) и/или слизистых оболочках (ограниченными и сливными розеолезными и папулезными сифилидами); лейкодермой, алопецией. Возможны остаточные явления первичного сифилиса, поражения внутренних органов, опорно-двигательного аппарата и нервной системы (A51.4).

Третичный сифилис (A52.7). Может развиваться непосредственно за вторичным сифилисом, но в большинстве случаев между вторичным и третичным периодами наблюдается скрытый период. Появление симптомов третичного сифилиса возможно спустя многие годы после заражения при бессимптомном течении инфекции. Проявляется высыпаниями на коже/слизистых оболочках (бугорковый и гуммозный сифилиды, третичная розеола Фурнье), поражениями внутренних органов, опорно-двигательного аппарата и нервной системы (A52.0-A52.7).

Скрытый сифилис. Различают ранний (A51.5) (до 2 лет с момента инфицирования), поздний (A52.8) (свыше 2 лет с момента инфицирования) и неуточненный как ранний или поздний (A53.0) скрытый сифилис. Характеризуется отсутствием клинических проявлений. Больных ранним скрытым сифилисом в эпидемическом отношении следует считать опасными, так как у них могут возникнуть заразные проявления заболевания. Диагноз устанавливается на основании результатов исследования сыворотки крови с

помощью серологических методов (нетрепонемных и трепонемных тестов) и анамнестических данных. В некоторых случаях диагностике сифилиса помогают данные объективного осмотра (рубец на месте бывшей первичной сифиломы, увеличение лимфатических узлов), а также появление температурной реакции обострения (реакция Яриша — Геркстгеймера) после начала специфического лечения.

Врожденный сифилис (A50). Развивается вследствие инфицирования плода во время беременности. Источником заражения плода является только больная сифилисом мать. Различают ранний (проявляется в первые 2 года жизни) и поздний (проявляется в более позднем возрасте) врожденный сифилис, протекающий как с клиническими проявлениями (манифестный) (A50.0; A50.3-A50.5), так и без них (скрытый) (A50.1; A50.6).

Ранний врожденный сифилис с симптомами (A50.0). Характеризуется 3 группами симптомов: 1) *патогномоничные* для врожденного и не встречающиеся при приобретенном сифилисе (сифилитический пемфигрид, диффузная инфильтрация кожи Гохзингера, специфический ринит (сухая, катаральная и язвенная стадии) и остеохондрит длинных трубчатых костей Вегнера (I, II и III степени, выявляется при рентгенологическом исследовании; I степень диагностического значения не имеет, так как аналогичные изменения могут наблюдаться и при рахите); 2) *типичные проявления* сифилиса, встречающиеся не только при раннем врожденном, но и при приобретенном сифилисе (папулезная сыпь на конечностях, ягодицах, лице, иногда по всему телу; в местах мацерации — эрозивные папулы и широкие кондиломы; розеолезная сыпь (встречается редко), раucedо, алопеция, поражения костей в виде периостита, остеопороза и остеосклероза, костных гумм; поражения внутренних органов в виде специфических гепатита, гломерулонефрита, миокардита, эндо- и перикардита и др., поражения центральной нервной системы в виде специфического менингита, гидроцефалии и т. д.); 3) *общие и локальные симптомы*, встречающиеся и при других внутриутробных инфекциях: «старческий вид» новорожденного (кожа морщинистая, дряблая, грязно-желтого цвета); малая длина и масса тела с явлениями гипотрофии, вплоть до кахексии; гипохромная анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ, тромбоцитопения; гепатоспленомегалия; хориоретинит (IV типа); онихии и паронихии. Плацента при сифилисе увеличена, гипертрофирована; ее масса составляет 1/4–1/3 (в норме 1/6–1/5) от массы плода.

Поздний врожденный сифилис с симптомами (A50.3; A50.4). Характеризуется *достоверными признаками* (триада Гетчинсона: паренхиматозный кератит, лабиринтная глухота, зубы Гетчинсона), *вероятными признаками* (саблевидные голени, хориоретиниты, деформации носа, лучистые рубцы вокруг рта, ягодицеобразный череп, деформации зубов, сифилитические гониты, поражения нервной системы в виде гемипарезов и гемиплегий, расстройств речи, слабоумия, церебрального детского паралича и джексоновской эпилепсии) и *дистрофиями* (утолщение грудинного конца правой ключицы, дистрофии костей черепа в виде

«олимпийского» лба, высокое «готическое» или «стрельчатое» небо, отсутствие мечевидного отростка грудины, инфантильный мизинец, широко расставленные верхние резцы, бугорок на жевательной поверхности первого моляра верхней челюсти). Кроме того, характерны специфические поражения на коже и слизистых оболочках в виде бугорковых и гуммозных сифилидов кожи, слизистых оболочек, поражения органов и систем, особенно костной (периостит, остеопериостит, гуммозный остеомиелит, остеосклероз), печени и селезенки, сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем.

Нейросифилис. Различают асимптомный и манифестный нейросифилис. По срокам от момента заражения нейросифилис условно разделяют на ранний (до 5 лет с момента заражения) и поздний (свыше 5 лет с момента заражения). Такое деление полностью не определяет всех сторон поражения нервной системы, так как клинические проявления нейросифилиса представляют собой единую динамическую систему с комбинацией симптомов ранних и поздних форм.

Асимптомный нейросифилис (A51.4; A52.2) характеризуется отсутствием клинических проявлений. Диагноз основывается на патологических изменениях, выявляемых при исследовании цереброспинальной жидкости.

Нейросифилис с симптомами. Проявляется любыми неврологическими или психическими нарушениями, которые имеют острое или подострое развитие и прогрессируют в течение нескольких месяцев или лет. Чаще всего из *ранних форм нейросифилиса (A51.4)* встречается менингovasкулярный сифилис, в клинической картине которого преобладают симптомы поражения оболочек и сосудов мозга: сифилитический менингит (острый конвекситальный, острый базальный, острая сифилитическая гидроцефалия), сифилитический увеит (хориоретинит, ирит), васкулярный нейросифилис (ишемический, реже геморрагический инсульт), спинальный менингovasкулярный сифилис (сифилитический менингомиелит). К *поздним формам нейросифилиса* относят прогрессирующий паралич, спинную сухотку, табопаралич, атрофию зрительных нервов (A52.1) и гуммозный нейросифилис (A52.3), в клинической картине которых преобладают симптомы поражения паренхимы мозга.

Сифилис внутренних органов и опорно-двигательного аппарата по срокам от момента заражения условно разделяют на ранние (до 2 лет с момента заражения) и поздние (свыше 2 лет с момента заражения) формы. При *ранних формах (A51.4)* чаще всего развиваются только функциональные расстройства пораженных органов. В патологический процесс преимущественно вовлекается сердце (ранний кардиоваскулярный сифилис), печень (безжелтушные или желтушные формы гепатита), желудок (преходящая гастропатия, острый гастрит, образование специфических язв и эрозий), почки (бессимптомная дисфункция почек, доброкачественная протеинурия, сифилитический липоидный нефроз, сифилитический гломерулонефрит). Наиболее ранний симптом поражения опорно-двигательного аппарата — ночные боли в длинных трубчатых костях

конечностей. Никакими объективными изменениями костей боли не сопровождаются. Могут наблюдаться специфические синовиты и остеоартриты.

При *поздних формах* (A52.0; A52.7) наблюдаются деструктивные изменения внутренних органов. Чаще всего регистрируются специфические поражения сердечно-сосудистой системы (мезаортит, недостаточность аортальных клапанов, аневризма аорты, миокардит, гуммозные эндо- и перикардиты), реже — поздние гепатиты (ограниченный (очаговый) гуммозный, милиарный гуммозный, хронический интерстициальный и хронический эпителиальный), еще реже — другие поздние висцеральные сифилитические поражения (A52.7).

К поздним проявлениям патологии опорно-двигательного аппарата относятся табетическая артропатия и гуммозные поражения костей и суставов (A52.7).

ДИАГНОСТИКА

Для лабораторной диагностики сифилиса применяются прямые и непрямые методы. Прямые методы диагностики выявляют самого возбудителя или его генетический материал. К непрямым методам диагностики сифилиса относятся тесты, выявляющие антитела к возбудителю сифилиса в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости.

Абсолютным доказательством наличия заболевания является обнаружение бледной трепонемы в образцах, полученных из очагов поражений, с помощью микроскопического исследования в темном поле зрения, иммуногистохимического исследования с использованием моноклональных или поликлональных антител, а также выявление специфической ДНК и РНК возбудителя молекулярно-биологическими методами с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации. Прямые методы используются для диагностики ранних форм заболевания (первичный и вторичный сифилис) с клиническими проявлениями (эрозивно-язвенные элементы), для подтверждения врожденного сифилиса (ткань пуповины, плаценты, органы плода, отделяемое слизистой оболочки носа, содержимое пузырей, отделяемое с поверхности папул).

Серологические методы диагностики, рекомендуемые для исследования сыворотки крови.

Нетрепонемные тесты:

- **реакция микропреципитации (РМП)** с плазмой и инактивированной сывороткой или ее аналогами;
- **RPR (ППР)** – тест быстрых плазменных реагинов (Rapid Plasma Reagins), или экспресс-тест на реагины плазмы;
- **VDRL** – Venereal Disease Research Laboratory test – тест Исследовательской лаборатории венерических заболеваний;
- **TRUST** – тест с толуидиновым красным и непрогретой сывороткой (Toluidin Red Unheated Serum Test);

- **USR** – тест на реакины с непрогретой сывороткой (Unheated Serum Reagins);

Общая характеристика нетрепонемных тестов:

- применяется антиген нетрепонемного происхождения (стандартизованный кардиолипиновый антиген);
- позитивируются через 1-2 недели после образования первичной сифиломы;
- имеют невысокую чувствительность (до 70–90% при ранних формах сифилиса и до 30% - при поздних), могут давать ложноположительные результаты (3% и более).

Преимущества нетрепонемных тестов:

- низкая стоимость;
- техническая простота выполнения;
- быстрота получения результатов.

Показания к применению нетрепонемных тестов:

- проведение скрининга населения на сифилис;
- определение активности течения инфекции (определение титров антител);
- контроль эффективности терапии (определение титров антител).

Трепонемные тесты:

- **ИФА** (иммуноферментный анализ) - высокочувствительный и специфичный тест. Чувствительность при первичном и вторичном сифилисе – 98-100%, специфичность – 96-100%. Дает возможность дифференцированного и суммарного определения IgM и IgG антител к возбудителю сифилиса;
- **иммуноблоттинг** является модификацией ИФА. Чувствительность и специфичность – 98-100%. Может применяться для подтверждения диагноза, в особенности при сомнительных или противоречивых результатах других трепонемных тестов.

Относительно новыми для использования в Российской Федерации являются методы выявления трепонемоспецифических антител, основанные на методах иммунохемилюминесценции (ИХЛ) и иммунохроматографии (ИХГ).

