

Современные стандарты терапии сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение II)

Т.В. Красносельских, Е.В. Соколовский

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6—8, корп. 4

Внедрение в практику пенициллина явилось переворотом в лечении сифилиса. На протяжении 70 лет пенициллин остается основным препаратом для терапии всех форм заболевания, его эффективность доказана огромным накопленным опытом клинических наблюдений. Однако в доступной литературе опубликовано крайне мало метаанализов, систематических обзоров и результатов рандомизированных контролируемых исследований, посвященных сравнительной оценке эффективности различных антибиотиков и методик лечения. Некоторые аспекты терапии сифилиса остаются недостаточно разработанными, в частности схемы лечения нейросифилиса, сифилиса у беременных, ВИЧ-инфицированных, лиц с непереносимостью пенициллинов. Имеются разногласия в оценке клинической значимости серологической резистентности после курса антибиотикотерапии, отсутствует единая тактика ведения пациентов в случае неудачи лечения.

В статье проводится сравнение отечественных стандартов терапии сифилиса, отраженных в «Федеральных клинических рекомендациях по ведению больных сифилисом», с современными европейскими рекомендациями IUSTI — Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), — и рекомендациями по лечению ИППП Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC). Обсуждаются особенности, достоинства и недостатки, а также спорные вопросы терапии заболевания. В разделе лечения сифилиса отечественные и зарубежные рекомендации различаются более значительно, чем в разделе диагностики.

Ключевые слова: сифилис, антибиотикотерапия, пенициллин, нейросифилис, сифилис у беременных, сифилис и ВИЧ-инфекция, непереносимость пенициллина, антибиотики резерва, серологическая резистентность.

Current standards for syphilis treatment: comparing the russian and foreign guidelines (part II)

T.V. Krasnoselskikh, E.V. Sokolovskiy

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg
Lev Tolstoy str., 6—8, bldg 4, St. Petersburg, 197022, Russia

The introduction of penicillin has been a breakthrough in the treatment of syphilis. For 70 years, penicillin remains the preferred drug for the treatment of all forms of the disease; its effectiveness has been proven by wide experience gained from clinical observations. However, a very limited number of published meta-analyzes, systematic reviews and data from randomized controlled trials on the comparative assessment of the effectiveness of various antibiotics and treatment regimens are currently available. Some aspects of syphilis treatment are insufficiently developed, particularly, the treatment schedules for neurosyphilis, syphilis in pregnancy, syphilis in HIV-infected individuals and persons allergic to penicillin. There are disagreements in the assessment of the clinical significance of serofast state after a course of antibiotic therapy. There is no uniform approach to the management of patients with treatment failures.

This article compares the Russian standards for syphilis treatment set out in the «Federal guidelines for the management of patients with syphilis» with the current European recommendations of the International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) and the recommendations of the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The peculiarities of these guidelines, their strengths and shortcomings, as well as controversial issues of syphilis therapy are discussed. The differences between the domestic and foreign recommendations are more significant in the section concerning the treatment of syphilis than in the section of diagnosis.

Key words: syphilis, antibiotic therapy, penicillin, neurosyphilis, syphilis in pregnancy, syphilis and HIV, penicillin allergy, alternative treatment regimens, serofast state.

Corresponding author: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 2: 23—40.

■ Результаты лечения сифилиса, наблюдаемые на протяжении 70 лет, прошедших с момента внедрения в практику пенициллина, следует признать блестящими по сравнению с доантибиотической эпохой. К счастью, *T. pallidum* сохраняет высокую чувствительность к бензилпенициллину (пенициллину G), который продолжает оставаться первым препаратом выбора для лечения всех форм сифилиса. Пенициллины и другие бета-лактамы обладают трепонемостойким свойством за счет специфической способности связываться с ферментами, принимающими участие в конечных стадиях формирования клеточной стенки бактерий (пенициллинсвязывающие протеины, ПСП). Связываясь с ПСП, пенициллины инактивируют их, тем самым нарушая биосинтез пептидогликанов, придающих клеточной стенке прочность. В результате бактериальные клетки подвергаются лизису.