- **метод ИХЛ (иммунохемилюминесценции)**, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью (98-100%), дает возможность количественного определения уровня антител к возбудителю сифилиса, может быть использован для подтверждения сифилитической инфекции и скрининга. *Ограничения применения:* не может быть использован для контроля эффективности терапии, может давать ложноположительный результат.
- **ПБТ (простые быстрые тесты у постели больного, или иммунохроматографические тесты)** позволяют проводить быстрое определение содержания трепонемоспецифических антител к возбудителю сифилиса в образцах сыворотки и цельной крови без использования специального лабораторного оборудования и применяться при оказании

первичной медико-санитарной помощи, в том числе по эпидемиологическим показаниям. *Ограничения применения:* не могут быть использованы для контроля эффективности терапии, могут давать ложноположительный результат.

- **РПГА** (реакция пассивной гемагглютинации) – высокочувствительный и специфичный тест. Чувствительность метода при первичном сифилисе – 76%, при вторичном - 100%, при скрытом – 94-97%, специфичность – 98-100%;
- **РИФ** (реакция иммунофлуоресценции, в том числе в модификациях РИФабс и РИФ200) – достаточно чувствительна на всех стадиях сифилиса (чувствительность при первичном сифилисе – 70-100%, при вторичном и позднем – 96-100%), специфичность – 94-100%. РИФ применяется для дифференциации скрытых форм сифилиса и ложноположительных результатов исследований на сифилис;
- **РИБТ (РИТ)** (реакция иммобилизации бледных трепонем) – классический тест для выявления специфических трепонемных антител; чувствительность (суммарно по стадиям сифилиса) составляет 87,7%; специфичность – 100%. Трудоемкий и сложный для постановки тест, требующий значительных средств для проведения тестирования. Сфера применения РИБТ сужается, однако она сохраняет свои позиции как «реакция-арбитр» при дифференциальной диагностике скрытых форм сифилиса с ложноположительными результатами серологических реакций на сифилис.

Общая характеристика трепонемных тестов:

- применяется антиген трепонемного происхождения;
- чувствительность – 70-100% (в зависимости от вида теста и стадии сифилиса);
- специфичность – 94-100%.

РИФ, ИФА, иммуноблоттинг (ИБ) становятся положительными с 3-й недели от момента заражения и ранее, РПГА и РИБТ — с 7–8-й.

Преимущества трепонемных тестов: высокая чувствительность и специфичность.

Показания к применению трепонемных тестов:

- подтверждение положительных результатов нетрепонемных тестов;
- подтверждение в случае расхождения результатов скринингового трепонемного теста и последующего нетрепонемного теста, а также скринингового и подтверждающего трепонемных тестов;
- проведение методами ИФА, РПГА, ИХЛ, ПБТ скрининга отдельных категорий населения на сифилис (доноры, беременные, больные офтальмологических, психоневрологических, кардиологических стационаров, ВИЧ-инфицированные).

Примечания:

- трепонемные тесты *не могут быть использованы* для контроля эффективности терапии, т.к. антитрепонемные антитела длительно циркулируют в организме больного, перенесшего сифилитическую

инфекцию;

- трепонемные тесты дают положительные результаты при невенерических трепонематозах и спирохетозах;
- трепонемные тесты могут давать ложноположительные реакции у больных с аутоиммунными заболеваниями, лепрой, онкологическими заболеваниями, эндокринной патологией и при некоторых других заболеваниях.

В зависимости от целей серологическое обследование населения на сифилис осуществляется с использованием разных методов:

Цель обследования	Рекомендуемые тесты
Массовый скрининг населения с целью выявления больных с активными формами сифилитической инфекции (поликлиники, стационары общего профиля за исключением специализированных, декретированные контингенты)	Нетрепонемные тесты (РМП, РПР, VDRL и другие аналоги) или иммунохроматографические (трепонемные) тесты.
Скрининг в особых целевых группах для выявления болеющих сифилисом или лиц, перенесших сифилитическую инфекцию: <ul style="list-style-type: none"> – беременные, в том числе направляемые на искусственное прерывание беременности; – доноры крови, спермы и тканей; – пациенты специализированных стационаров (офтальмологических, неврологических, психоневрологических, кардиологических); – ВИЧ-инфицированные 	Комплекс нетрепонемного (РМП, РПР, VDRL и другие аналоги) и трепонемного (РПГА, ИФА, ИБ, ИХЛ, ИХГ) тестов
Диагностика клинических форм приобретенной сифилитической инфекции.	Комплекс нетрепонемного (РМП, РПР, VDRL и другие аналоги) в количественном варианте постановки и трепонемного (РПГА, ИФА, ИБ, ИХЛ, ИХГ) тестов
Диагностика скрытых и поздних форм приобретенного сифилиса, дифференциальная диагностика скрытого сифилиса и ложноположительных результатов нетрепонемных и трепонемных тестов, подозрение на поздний врожденный сифилис	Комплекс нетрепонемного (РМП, РПР, VDRL и другие аналоги) теста в количественном варианте постановки и не менее <u>двух</u> трепонемных тестов (РПГА, ИФА _{IgM+IgG} , РИФ _{abc/200} , РИТ, ИБ ИХЛ)
Обследование лиц, бывших в половом и тесном бытовом контакте с больным сифилисом, при давности первого контакта не более 2 месяцев	Один из трепонемных тестов (ИФА _{IgM} , ИФА _{IgM+IgG} , РИФ _{abc/200} , ИБ _{IgM})
Обследование новорожденных с целью выявления врожденного сифилиса	Комплекс нетрепонемного (РМП, РПР, VDRL и другие аналоги) теста в количественном варианте постановки (+ сравнение титров с аналогичными у матери) и трепонемного (РПГА, ИФА _{IgM} , ИФА _{IgM+IgG} , РИФ _{abc/200} ? ИБ _{IgM}) теста.
Исследование цереброспинальной жидкости	Комплекс нетрепонемного (РМП, РПР, VDRL) и нескольких трепонемных

	тестов (РПГА, РИФц, ИФА _{IgM} , ИФА _{IgM+IgG} , ИБ _{IgM} , ИБ _{IgG}) + определение количества форменных элементов, уровня белка
Контроль эффективности терапии	Нетрепонемный тест (РМП, РПР, VDRL и другие аналоги) в количественном варианте постановки и один из трепонемных тестов (РПГА, ИФА _{IgG} , ИФА _{IgG+IgM} , РИФ _{abc/200} , ИБ, ИХЛ, РИБТ)
Подтверждение реинфекции, дифференциальная диагностика реинфекции с клиническим и серологическим рецидивом	Нетрепонемный тест (РМП, РПР, VDRL и другие аналоги) в количественном варианте постановки и трепонемные тесты (РИФ _{abc/200} , ИФА _{IgM} , ИФА _{IgM+IgG} , ИБ _{IgM} , РПГА), динамическое наблюдение за уровнем антител

Ложноположительные серологические реакции на сифилис (ЛПР)

Ложноположительными, или неспецифическими, называют положительные результаты серологических реакций на сифилис у лиц, не страдающих сифилитической инфекцией, и не болевших сифилисом в прошлом.

ЛПР могут быть обусловлены техническими погрешностями при выполнении исследований и особенностями организма. Условно ЛПР разделяют на острые (<6 месяцев) и хронические (>6 месяцев). Острые ЛПР могут наблюдаться при беременности и во время менструации, после вакцинации, после недавно перенесенного инфаркта миокарда, при многих инфекционных заболеваниях (лепра, малярия, респираторные заболевания, грипп, ветряная оспа, вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция) и дерматозах; хронические ЛПР — при аутоиммунных заболеваниях, системных болезнях соединительной ткани, онкологических заболеваниях, хронической патологии печени и желчевыводящих путей, при сердечно-сосудистой и эндокринной патологии, при заболеваниях крови, при хронических заболеваниях легких, при инъекционном применении наркотиков, в старческом возрасте и др.

Ложноположительные реакции трепонемных и нетрепонемных тестов могут наблюдаться при эндемических трепонематозах (фрамбезия, пинта, беджель), боррелиозе, лептоспирозе. Пациента с положительными серологическими реакциями на сифилис, прибывшего из страны с эндемическими трепонематозами, необходимо обследовать на сифилис и назначить противосифилитическое лечение, если оно ранее не проводилось.

Хронические ложноположительные реакции могут являться преκлиническими проявлениями тяжелых заболеваний.

Количество ЛПР увеличивается с возрастом. В возрастной группе 80-летних лиц распространенность ЛПР составляет 10%.

Ложноотрицательные серологические реакции на сифилис могут наблюдаться при вторичном сифилисе вследствие феномена прозоны при тестировании неразведенной сыворотки, а также при обследовании лиц с иммунодефицитным состоянием, например ВИЧ-инфицированных пациентов.

Диагностика нейросифилиса.

Решающую роль в диагностике нейросифилиса играет исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

Спинальная пункция для исследования ЦСЖ показана больным сифилисом при наличии у них клинической неврологической симптоматики (независимо от стадии заболевания); лицам со скрытыми, поздними формами инфекции; больным с проявлениями вторичного рецидивного сифилиса (в частности, с лейкодермой, особенно в сочетании с алопецией); при подозрении на врожденный сифилис у детей; при отсутствии негативации нетрепонемных серологических тестов у пациентов после проведенного полноценного специфического лечения.

Диагноз нейросифилиса с симптомами устанавливается на основании сочетания клинических проявлений с положительными результатами серологических тестов с ЦСЖ и изменением состава последней (числа клеток и уровня белка), скрытого — на основании лабораторного выявления патологических изменений ЦСЖ.

К рекомендуемым методам исследования ЦСЖ относятся: цитологическое исследование с подсчетом количества форменных элементов, определение количества белка, а также серологические тесты для выявления антител к *T. pallidum*: РМП, РИФ_ц (РИФ с цельным ликвором), РПГА, ИФА, иммуноблоттинг.

Плеоцитоз и повышение уровня белка в ликворе не являются специфичными для нейросифилиса, но имеют важное диагностическое значение как критерии развития воспалительных процессов оболочек и органических поражений вещества мозга. Определение в 1 мм³ ликвора свыше 5 клеток лимфоцитарного ряда свидетельствует о наличии патологических изменений в нервной системе. Содержание белка в ликворе взрослого человека в норме составляет 0,16–0,45 г/л. Специфичность нетрепонемных тестов с ЦСЖ близка к 100%, однако их чувствительность недостаточно высока, а частота отрицательных результатов при различных формах нейросифилиса варьирует от 30 до 70%. Трепонемные тесты, напротив, обладают высокой чувствительностью (90-100%), но недостаточно специфичны и могут быть положительными с ликвором при формах сифилиса, не сопровождающихся поражением нервной системы, однако отрицательные результаты трепонемных тестов с ЦСЖ исключают нейросифилис.

В настоящее время не существует универсального теста, который позволил бы однозначно подтвердить или опровергнуть диагноз нейросифилиса, а также отличить антитрепонемные антитела, пассивно

проникающие в центральную нервную систему из сыворотки, от местно синтезируемых. Диагноз устанавливают на основании комплекса критериев.

Для диагностики нейросифилиса может быть использован реверсивный алгоритм, включающий последовательное применение современных методов лабораторной диагностики: ИФА/иммуноблоттинга, РМП/РПР и РПГА. Тестированию с помощью данного алгоритма подлежат лица с подозрением на наличие нейросифилиса, в том числе больные скрытым сифилисом и лица, перенесшие сифилис в прошлом, при сохранении положительных нетрепонемных серологических реакций крови. Тестирование начинается с исследования ликвора пациента методами ИФА или иммуноблоттинга. При отрицательном результате с высокой степенью вероятности может быть сделан вывод об отсутствии у пациента нейросифилиса. При положительном результате ИФА/ИБ проводится исследование с помощью одного из нетрепонемных тестов (РМП, РПР). Если ИФА/ИБ и РМП/РПР дают положительный результат, больному устанавливается диагноз нейросифилиса и дальнейшее тестирование прекращают. Если РМП/РПР дает отрицательный результат, проводится тестирование ликвора с помощью второго высокочувствительного и специфичного трепонемного метода – РПГА. При положительном результате РПГА делается вывод о наличии у больного нейросифилиса. При отрицательном результате РПГА делается вывод об отсутствии у пациента нейросифилиса и ложноположительном результате первого трепонемного теста.

Для диагностики нейросифилиса дополнительно используют инструментальные методы: магнитно-резонансную и компьютерную томографии, электроэнцефалографию. Результаты неинвазивных нейровизуализационных исследований при нейросифилисе неспецифичны и применяются для оценки объема поражения и топической диагностики.

Диагноз нейросифилиса считается **подтвержденным** при наличии у пациента серологически доказанного сифилиса, независимо от стадии и положительном результате РМП (РПР) с цереброспинальной жидкостью.

Диагноз нейросифилиса считается **вероятным** при:

- наличия у пациента серологически доказанного сифилиса, независимо от стадии;
- наличия неврологической/ психиатрической/ офтальмологической/ отоларингологической симптоматики, которая не может быть объяснена иными причинами;
- отрицательном результате РМП (РПР) с цереброспинальной жидкостью;
- наличия плеоцитоза (более 5 клеток в 1 мм³ ликвора) и/или повышении уровня белка (более 0,5 г/л), которые не могут быть обусловлены другими заболеваниями.

Диагностика врожденного сифилиса

Диагноз устанавливается на основании анамнеза матери, клинических проявлений, данных рентгенологического исследования и результатов серологических реакций (РМП/РПР, ИФА, РПГА, РИБТ, РИФ).

Согласно критериям ВОЗ (1999), случай врожденного сифилиса считается **подтвержденным** при обнаружении *Tr. pallidum* методом темнопольной микроскопии, ПЦР или ИГХ в материале, полученном из отделяемого высыпаний, амниотической жидкости, ткани плаценты, пуповины или в аутопсийных образцах.

Мертворождением по причине врожденного сифилиса считается смерть плода, наступившая после 20-й недели беременности или при массе тела более 500 граммов, при наличии нелеченного или неадекватно леченного сифилиса у матери.

Врожденный сифилис считается **вероятным**, если:

- мать новорожденного не получала лечения либо получила неадекватное лечение (после 32 недели беременности или антибактериальными препаратами резерва) во время беременности (независимо от наличия признаков заболевания у ребенка);
- при положительном результате ТТ у ребенка и наличии, по крайней мере, одного из следующих критериев:
 - проявлений врожденного сифилиса при проведении физикального обследования или рентгенографии длинных трубчатых костей;
 - положительной РМП в ликворе, плеоцитоза или гиперпротеинарии (при отсутствии других причин);
 - выявлении 19S IgM в тесте РИФ-абс или РПГА, выявлении IgM методом ИФА или ИБ.

При диагностике раннего врожденного сифилиса с симптомами следует иметь в виду, что остеохондрит I степени без других симптомов врожденного сифилиса не может служить признаком врожденного сифилиса, так как подобные изменения могут наблюдаться при других заболеваниях и даже у здоровых детей.

Установление диагноза раннего врожденного сифилиса необходимо проводить с учетом следующих основных критериев:

- обнаружения у ребенка клинических проявлений заболевания;
- обнаружения бледной трепонемы с помощью прямых лабораторных методов;
- положительных результатов серологических реакций у ребенка (кровь берут параллельно с кровью матери, исследуют в одних и тех же тестах, РМП/РПР и РПГА – в количественном варианте);
- наличия патологических изменений цереброспинальной жидкости;
- наличия рентгенологически установленных изменений длинных трубчатых костей;
- выявления макроскопических и патоморфологических признаков изменения плаценты, пуповины, внутренних органов;

- выявления у матери манифестного или скрытого сифилиса, подтвержденного результатами прямых и/или серологических методов диагностики.

Необходимо помнить, что у новорожденных уровень антител в сыворотке низок, и даже при явных клинических признаках раннего врожденного сифилиса некоторые серологические реакции могут быть отрицательными.

Серологические реакции могут оставаться отрицательными в течение 4–12 недель жизни новорожденного, если он заразился в поздние сроки беременности. Вместе с тем, позитивные результаты серологических реакций могут быть следствием пассивного трансплацентарного транспорта материнских антител. Эти антитела в течение 3-6 месяцев после рождения исчезают, и серологические реакции постепенно негативируются.

Если титр РМП/РПР с сывороткой новорожденного в 4 и более раз выше титра этих реакций с сывороткой матери или если в течение первых 3 месяцев жизни ребенка наблюдается минимум четырехкратное увеличение титра РМП/РПР по сравнению с исходным, это считается индикатором врожденного сифилиса. Однако такая ситуация наблюдается лишь у 30% детей с ранним врожденным сифилисом, поэтому отсутствие у ребенка титра НТТ, четырехкратно превышающего материнский, не исключает врожденного сифилиса. Специфические антитрепонемные IgM-антитела выявляют методами IgM-ИФА, IgM-ИБ, IgM-РИФ-абс лишь у 75-80% новорожденных с клинически манифестным ранним врожденным сифилисом. Поэтому отрицательные результаты IgM-тестов также не исключают врожденного сифилиса.

Поздний врожденный сифилис может быть установлен с учетом:

- клинических проявлений заболевания:
 - каждое из проявлений, входящих в триаду Гетчинсона, имеет диагностическое значение;
 - вероятные признаки и дистрофии (стигмы дисморфогенеза) учитываются в сочетании с достоверными или в комплексе с данными серологического обследования, анамнезом. Выявление только одних дистрофий, без каких-либо других признаков сифилиса не позволяет подтвердить диагноз, так как дистрофии могут являться проявлением других хронических заболеваний и интоксикаций у родителей (алкоголизм, токсоплазмоз, эндокринные заболевания и др.) и детей (туберкулез, рахит и др.), а также у практически здоровых людей.
- положительных результатов серологических реакций: НТТ позитивны у 70-80% больных, ТТ – у 92-100%;
- наличия у матери поздней формы сифилиса;
- анамнеза матери, в том числе акушерского, а также результатов обследования отца, других детей в данной семье.

Диагностика сифилитического поражения внутренних органов и опорно-двигательного аппарата основана на клинических проявлениях, данных инструментальных исследований (рентгенологических, ультразвуковых, магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии) и лабораторных исследований (серологических, патоморфологических).

Критерии диагностики раннего висцерального сифилиса:

- наличие у пациента серологически доказанного сифилиса;
- наличие клинической симптоматики поражения соответствующего органа;
- обнаружение при патоморфологическом исследовании биоптата лимфогистиоплазмоцитарной воспалительной инфильтрации и бледных трепонем (методами ИГХ, серебрения) – доказательство специфической природы поражения;
- положительная динамика процесса на фоне специфической терапии.

Критерии диагностики позднего висцерального сифилиса:

- наличие у пациента серологически доказанного сифилиса;
- наличие клинической симптоматики поражения соответствующего органа;
- обнаружение при патоморфологическом исследовании биоптата гранулематозного воспаления – доказательство специфической природы поражения;
- положительная динамика процесса на фоне специфической терапии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят:

- первичный сифилис: с эрозивным баланопоститом, генитальным герпесом, трихомониазом, шанкриформной пиодермией, раком кожи, мягким шанкром, венерической лимфогранулемой, донованозом, острой язвой вульвы Чаплина-Липшютца, молниеносной гангреной половых органов, тромбофлебитами и флеболимфангитами половых органов;
- вторичный сифилис: *пятнистые сифилиды* — с острыми инфекциями (краснуха, корь, брюшной и сыпной тифы), токсидермией, розовым лишаем, отрубевидным лишаем, мраморностью кожи, пятнами от укусов насекомых; *папулезные сифилиды* — с каплевидным параспориозом, красным плоским лишаем и псориазом; при локализации папул на ладонях и подошвах — с псориазом, экземой, микозами стоп и кистей; эрозивные папулы гениталий — с фолликулитами, контактным моллюском; *широкие кондиломы* — с остроконечными кондиломами, вегетирующей пузырчаткой, геморроидальными узлами; *папулопустулезные сифилиды: угревидный* — с вульгарными (юношескими) угрями, папулонекротическим туберкулезом кожи, узелковым аллергическим васкулитом, йодистыми или бромистыми угрями, масляными профессиональными фолликулитами; *оспенновидный* — с ветряной оспой; *импетигоподобный* — с вульгарным импетиго;

- сифилитическую эктиму* — с эктимой вульгарной; *сифилитические рупии* — с псориазом; *везикулезный сифилид* — с герпетическими высыпаниями; *поражение слизистых оболочек* - с лакунарной ангиной, дифтерией зева, ангиной Плаута-Венсана, красным плоским лишаем, лейкоплакией, красной волчанкой, кандидозом, многоформной эритемой, буллезным пемфигоидом, герпесом, истинной пузырчаткой, афтозным стоматитом, эксфолиативным глосситом; *сифилитическую лейкодерму* — с отрубевидным лишаем, лейкодермой после разрешения других дерматозов (псориаз, параспориоз и т. д.), витилиго; *сифилитическую алопецию* — с диффузной алопецией неспецифической этиологии, крупноочаговой алопецией, себорейным облысением, рубцующей алопецией (псевдопеладой Брока), трихомикозами, дискоидной и диссеминированной красной волчанкой, красным плоским лишаем;
- третичный сифилис: *бугорковый сифилид* — с туберкулезной волчанкой, туберкулоидным типом лепры, конглобатными акне, кольцевидной гранулемой, базалиомой, саркоидозом Бенъе–Бек–Шауманна, эктимой вульгарной, варикозными язвами голеней, кожным лейшманиозом, липоидным некробиозом, васкулитом узелковым некротическим, хронической язвенной пиодермией, псориазом; *гуммы* — со скрофулодермой, индуративным туберкулезом кожи, эктимой вульгарной, хронической язвенной пиодермией, спиноцеллюлярным раком, сифилитической эктимой, изъязвившейся базалиомой, лепроматозными узлами, варикозными язвами, узловатой эритемой, васкулитом узловатым аллергическим, панникулитом узловатым лихорадочным Вебера–Крисчена, лейшманиозом кожи, туберкулезными поражениями и новообразованиями; *третичную розеолу* — с различными эритемами (стойкой фигурной эритемой Венде, хронической мигрирующей эритемой Афцелиуса–Липшютца, центробежной кольцевидной эритемой Дарье), а также с пятнистыми высыпаниями при лепре;
 - *положительные результаты серологического обследования при скрытых формах сифилиса* — с ложноположительными серологическими реакциями на сифилис;
 - *нейросифилис* — с менингитами любой этиологии, нейросенсорной тугоухостью различного происхождения, гипертоническим кризом, миелитом иной этиологии, опухолью спинного мозга, тромбозами сосудов спинного мозга, спинальной формой рассеянного склероза; *психические нарушения при прогрессирующем параличе* — с неврастенией, маниакально-депрессивным психозом, шизофренией, атеросклерозом, старческим психозом, опухолью мозга (особенно лобных долей);
 - *неврологические расстройства при спинной сухотке* — с травмой головного и спинного мозга, острыми инфекционными заболеваниями с поражением нервной системы (брюшной тиф, грипп), длительной хронической интоксикацией (мышьяк, алкоголь); *первичную табетическую атрофию зрительных нервов* — с атрофиями зрительных

нервов другой этиологии, чаще туберкулезной; гомы — с новообразованиями головного и спинного мозга.

Консультации других специалистов рекомендованы в следующих случаях:

- офтальмолога, невролога, оториноларинголога – детям с подозрением на врожденный сифилис;
- офтальмолога и невролога – всем больным приобретенным сифилисом;
- при подозрении на специфическое поражение внутренних органов, опорно-двигательного аппарата и др. – консультации специалистов в соответствии с жалобами и/или патологическими изменениями при инструментальном обследовании.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Специфическое лечение проводят с целью этиологического излечения пациента путем создания трепонемицидной концентрации антимикробного препарата в крови и тканях, а при нейросифилисе — в ЦСЖ.

Превентивное лечение проводят с целью предупреждения сифилиса лицам, находившимся в половом и тесном бытовом контакте с больными ранними формами сифилиса, если с момента контакта прошло не более 2 месяцев.

Профилактическое лечение проводят с целью предупреждения врожденного сифилиса: а) беременным женщинам, лечившимся по поводу сифилиса до беременности, но у которых в нетрепонемных серологических тестах сохраняется позитивность; б) беременным, которым специфическое лечение сифилиса проводилось во время беременности; в) новорожденным, родившимся без проявлений сифилиса от нелеченной либо неадекватно леченной во время беременности матери (специфическое лечение начато после 32-й недели беременности, нарушение или изменение утвержденных схем лечения); г) новорожденным, матери которых, при наличии показаний во время беременности, не получили профилактического лечения.

Пробное лечение (лечение *ex juvantibus*) в объеме специфического проводят при подозрении на специфическое поражение внутренних органов, нервной системы и опорно-двигательного аппарата, когда диагноз не представляется возможным подтвердить убедительными серологическими и клиническими данными.

Общие замечания по терапии

Антибактериальными препаратами, рекомендованными для лечения сифилиса являются:

Пенициллины:

- дюрантные: Бициллин–1 (дибензилэтилендиаминовая соль бензилпенициллина, иначе – бензатин бензилпенициллин), комбинированные: Бициллин–5 (дибензилэтилендиаминовая и новокаиновая и натриевая соли пенициллина в соотношении 4:1);

- средней дюрантности: Бензилпенициллина новокаиновая соль;
- водорастворимый: Бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая;
- полусинтетические: Ампициллина натриевая соль, Оксациллина натриевая соль.

Тетрациклины: Доксициклин.

Макролиды: Эритромицин.

Цефалоспорины: Цефтриаксон.

Препаратом выбора для лечения сифилиса является бензилпенициллин.

Лечение больных висцеральным сифилисом рекомендовано проводить в условиях стационара — дерматовенерологического или терапевтического/кардиологического с учетом тяжести поражения. Лечение проводится дерматовенерологом, назначающим специфическое лечение, совместно с терапевтом/кардиологом, рекомендуящую сопутствующую и симптоматическую терапию.

Лечение пациентов с клинически манифестными формами нейросифилиса проводится в условиях неврологического/психиатрического стационара в связи с необходимостью активного участия невролога/психиатра в лечении и наблюдении пациента, тяжестью его состояния и вероятностью усугубления или появления неврологической симптоматики на фоне антибактериальной терапии. Специфическое лечение назначается дерматовенерологом.

Пациенты с асимптомными формами нейросифилиса могут получать в полном объеме медицинскую помощь в условиях дерматовенерологического стационара. Вопрос о подготовительной и симптоматической терапии решается совместно дерматовенерологом, невропатологом, психиатром и, при необходимости, окулистом.

Показания к госпитализации

- подозрение на наличие или установленный диагноз нейросифилиса;
- сифилитическое поражение внутренних органов и опорно-двигательного аппарата;
- врожденный и приобретенный сифилис у детей;
- осложненное течение ранних и поздних форм сифилиса;
- сифилис у беременных;
- указание в анамнезе на непереносимость антибактериальных препаратов;
- социальные показания, в частности, для лиц без определенного места жительства.

Схемы лечения

Профилактическое лечение

- бициллин-5 (В) 1,5 млн. ЕД 2 раза в неделю внутримышечно, на курс 2 инъекции [1, 5, 7, 9, 11-13, 29, 31, 32, 40, 43]

или

- бензилпенициллина новокаиновая соль (С) 600 тыс. ЕД 2 раза в сутки

внутримышечно в течение 7 суток [3, 6, 7, 13, 21, 24, 43].

Предпочтительным является однократное введение дюрантного пенициллина (бензатин бензилпенициллина): неудач лечения не описано, в то же время он обладает наибольшей комплаентностью:

– бициллин-1 (А) 2,4 млн. ЕД внутримышечно однократно (препарат вводится по 1,2 млн. ЕД в каждую большую ягодичную мышцу, разводится 1% р-ром лидокаина) [5-7, 12, 29, 31, 32, 40]

Лечение больных первичным сифилисом

– бициллин-1 (А) 2,4 млн. ЕД 1 раз в 5 дней внутримышечно, на курс 3 инъекции [1, 5, 7, 9, 11-13, 17, 29, 31, 32, 40, 43]

или

– бициллин-5 (В) 1,5 млн. ЕД 2 раза в неделю внутримышечно, на курс 5 инъекций [5, 7, 9, 11-13, 17, 29, 31, 32, 40, 43]

или

– бензилпенициллина новокаиновая соль (С) 600 тыс. ЕД 2 раза в сутки внутримышечно в течение 20 суток [3, 6, 7, 13, 21, 24, 43]

или

– бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (В) 1 млн. ЕД каждые 4 часа (6 раз в сутки) внутримышечно в течение 20 суток [2, 4, 28, 30].

Препарат выбора — дюрантный пенициллин (бензатин бензилпенициллин), как наиболее удобный в применении. Препараты средней дюрантности или водорастворимый пенициллин используют при необходимости лечения больного в стационаре (при осложненном течении заболевания, соматически отягощенных больных и др.).

Лечение больных вторичным и ранним скрытым сифилисом

– бензилпенициллина новокаиновая соль (С) 600 тыс. ЕД 2 раза в сутки внутримышечно в течение 28 дней [3, 6, 7, 13, 21, 24, 43]

или

– бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (В) 1 млн. ЕД каждые 4 часа (6 раз в сутки) внутримышечно в течение 28 суток [2, 4, 28, 30]

или

– бициллин-1 (А) 2,4 млн. ЕД 1 раз в 5 дней внутримышечно, на курс 6 инъекций [1, 5, 7, 9, 12, 13, 17, 29, 31, 32, 40, 43].

У больных с давностью заболевания более 6 месяцев рекомендуется использовать бензилпенициллина новокаиновую соль или бензилпенициллина натриевую соль кристаллическую.

Лечение больных третичным, скрытым поздним и скрытым неуточненным сифилисом

– бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (В) 1 млн. ЕД каждые 4 часа (6 раз в сутки) внутримышечно в течение 28 суток, через 2 недели

— второй курс лечения бензилпенициллина натриевой солью кристаллической в аналогичных дозах в течение 14 суток, либо одним из препаратов «средней» дюрантности (бензилпенициллина новокаиновая соль) [2, 4, 28, 30]

или

– бензилпенициллина новокаиновая соль (С) 600 тыс. ЕД 2 раза в сутки внутримышечно в течение 28 суток, через 2 недели - второй курс лечения бензилпенициллина новокаиновой солью в аналогичной дозе в течение 14 суток [3, 6, 7, 10, 12, 13, 21, 24, 29, 43].

Лечение больных ранним висцеральным сифилисом

– бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (В) 1 млн. ЕД каждые 4 часа (6 раз в сутки) внутримышечно в течение 28 суток [2, 28]

или

– бензилпенициллина новокаиновая соль (С) 600 тыс. ЕД 2 раза в сутки внутримышечно в течение 28 суток [3, 6, 7, 10, 12, 13, 21, 24, 29, 43].

Лечение больных поздним висцеральным сифилисом

Лечение начинают с 2-недельной подготовки антибактериальными препаратами широкого спектра действия (доксциклин, эритромицин). Затем переходят к пенициллинотерапии:

– бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (D) 1 млн. ЕД каждые 4 часа (6 раз в сутки) внутримышечно в течение 28 дней, через 2 недели - второй курс лечения бензилпенициллина натриевой солью кристаллической в аналогичной дозе в течение 14 суток [2, 9, 13, 14, 32, 41, 43]

или

– бензилпенициллина новокаиновая соль (D) 600 тыс. ЕД 2 раза в сутки внутримышечно в течение 28 дней, через 2 недели - второй курс лечения бензилпенициллина новокаиновой солью в аналогичной дозе в течение 14 суток [3, 6, 7, 10, 12, 13, 21, 24, 29, 43].

Лечение больных ранним нейросифилисом

– бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (В) 12 млн. ЕД 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 14 суток. Разовую дозу препарата разводят в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно в течение 1,5-2 часов. Растворы используют сразу после приготовления [2, 4-7, 12, 13, 20, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32, 43]. По окончании 14-дневного курса внутривенных инъекций – 3 инъекции бициллина-1 в дозе 2,4 млн. ЕД 1 раз в 5 дней.

или

– бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (С) 4 млн. ЕД 6 раз в сутки внутривенно струйно в течение 14 суток. Разовую дозу препарата разводят в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно медленно в течение 3-5 минут в локтевую вену [20, 22, 23, 25,

26, 30, 34]. По окончании 14-дневного курса внутривенных инъекций – 3 инъекции бициллина-1 в дозе 2,4 млн. ЕД 1 раз в 5 дней.

Для предотвращения реакции обострения (в виде появления или усугубления неврологической симптоматики) в первые 3 дня пенициллинотерапии рекомендовано принимать преднизолон в снижающейся суточной дозе 90–60–30 мг (однократно утром).

Лечение больных поздним нейросифилисом

– бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (В) 12 млн. ЕД 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 20 суток. По окончании 20-дневного курса внутривенных инъекций – 2 инъекции бициллина-1 в дозе 2,4 млн. ЕД 1 раз в 5 дней. Через 5 дней после последней инъекции бициллина-1 проводят второй курс лечения по аналогичной схеме, завершаемый 3-мя инъекциями бициллина-1 в дозе 2,4 млн. ЕД 1 раз в 5 дней [5, 6, 7, 12, 13, 22, 29, 30, 32, 43]

или

– бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (С) 4 млн ЕД 6 раз в сутки внутривенно струйно в течение 20 суток. По окончании 20-дневного курса внутривенных инъекций – 2 инъекции бициллина-1 в дозе 2,4 млн. ЕД 1 раз в 5 дней. Через 5 дней после последней инъекции бициллина-1 проводят второй курс лечения по аналогичной схеме, завершаемый 3-мя инъекциями бициллина-1 в дозе 2,4 млн. ЕД 1 раз в 5 дней [22, 34].

У больных прогрессирующим параличом для предотвращения обострения психотической симптоматики на фоне специфического лечения в начале терапии показано использование преднизолона в указанных выше дозах.

При гуммах головного и спинного мозга рекомендовано применение преднизолона параллельно с пенициллинотерапией в течение всего первого курса лечения; использование преднизолона может на несколько дней предшествовать началу антибактериальной терапии, что способствует регрессу клинических симптомов заболевания.

Ожидаемые побочные эффекты и осложнения противосифилитической терапии

Пациентов следует предупредить о возможной реакции организма на лечение. В медицинских организациях, где проводится терапия, должны быть средства для оказания неотложной помощи.

1. Реакция обострения (Яриша — Герксгеймера)

Реакция обострения наблюдается у 30% больных ранним сифилисом. У большинства пациентов клинические проявления реакции обострения начинаются через 2-4 часа после первого введения антибактериального препарата, достигают максимальной выраженности через 5-7 часов, в течение 12-24 часов состояние нормализуется. Основными клиническими симптомами являются озноб и резкое повышение температуры тела (до 39°C, иногда выше). Другими симптомами реакции являются общее

недомогание, головная боль, тошнота, боль в мышцах, суставах, тахикардия, учащение дыхания, снижение артериального давления, лейкоцитоз. При вторичном сифилисе розеолезные и папулезные высыпания становятся более многочисленными, яркими, отечными, иногда элементы сливаются за счет обилия (так называемая местная реакция обострения). В некоторых случаях на фоне реакции обострения вторичные сифилиды впервые появляются на местах, где их не было до начала лечения. Изредка у больных могут развиваться психоз, инсульт, судорожный синдром, печеночная недостаточность.

Быстро преходящая реакция обострения обычно не требует никакого специального лечения. Однако развития выраженной реакции обострения следует избегать:

- при лечении беременных, так как она может спровоцировать преждевременные роды, токсические нарушения у плода и мертворождение;
- у больных нейросифилисом, так как реакция обострения может спровоцировать прогрессирующее развитие неврологической симптоматики;
- у больных с поражением органа зрения;
- у больных висцеральным сифилисом, особенно сифилитическим мезоартритом.

Высокая лихорадка и выраженный интоксикационный синдром может представлять опасность у больных с хронической патологией сердечно-сосудистой системы, тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации. Чтобы избежать реакции обострения, рекомендуется в первые 3 дня пенициллинотерапии назначать перорально или внутримышечно преднизолон 60-90 мг в сутки (однократно утром) или в снижающейся дозировке – 75-50-25 мг в сутки.

2. Реакция на внутримышечное введение пролонгированных препаратов пенициллина (синдром Хайна).

Может возникнуть после любой инъекции препарата. Характеризуется головокружением, шумом в ушах, страхом смерти, бледностью, парестезиями, нарушением зрения, повышенным артериальным давлением, могут быть кратковременная потеря сознания, галлюцинации или судороги сразу после инъекции. Длится в пределах 20 минут. Симптомы могут быть выражены в разной степени — от легкой до тяжелой.

Реакцию дифференцируют с анафилактическим шоком, при котором наблюдается резкое снижение артериального давления.

Лечение: 1) полный покой, тишина, горизонтальное положение тела пациента; 2) преднизолон 60–90 мг или дексаметазон 4–8 мг внутривенно или внутримышечно; 3) супрастин или димедрол 1 мл 1% раствора внутримышечно; 4) при повышенном артериальном давлении — папаверин 2 мл 2% раствора и дибазол 2 мл 1% раствор внутримышечно. При необходимости показана консультация психиатра и использование седативных и антипсихотических средств.

3. *Синдром Николау* – симптомокомплекс осложнений после внутриартериального введения дюранных препаратов пенициллина или других препаратов с кристаллической структурой.

Характеризуется внезапной ишемией на месте инъекции, развитием болезненных синюшных неравномерных пятен (ливедо) с последующим образованием пузырей и некрозом кожи, в отдельных случаях развивается вялый паралич конечности, в артерию которой был введен препарат, в редких случаях – поперечный паралич. В качестве отдаленных осложнений наблюдаются макрогематурия и кровавый стул. В крови – лейкоцитоз. До настоящего времени случаи отмечены только в детской практике.

4. *Нейротоксичность* – судороги (чаще у детей), при применении высоких доз пенициллина, особенно при почечной недостаточности.

5. *Нарушения электролитного баланса* – у пациентов с сердечной недостаточностью при введении больших доз натриевой соли бензилпенициллина возможно усиление отеков (1 млн. ЕД препарата содержит 2,0 ммоль натрия).

6. *Аллергические реакции* – токсикодермия, крапивница, отек Квинке, головная боль, лихорадка, боли в суставах, эозинофилия и др. – при введении пенициллина возникают у от 5 до 10% больных. Наиболее опасным осложнением является анафилактический шок, дающий до 10% летальности.

7. *Анафилактический шок* характеризуется страхом наступающей смерти, чувством жара во всем теле, потерей сознания, бледностью кожи, холодным липким потом, заостренными чертами лица, частым поверхностным дыханием, нитевидным пульсом, низким артериальным давлением.

Лечение: 1) адреналин 0,5 мл 0,1% раствор ввести в место инъекции препарата; 2) адреналин 0,5 мл 0,1% раствор внутривенно или внутримышечно; 3) преднизолон 60–90 мг или дексаметазон 4–8 мг внутривенно или внутримышечно; 4) супрастин или димедрол 1 мл 1% раствор внутримышечно, 5) кальция глюконат 10 мл 10% раствор внутримышечно, при затруднении дыхания — эуфиллин 10 мл 2,4% раствор внутривенно медленно.

Противопоказания к назначению препаратов группы пенициллина:

1. непереносимость бензилпенициллина, его пролонгированных препаратов и полусинтетических производных;
2. пролонгированные препараты пенициллина следует назначать с осторожностью больным тяжелой формой гипертонической болезни, перенесшим в прошлом инфаркт миокарда, при заболевании желез внутренней секреции, при острых желудочно-кишечных заболеваниях, активном туберкулезе, при заболеваниях кроветворной системы.

Особые ситуации

Лечение беременных

В настоящее время в связи с наличием эффективных и краткосрочных методов лечения выявление сифилиса не является медицинским показанием для прерывания беременности. Решение о сохранении или прерывании беременности принимает женщина. Роль врача состоит в проведении своевременного адекватного лечения (должно быть начато до 32-й недели беременности и проведено препаратами пенициллина средней дюрантности, натриевой солью пенициллина, полусинтетическими пенициллинами или цефтриаксоном) и оказании психологической поддержки беременной.

Специфическое лечение беременных вне зависимости от сроков гестации проводят бензилпенициллина натриевой солью кристаллической или препаратами «средней» дюрантности (бензилпенициллина новокаиновая соль) также, как лечение небеременных, по одной из предлагаемых в настоящих рекомендациях методик, в соответствии с установленным диагнозом.

Профилактическое лечение проводится начиная с 20-й недели беременности, но при поздно начатом специфическом лечении — непосредственно вслед за ним. Препараты, разовые дозы и кратность введения соответствуют таковым при специфическом лечении. Длительность профилактической терапии составляет 10 дней, а если имеются сведения о неполноценности проведенного специфического лечения, то профилактическое лечение должно продолжаться 20 дней (как дополнительное).

При установлении беременной диагноза «поздний сифилис или сифилис неуточненный, как ранний или поздний» второй курс специфического лечения, который, как правило, проводят в сроки 20 и более недель беременности, следует считать за профилактическое лечение. В случаях проведения в полном объеме адекватного специфического и профилактического лечения родоразрешение может происходить в роддоме общего профиля на общих основаниях. Ребенок, родившийся без признаков врожденного сифилиса от женщины, получившей полноценную специфическую и профилактическую терапию, в лечении не нуждается.

Лечение детей

Специфическое лечение детей, больных ранним врожденным сифилисом

– бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (В):

детям в возрасте до 1 месяца – 100 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 4 инъекции (каждые 6 часов), внутримышечно;

детям в возрасте от 1 до 6 месяцев – 100 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 6 инъекций (каждые 4 часа), внутримышечно;

детям в возрасте старше 6 месяцев – 75 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки внутримышечно;

детям в возрасте старше 1 года – 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки внутримышечно

- в течение 20 суток при скрытом раннем врожденном сифилисе;
- в течение 28 суток – при манифестном раннем врожденном сифилисе, в том числе при поражении центральной нервной системы, подтвержденном положительными серологическими реакциями ликвора.

В случае отказа матери от проведения люмбальной пункции ребенку, курс лечения также должен составлять 28 дней [2, 28]

или

- бензилпенициллина новокаиновая соль (С) 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 2 инъекции (каждые 12 часов) внутримышечно
 - в течение 20 суток при скрытом раннем врожденном сифилисе;
 - в течение 28 суток – при манифестном раннем врожденном сифилисе [3, 6, 7, 13, 21, 24, 43].

При указании на наличие аллергических реакций на пенициллин используются препараты резерва:

- цефтриаксон (D) детям первых двух месяцев жизни назначают в дозе 50 мг на кг массы тела в сутки в 2 введения, детям от двух месяцев до 2 лет – в дозе 80 мг на кг массы тела в сутки в 2 введения. Продолжительность лечения при скрытом раннем врожденном сифилисе – 20 суток, при манифестном раннем врожденном сифилисе, в том числе с поражением ЦНС – 28 суток.

или

- ампициллина натриевая соль по 100 тыс. ЕД на кг массы тела 2 раза в сутки с 1 по 8 день жизни, 3 раза в сутки – с 9 по 30 день жизни, 4 раза в сутки – после 1 месяца жизни. При скрытых формах раннего врожденного сифилиса продолжительность лечения – 20 суток, при манифестных, в том числе с поражением ЦНС – 28 суток.

Специфическое лечение детей, больных поздним врожденным сифилисом

- бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (D) 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 6 инъекций (каждые 4 часа) внутримышечно в течение 28 суток; через 2 недели — второй курс лечения бензилпенициллина натриевой солью кристаллической в аналогичной дозе в течение 14 суток [2, 33]

или

- бензилпенициллина новокаиновая соль (D) 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 2 инъекции (каждые 12 часов) внутримышечно в течение 28 суток; через 2 недели — второй курс лечения бензилпенициллина новокаиновой солью в аналогичной дозе в течение 14 суток [3, 6, 7, 13, 21, 24, 43].

При указании на наличие аллергических реакций на пенициллин:

- цефтриаксон (D) детям в возрасте от 2 до 12 лет назначают в дозе 80 мг на кг массы тела в сутки в два введения, детям в возрасте старше 12 лет – в дозе 1-2 г в сутки. При манифестном или скрытом позднем врожденном сифилисе продолжительность первого курса лечения – 28 суток; через 2 недели проводят второй курс лечения цефтриаксоном в аналогичной дозе в течение 14 суток.

Специфическое лечение приобретенного сифилиса у детей проводится по методике лечения взрослых в соответствии с диагнозом, исходя из возрастных доз антибактериальных препаратов с учетом того, что отечественные бициллины противопоказаны детям в возрасте до 2 лет, а тетрациклины — детям в возрасте до 8 лет. Расчет препаратов пенициллина для лечения детей проводится в соответствии с массой тела ребенка: в возрасте до 6 месяцев натриевую соль пенициллина применяют из расчета 100 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, в возрасте старше 6 месяцев — из расчета 75 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки и в возрасте старше 1 года - из расчета 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки.

Суточную дозу новокаиновой соли пенициллина и разовую дозу дюрантных препаратов применяют из расчета 50 тыс. ЕД на кг массы тела.

Суточная доза делится на 6 равных разовых доз для водорастворимого пенициллина и на две дозы для новокаиновой его соли.

Учитывая анатомо-физиологические особенности мочевыделительной системы у новорожденных и детей первого месяца жизни допустимо уменьшение кратности введения пенициллина до 4 раз в сутки. Во избежание токсической реакции вследствие массовой гибели бледных трепонем после первых введений пенициллина (реакция обострения Герксгеймера–Яриша–Лукашевича) в первые сутки лечения разовая доза пенициллина не должна превышать 5000 ЕД на инъекцию. После каждой инъекции в первые сутки необходима контрольная термометрия и наблюдение за соматическим состоянием ребенка.

Превентивное лечение показано всем детям до 3 лет. Для детей более старшего возраста вопрос о лечении решается индивидуально с учетом формы сифилиса у контактного взрослого, локализации высыпаний, степени контакта ребенка с больным.

Проводится по методике превентивного лечения взрослых, исходя из возрастных доз антибактериальных препаратов.

Профилактическое лечение детей

Профилактическое лечение показано новорожденным, родившимся без проявлений сифилиса от нелеченной либо неадекватно леченной во время беременности матери (специфическое лечение начато после 32-й недели беременности, с нарушением или изменением утвержденных схем лечения), а также новорожденным, мать которых, при наличии показаний, во время беременности не получила профилактического лечения.

Препараты, разовые дозы и кратность введения соответствуют таковым при специфическом лечении.

Длительность терапии новорожденных, мать которых при наличии показаний во время беременности не получила профилактического лечения или получила неадекватное лечение, составляет 10 суток, новорожденных, родившихся без проявлений сифилиса, от нелеченной матери – 20 суток.

Детям, родившимся от матерей, получивших адекватное специфическое лечение до наступления беременности и профилактическое лечение в период беременности, у которых к моменту родов сохраняются

позитивные НТТ со стойко низкими титрами (РМП <1:2, РПР <1:4), профилактическое лечение не показано, если НТТ у ребенка отрицательны, либо их титры не превышают титров НТТ у матери.

Адекватным лечением матери следует считать документально подтвержденную терапию, проведенную в медицинском учреждении в соответствии с клинической формой и продолжительностью сифилиса, со строгим соблюдением разовых и курсовых дозировок и кратности введения антибактериальных препаратов.

Лечение сифилиса при указании на непереносимость препаратов пенициллина

При указании на наличие аллергических реакций на пенициллин используют препараты резерва:

– цефтриаксон (С)

- для превентивного лечения – 1,0 г 1 раз в сутки внутримышечно ежедневно в течение 5 суток,
- для лечения первичного сифилиса – 1,0 г 1 раз в сутки внутримышечно в течение 10 суток,
- для лечения вторичного и раннего скрытого сифилиса – 1,0 г 1 раз в сутки внутримышечно в течение 20 суток,
- для лечения поздних форм сифилиса – 1,0 г 1 раз в сутки внутримышечно в течение 20 суток и через 2 недели второй курс препарата в аналогичной дозе в течение 10 суток;
- для лечения раннего нейросифилиса – 2,0 г 1 раз в сутки внутримышечно в течение 20 суток, в тяжелых случаях (сифилитический менингоэнцефалит, острый генерализованный менингит) возможно внутривенное применение препарата и увеличение суточной дозы до 4 г [2, 18, 19, 25, 29, 37, 39, 44].
- Для лечения позднего нейросифилиса проводят два курса лечения по аналогичной схеме с интервалом между курсами 2 недели.

Схемы лечения сифилиса цефтриаксоном разрабатывались на основании изучения фармакокинетики оригинального цефтриаксона. Исследований по изучению эффективности большинства генерических препаратов цефтриаксона не проводилось. Данные по эквивалентности (фармацевтической, фармакокинетической, терапевтической) генерических препаратов цефтриаксона и оригинального препарата, без исследования которой неприемлемо заменять один лекарственный препарат другим, отсутствуют.

или

- доксициклин (С) 0,1 г 2 раза в сутки перорально в течение 10 суток для превентивного лечения; 0,1 г 2 раза в сутки перорально в течение 20 суток – для лечения первичного сифилиса; 0,1 г 2 раза в сутки перорально в течение 28 суток – для лечения вторичного и раннего скрытого сифилиса [2, 9, 13, 14, 28, 32, 41- 43]

или

– эритромицин (D) 0,5 г 4 раза в сутки перорально в течение 10 суток для превентивного лечения; 0,5 г 4 раза в сутки перорально в течение 20 суток для лечения первичного сифилиса; 0,5 г 4 раза в сутки перорально в течение 28 суток для лечения вторичного и раннего скрытого сифилиса [2, 9, 16, 27, 32, 38].

или

– оксациллина натриевая соль или ампициллина натриевая соль (D) 1 млн. ЕД 4 раза в сутки (каждые 6 часов) внутримышечно в течение 10 суток для превентивного лечения; 1 млн. ЕД 4 раза в сутки (каждые 6 часов) внутримышечно в течение 20 суток - для лечения первичного сифилиса; 1 млн. ЕД 4 раза в сутки (каждые 6 часов) внутримышечно в течение 28 суток для лечения вторичного и раннего скрытого сифилиса [2].

Для беременных с непереносимостью пенициллина (в том числе полусинтетического) и цефтриаксона, в связи с противопоказанием к препаратам тетрациклинового ряда, рекомендуется назначение эритромицина. Однако ребенка после рождения необходимо пролечить пенициллином, поскольку эритромицин не проникает через плаценту.

Принципы лечения больных сифилисом с сопутствующими ИППП

При выявлении у больного сифилисом урогенитальных инфекций их лечение проводят параллельно с лечением сифилиса.

При выявлении у больного антител к ВИЧ он направляется для дальнейшего обследования, лечения и постоянного наблюдения в региональный Центр по профилактике и борьбе со СПИДом с соответствующими рекомендациями по лечению сифилиса. Предпочтительным является использование препаратов средней дюрантности и натриевой соли бензилпенициллина. В связи с высоким риском раннего вовлечения в патологический процесс нервной системы всем ВИЧ-инфицированным больным сифилисом рекомендовано проводить исследование цереброспинальной жидкости.

Требования к результатам лечения (серологические критерии эффективности терапии сифилиса):

1. Негативация неспецифических серологических реакций – РМП (РПР, VDRL) – или снижение титра антител в 4 и более раза (на 2 разведения сыворотки) в течение 12 месяцев после окончания специфической терапии по поводу ранних форм сифилиса;
2. Негативация РИБТ (обычно не ранее, чем через 2-3 года после окончания лечения);

Негативация РИФ, ИФА, РПГА наблюдается исключительно редко. Сохранение положительных РИФ, ИФА и РПГА при отрицательных НТТ у человека, перенесшего сифилис, не рассматривается как неудача терапии.

Критериями эффективности лечения нейросифилиса являются:

1. нормализация плеоцитоза в течение 6 месяцев после окончания терапии;

2. исчезновение из сыворотки специфических IgM и антител к кардиолипинам в течение 6-12 месяцев после окончания терапии. Иногда продукция указанных антител может продолжаться более года, тогда важно учитывать динамику снижения титров;
3. отсутствие новых неврологических симптомов и нарастания имеющейся неврологической симптоматики.

Критерии неэффективности лечения сифилиса:

1. Сохранение или рецидив клинических проявлений (клинический рецидив).
2. Устойчивое повышение в 4 раза и более по сравнению с исходными значениями титра неспецифических серологических реакций.
3. повторная позитивация НТТ после периода временной негативации при отсутствии данных за реинфекцию (серологический рецидив).
4. Стойкое сохранение положительных НТТ без тенденции к снижению титров антител в течение 12 месяцев после окончания специфической терапии по поводу ранних форм сифилиса (серологическая резистентность).

Если в течение 12 месяцев после окончания специфической терапии по поводу ранних форм сифилиса постепенно снижается позитивность НТТ и/или титр антител (не менее чем в 4 раза), но полной негативации НТТ не наблюдается, констатируют замедленную негативацию НТТ. Клинико-серологическое наблюдение за такими пациентами продлевают до 2 лет, после чего решают вопрос о целесообразности назначения дополнительного лечения.

Дополнительное лечение

Дополнительное лечение назначается в следующих случаях:

- если через год после полноценного лечения ранних форм сифилиса не произошло 4-кратного снижения титра РМП/РПР;
- если через 1,5 года после полноценного лечения ранних форм сифилиса нет тенденции к дальнейшему снижению титров/степени позитивности РМП/РПР;
- если через 2 года после полноценного лечения ранних форм сифилиса не произошло полной негативации РМП/РПР;
- если через 6 месяцев после полноценного лечения раннего врожденного сифилиса не произошло 4-кратного снижения титра РМП/РПР.

Перед дополнительным лечением показано проведение повторного обследования пациентов врачами-специалистами (дерматовенеролог, офтальмолог, невролог, терапевт, оториноларинголог) и исследование ЦСЖ, даже при отсутствии клинической неврологической симптоматики. В случае выявления специфической патологии нервной системы и внутренних органов устанавливается диагноз нейро- или висцерального сифилиса и проводится соответствующее специфическое лечение по методикам этих форм.

При отсутствии специфической патологии нервной системы и внутренних органов дополнительное лечение проводится, как правило, однократно/двукратно следующими препаратами:

– бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (С) 1 млн. ЕД 6 раз в сутки (каждые 4 часа) внутримышечно в течение 28 суток [15]

или

– бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (В) 12 млн. ЕД 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 14 суток [4, 35, 36]. В связи с необходимостью поддержания трепонемоцидной концентрации пенициллина в течение не менее 4 недель, по окончании курса терапии следует выполнить 3 инъекции бициллина-1 в дозе 2,4 млн. ЕД внутримышечно 1 раз в 5 дней.

или

– цефтриаксон (D) 1,0 г 2 раза в сутки внутримышечно в течение 20 суток [29, 39].

Дополнительное лечение у детей проводится по методике лечения взрослых исходя из возрастных доз антибактериальных препаратов.

Показания для проведения дополнительного курса терапии после лечения нейросифилиса:

- количество клеток не возвращается к норме в течение 6 месяцев или, вернувшись к норме, вновь увеличивается;
- в течение 1 года не происходит снижения позитивности РМП/РПР в ЦСЖ;
- в течение 2 лет не происходит существенного снижения содержания белка в ЦСЖ.

Дополнительное лечение в этом случае проводится по методикам лечения нейросифилиса.

Уровень белка в ЦСЖ изменяется медленнее, чем цитоз и серологические реакции, и иногда требуется до 2 лет для его нормализации. Сохранение повышенного, но снижающегося уровня белка при нормальных показателях цитоза и отрицательных результатах серологических тестов не служит показанием для проведения дополнительного курса терапии.

Ведение контактных лиц

Лицам, находившимся в половом или тесном бытовом контакте с больными ранними формами сифилиса, у которых с момента контакта прошло не более 2 месяцев, показано превентивное лечение по одной из вышеуказанных методик.

Лицам, у которых с момента контакта с больным ранним сифилисом прошло от 2 до 4 месяцев, проводится двукратное клинико-серологическое обследование с интервалом в 2 месяца; если с момента контакта прошло более 4 месяцев, проводится однократное клинико-серологическое обследование.

Превентивное лечение реципиента, которому перелита кровь больного сифилисом, проводят по одной из методик, рекомендуемых для лечения первичного сифилиса, если с момента трансфузии прошло не более 3 месяцев; если этот срок составил от 3 до 6 месяцев, то реципиент подлежит клинико-серологическому контролю дважды с интервалом в 2 месяца; если после переливания крови прошло более 6 месяцев, то проводится однократное клинико-серологическое обследование.

КЛИНИКО-СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Взрослые и дети, получившие превентивное лечение после полового или тесного бытового контакта с больными ранними формами сифилиса, подлежат однократному клинико-серологическому обследованию через 3 месяца после окончания лечения.

Клинико-серологический контроль (КСК) после окончания специфического лечения осуществляется 1 раз в 3 месяца в течение первого года наблюдения и 1 раз в 6 месяцев в последующие годы с постановкой нетрепонемных тестов, 1 раз в год — с постановкой соответствующего трепонемного теста, который использовался при диагностике заболевания.

Больные ранними формами сифилиса, имевшие до лечения положительные результаты РМП/РПР, должны находиться на КСК до негативации серологических нетрепонемных тестов, а затем еще в течение 6–12 месяцев (в течение которых необходимо провести 2 обследования). Длительность КСК определяется индивидуально в зависимости от результатов лечения.

Больные поздними формами сифилиса, у которых результаты нетрепонемных тестов после лечения нередко остаются положительными, должны находиться на КСК не менее 3 лет. Решение о снятии с учета или продлении контроля принимается индивидуально.

Больные нейросифилисом независимо от стадии должны находиться на КСК не менее 3 лет с обязательным контролем состава ЦСЖ 1 раз в 6–12 месяцев. Сохранение патологических изменений (с учетом нетрепонемных тестов) является показанием к дополнительному лечению.

Стойкая нормализация состава ЦСЖ, даже при сохранении остаточных клинических проявлений, является показанием к снятию с учета.

Дети, родившиеся от серопозитивных матерей, но не болевшие врожденным сифилисом, вне зависимости от того, получали они профилактическое лечение или нет, подлежат наблюдению в течение 1 года. Первое клинико-серологическое обследование проводится в возрасте 3 месяцев и включает осмотр педиатра, консультации невропатолога, окулиста, отоларинголога, комплексное серологическое обследование. Если результаты серологического обследования отрицательные и клинические симптомы заболевания отсутствуют, обследование повторяют перед снятием с учета в возрасте 1 года. В иных случаях обследование проводят в 6-, 9- и 12-месячном возрасте.

Дети, получавшие специфическое лечение, состоят на КСК в течение 3 лет.

При возникновении клинического или серологического рецидива, а также в случаях сохранения стойкой позитивности или замедленной негативации серологических реакций показаны консультации терапевта, невролога, офтальмолога, отоларинголога, спинномозговая пункция, клинико-серологическое обследование полового партнера. Лечение проводят по методикам, указанным в разделе «Дополнительное лечение».

Снятие с учета

По окончании срока наблюдения проводят полное клинико-серологическое обследование, включающее РМП (или аналоги), РПГА, ИФА, при необходимости РИБТ, РИФ и консультации терапевта/педиатра, невролога, офтальмолога, отоларинголога.

К работе в детских учреждениях, на предприятиях общественного питания допускаются лица, получившие полноценный курс специфического лечения по поводу сифилиса, после регресса клинических симптомов заболевания (при наличии манифестной формы сифилиса).

Дети, получающие специфическое лечение по поводу сифилиса, могут посещать детское учреждение после исчезновения клинических проявлений и завершения курса специфического лечения.

Пациенты с положительными результатами нетрепонемных тестов могут быть сняты с учета при соблюдении следующих условий: 1) полноценное специфическое лечение; 2) КСК не менее 3 лет; 2) благоприятные результаты исследования ЦСЖ перед снятием с учета; 3) отсутствие специфической клинической патологии по консультациям специалистов (невролога, офтальмолога, отоларинголога, терапевта/педиатра); 4) отсутствие подозрения на кардиоваскулярный сифилис при ультразвуковом исследовании сердца и аорты.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика сифилиса включает: санитарно-просветительскую работу; скрининговое обследование определенных групп населения, подверженных повышенному риску инфицирования, либо тех групп, в которых заболевание ведет к опасным социальным и медицинским последствиям, а также проведение полноценного специфического лечения с последующим клинико-серологическим наблюдением.

Профилактика врожденного сифилиса осуществляется антенатально и постнатально.

Антенатальная профилактика включает: работу со здоровыми людьми, предоставление информации о возможности внутриутробной передачи сифилиса и необходимости раннего начала дородового наблюдения; трехкратное серологическое обследование беременных (при обращении в женскую консультацию, на сроке 28–30 недель и за 2–3 недели до родов); при выявлении сифилиса — адекватное специфическое и профилактическое лечение.

Постнатальная профилактика врожденного сифилиса заключается в профилактическом лечении детей.

Индивидуальная профилактика обеспечивается использованием барьерных методов контрацепции (презервативов). После случайного незащищенного полового контакта может быть осуществлена самостоятельно с помощью индивидуальных профилактических средств (хлоргексидина биглюконат, мирамистин).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аковбян В.А., Кубанова А.А., Топоровский Л.М. и др. Бензатин-бензилпенициллин (экстенциллин) в лечении больных сифилисом: опыт 5-летних наблюдений. *Вестн дерматол венерол*, 1998; 4: 61-64.
2. Аковбян В.А., Фёдорова Л.Д. Размышления о бензатин бензилпенициллине. *ЗППП*, 1996; 3: 33-38.
3. Дмитриев Г.А., Борисенко К.К., Беднова В.Н. и др. Фармакокинетическое обоснование применения бициллина-1 при лечении больных ранними формами сифилиса. *ЗППП*, 1997; 2: 16-17.
4. Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А.Аковбяна, В.И.Прохоренкова, Е.В.Соколовского // М., Медиасфера, 2007. – С. 324-337.
5. Корепанова М.В., Коробейникова Э.А., Крюкова О.И. Клиническая эффективность цефтриаксона в терапии ранних форм сифилиса. *Клинич дерматол венерол*, 2011; 1: 55-58.
6. Лосева О.К. Современные проблемы лечения сифилитической инфекции. *Эффективная фармакотерапия*, 2011; 10: 42-45.
7. Лосева О.К., Клусова Е.В. Опыт применения прокаин-пенициллина при ранних формах сифилиса. *Вестн дерматол* 1998; 1: 42-44.
8. Лосева О.К., Скопинцева Д.А., Николенко Ю.А. и др. Об эффективности доксицилина при лечении больных ранними формами сифилиса. *Вестн дерматол венерол*, 2004; 6: 57.
9. Мишанов В.Р. Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения пациентов с ранними формами сифилиса бензилпенициллина натриевой солью и бензатина бензилпенициллином в Нижегородской области. *Совр пробл дерматовенерол иммунол врач косметол*, 2012; 1: 17-22.
10. Соколовский Е.В. Серологическая резистентность после лечения сифилиса (причины и факторы развития, профилактика и лечение): автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.11 – СПб, 1995. – 40 с.
11. Чеботарев В.В., Батулин В.А. Сифилис: современный алгоритм лечения больных и диспансеризации, основанный на фармакокинетике пенициллинов. – Ставрополь, Изд-во Ставроп. гос. мед. акад., 2010. – 178 с.
12. Чеботарев В.В., Чеботарева Н.В. Последствия эпидемии сифилиса в России и пути ее решения. *Совр пробл дерматовенерол иммунол врач косметол*, 2010; 5: 5-9.
13. Чеботарева Н.В. Современная антибиотикотерапия сифилиса пенициллинами на основании фармакокинетических исследований: Автореф. дис. ... доктора мед. наук. – М., 2007. – 38 с.
14. Alexander J.M., Sheffield J.S., Sanchez P.J. et al. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1999; 93 (1): 5-8.
15. Bai Z.G., Yang K.H., Liu Y.L. et al. Azithromycin vs. benzathine penicillin G for early syphilis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J STD AIDS*, 2008; 19 (4): 217-221.
16. BASHH Clinical Effectiveness Group. UK National Guidelines on Early and Late Syphilis 2008. www.BASSH.org.uk.
17. Blank L.J., Rompalo A.M., Erbeding E.J. et al. Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature. *Sex Transm Infect*, 2011; 87 (1): 9-16.
18. Brockmeyer NH. Syphilis. In: Petzoldt D, Gross G (eds). *Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten*. Berlin, Springer Verlag, 2001: 101-111.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Brief report: azithromycin treatment failures in syphilis infections – San Francisco, California, 2002-2003. *MMWR Morb Wkly Rep*, 2004; 53: 197-198.
20. Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Diseases Treatment*

- Guidelines. 2010; MMWR59 (No RR-12): 1-110.
21. Clement M.E., Okeke N.L., Hicks C.B. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA*, 2014; 312 (18); 1905-1917.
 22. Dayan L., Ooi C. Syphilis treatment: old and new. *Expert Opin Pharmacother*, 2005; 6 (13): 2271-2280.
 23. Douglas J.M. Jr. Penicillin treatment of syphilis: clearing away the shadow on the land. *JAMA*. 2009; 301 (7): 769-771.
 24. Dowell D., Polgreen P.M., Beekmann S.E. et al. Dilemmas in the management of syphilis: a survey of infectious diseases experts. *Clin Infect Dis*, 2009; 49 (10): 1526-1529.
 25. Dowell M.E., Ross P.G., Musher D.M. et al. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med*, 1992; 93: 481-488.
 26. Dunlop EMC. Survival of treponemes after treatment, comments, clinical conclusions and recommendations. *Genitourin Med* 1985; 61: 293-301.
 27. Dunlop EMC, Al-Egaily SS, Houang ET. Penicillin concentrations in CSF during repository treatment for syphilis. *Genitourin Med*, 1990; 66: 227-228.
 28. Fiumara N. Treatment of primary and secondary syphilis: serologic response. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:3:487-491.
 29. French P. Syphilis. *BMJ* 2007; 334: 143-147.
 30. French P., Gomberg M., Janier M. et al. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *International Journal of STD & AIDS*, 2009; 20: 300-309.
 31. Ghanem KG, Erbeding EJ, Cheng WW, Rompalo AM. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *CID* 2006; 42: e45-e49.
 32. Ghanem KG, Erbeding EJ, Wiener ZS, Rompalo AM. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sex. Transm. Infect.*, 2007; 83 (2): 97-101.
 33. Ghanem K.G., Moore R.D., Rompalo A.M. et al. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2008; 22 (10): 1145-1151.
 34. Ghanem K.G., Workowski K.A. Management of adult syphilis. *Clin Infect Dis*, 2011; 53 Suppl 3: S110-S128.
 35. Goh B.T., Smith G.W., Samarasinghe L. et al. Penicillin concentrations in serum and cerebrospinal fluid after intramuscular injection of aqueous procaine penicillin 0,6 MU with and without probenecid. *Br J Vener Dis*, 1984; 60 (6): 371-373.
 36. Hashisaki P., Wertzberger G.G., Conrad G.L., Nichols C.R. Erythromycin failure in the treatment of syphilis in a pregnant woman. *Sex. Transm. Dis.* 1983; 10 (1): 36-38.
 37. Holman K.M., Hook E.W. 3rd. Clinical management of early syphilis. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2013; 11 (8): 839-843.
 38. Hook EW 3rd, Baker-Zander SA, Moskovitz BL, et al. Ceftriaxone therapy for asymptomatic neurosyphilis. Case report and Western blot analysis of serum and cerebrospinal fluid IgG response to therapy. *Sex Transm Dis* 1986;13 (3 Suppl): S185-188.
 39. Hook E.W. 3rd, Behets F., Van Damme K. et al. A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine penicillin for treatment of early syphilis. *J Infect Dis*, 2010; 201 (11): 1729-1735.
 40. Hook EW 3rd, Roddy R.E., Handsfield H.H. Ceftriaxone therapy for incubating and early syphilis. *J. Infect. Dis*, 1988; 158 (4): 881-884. [Hook-1]
 41. Hooshmand H, Escobar MR, Kopf SW. Neurosyphilis. A study of 241 patients. *JAMA* 1972; 219: 726-9.
 42. Idsöe O, Guthe T, Willcox RR. Penicillin in the treatment of syphilis. The experience of three decades. *Bull WHO* 1972; 47: 1-68.
 43. Janier M., Hegyi V., Dupin N. et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014; 28 (12): 1581-1593.
 44. Jinno S., Anker B., Kaur P. et al. Predictors of serological failure after treatment in HIV-

- infected patients with early syphilis in the emerging era of universal antiretroviral therapy use. *BMC Infect Dis*, 2013; 13; 605.
45. Katz K.A., Klausner J.D. Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. *Curr Opin Infect Dis*, 2008; 21 (1): 83-91.
 46. Löwhagen GB, Brorson J-E, Kaijser B. Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid and serum after intramuscular, intravenous and oral administration to syphilitic patients. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1983; 63: 53-57.
 47. Luger AF, Schmidt BL, Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD & AIDS* 2000; 11: 224-34.
 48. Lukehart SA, Godornes C, Molini B, Sonnett P, Hopkins S, Mulcahy F, et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 2004; 351: 154-158.
 49. Manavi K., McMillan A. The outcome of treatment of early latent syphilis and syphilis with undetermined duration in HIV-infected and HIV-uninfected patients. *Int J STD AIDS*, 2007; 18 (12); 814-818.
 50. Marra C.M. Neurosyphilis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2004; 4 (6): 435-440.
 51. Marra C, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004; 189: 369-76.
 52. Marra C.M., Maxwell C.L., Tantalo L. et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clin Infect Dis*, 2004; 38 (7): 1001-1006.
 53. Montgomery C.H., Knox J.M., Sciple G.W., Vander Stoep E.M. Erythromycin in treatment of early syphilis. *Arch. Intern. Med.* 1961; 107: 164-167.
 54. Myint M., Bashiri H., Harrington R.D., Marra CM. Relapse of secondary syphilis after benzathine penicillin G: molecular analysis. *Sex Transm Dis*, 2004; 31 (3): 196-199.
 55. Nathan L., Bawdon R.E., Sidawi J.E. et al. Penicillin levels following the administration of benzathine penicillin G in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1993; 82 (3): 338-342.
 56. Pao D., Goh B.T., Bingham J.S. Management issues in syphilis. *Drugs*, 2002; 62 (10): 1447-1461.
 57. Parkes R, Renton A, Meheus A, Laukamm-Josten U. Review of current evidence and comparison for effective syphilis treatment in Europe. *Int J STD & AIDS* 2004; 15: 73-88.
 58. Perdrup A. Penicillin treatment of early syphilis. A follow-up study of 213 patients observed for 1-11 years. Comparison between the effect of six and twelve million units. *Acta Derm Venereol* 1960; 40: 340-357.
 59. Pichichero M.E., Casey J.R. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007; 136 (3): 340-347.
 60. Ren R.X., Wang L.N., Zheng H.Y., Li J. No improvement in serological response among serofast latent patients retreated with benzathine penicillin. *Int J STD AIDS*, 2015 Feb 16. pii: 0956462415573677. [Epub ahead of print]
 61. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, Maboko L, Hoelscher M, Mmbando D, et al. Single-Dose Azithromycin versus Penicillin G Benzathine for the treatment of Early Syphilis. *N Eng J Med*. 2005; 353: 1236-1244.
 62. Rolfs RT. Treatment of Syphilis, 1993. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (Suppl 1): S23-38.
 63. Rolfs R.T., Joesoef M.R., Hendershot E.F. et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med*, 1997; 337 (5): 307-314.
 64. Salojee H, Velaphi S, Goga Y, Afadapa N, Steen R, Lincetto O. The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendation. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 424-430.
 65. Schoth PEM, Wolters EC. Penicillin concentrations in serum and CSF during high-dose

- intravenous treatment for neurosyphilis. *Neurology* 1987; 37: 1214-1216.
66. Seña AC, Wolff M, Behets F et al. Response to therapy following retreatment of serofast early syphilis patients with benzathine penicillin. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56 (3): 420-422.
 67. Seña AC, Wolff M, Martin DH et al. Predictors of serological cure and serofast state after treatment in HIV-negative persons with early syphilis. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 53 (11): 1092-1099.
 68. Shann S., Wilson J. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone. *Sex Transm Infect*, 2003; 79: 415-416.
 69. Smith N.H., Musher D.M., Huang D.B. et al. Response of HIV-infected patients with asymptomatic syphilis to intensive intramuscular therapy with ceftriaxone or procaine penicillin. *Int J STD AIDS*, 2004; 15 (5): 328-332.
 70. Stamm L.V. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010; 54 (2): 583-589.
 71. Stamm LV, Stapleton JT, Bassford PJ. In vitro assay to demonstrate high-level erythromycin resistance of a clinical isolate of *Treponema pallidum*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 164-169.
 72. Stoner BP. Current controversies in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl 3): S130-46.
 73. Tsai J.C., Lin Y.H., Lu P.L. et al. Comparison of serological response to doxycycline versus benzathine penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: a multi-center observational study. *PLoS One*, 2014; 9 (10): e109813.
 74. Van Voorst Vader PC. Syphilis management and treatment. *Dermatol Clin* 1998; 16: 699-711.
 75. Walter T., Lebouche B., Mialhes P. et al. Symptomatic relapse of neurologic syphilis after benzathine penicillin G therapy for primary or secondary syphilis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*, 2006; 43 (6): 787-790.
 76. Whiteside Yim C, Flynn NM, Fitzgerald FT. Penetration of oral doxycycline into the cerebrospinal fluid of patients with latent or neurosyphilis. *Antimicrobial Agents Chemother* 1985; 28: 347-348.
 77. Wong T, Singh AE, De P. Primary syphilis: serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *Am J Med* 2008;121:903-908.
 78. World Health Organisation. Sexually Transmitted Infections Management Guidelines 2004. http://www.who.int/HIV_AIDS.
 79. Yang C.J., Lee N.Y., Chen T.C. et al. One dose versus three weekly doses of benzathine penicillin G for patients co-infected with HIV and early syphilis: a multicenter, prospective observational study. *PLoS One*, 2014; 9 (10): e109667.
 80. Zhu L., Qin M., Du L. et al. Maternal and congenital syphilis in Shanghai, China, 2002 to 2006. *Int J Infect Dis*, 2010; 14 (Suppl 3): e45-48.
 81. Zhou P., Gu Z., Xu J., Wang X., Liao K. A study evaluating ceftriaxone as a treatment agent for primary and secondary syphilis in pregnancy. *Sex. Transm. Dis*, 2005; 32 (8): 495-498.