Для излечения сифилиса трепонемостойкая концентрация (ТК) антибиотиков должна быть достигнута в сыворотке крови, а в случае нейросифилиса (НС) — также в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Минимальной ТК пенициллина считается концентрация $> 0,018$ мг/л, однако максимально эффективная концентрация *in vitro* в 20 раз выше — $0,36$ мг/л. Поддерживать ТК антибиотиков необходимо 10—14 дней при раннем сифилисе и минимум 10—21 день — при позднем, чтобы «перекрыть» не менее 10 циклов деления трепонем [1]. Бледная трепонема отличается от других бактерий необычно медленным размножением. В экспериментах время репликационного цикла оценивают в 30—33 ч *in vivo* и в 30—50 ч *in vitro* [2]. Продолжительность терапии должна быть пропорциональна давности заболевания. Неудачи в лечении чаще всего наблюдаются при проведении коротких курсов лечения пациентам с большой длительностью болезни, что, возможно, обусловлено увеличением временного интервала между делениями трепонем при поздних формах сифилиса. Неудачи в лечении сифилиса связаны также со способностью бледных трепонем к биологической трансформации в цисты и L-формы, поскольку пенициллин действует преимущественно на активно делящиеся спиралевидные формы возбудителя.

Эффективность пенициллина при лечении больных сифилисом была подтверждена клиническими наблюдениями задолго до того, как для оценки лекарственных препаратов стали применять рандомизированные контролируемые исследования. Поэтому все существующие рекомендации по лечению больных сифилисом основаны главным образом на эмпирическом опыте и лишь в малой степени — на результатах клинических испытаний, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины. Опыт, накопленный российскими венерологами за многие десятилетия, в том числе в период эпидемии сифилиса 1990-х — начала 2000-х годов, несомненно, дает право отстаивать правильность отечественных подходов

к терапии заболевания, а не идти по пути бездумного следования западным стандартам, тем более что сами зарубежные эксперты признают ограниченность доказательных данных об эффективности применяемых схем терапии [1, 3]. Опыт последней эпидемии сифилиса показал, что модификация алгоритмов лечения по западному образцу способствовала увеличению числа неудач терапии [4].

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении сифилиса, в практической работе по-прежнему возникает немало вопросов, оставшихся нерешенными и нерегламентированными в рамках текущих рекомендаций. Существует неопределенность в вопросе лечения больных с непереносимостью пенициллинов, поскольку данные об эффективности антибиотиков резерва при сифилисе крайне недостаточны. Еще более скудны сведения об эффективности схем, применяемых для лечения беременных и ВИЧ-инфицированных лиц [5, 6].

Лечение больных ранними формами сифилиса

Деление сифилиса на ранние и поздние формы является условным. К первым, в соответствии с рекомендациями CDC [3], относят все случаи заболевания с продолжительностью не более 1 года, а согласно рекомендациям IUSTI [1] и Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), — не более 2 лет. Обоснованием выбора двухлетнего временного интервала в качестве пограничного между ранними и поздними формами сифилиса являются эпидемиологические соображения. Больные, у которых с момента инфицирования прошло менее 2 лет, представляют опасность для контактных лиц, и требуется предпринимать адекватные противоэпидемические меры. После 2 лет больные малоконтагиозны, поэтому превентивное лечение контактных лиц проводить нет необходимости. Кроме того, поздние клинические проявления, в основе которых лежит гранулематозное воспаление (бугорки и гуммы), как правило, не появляются ранее 2 лет с момента заражения.

Эксперты CDC в своей классификации руководствуются в большей степени не эпидемиологическими, а терапевтическими и прогностическими соображениями. При лечении больных с продолжительностью заболевания от 1 года до 2 лет по схемам раннего сифилиса высок риск неудач, поэтому надежнее лечить пациентов, болеющих свыше 1 года, по методикам позднего сифилиса. С практической точки зрения такая тактика представляется вполне оправданной, а потому классификация CDC, с нашей точки зрения, является предпочтительной. Более того, отечественные эксперты при назначении терапии рекомендуют особенно ответственно подходить к выбору антибиотиков уже в тех случаях, когда давность заболевания превышает 6 мес. — таким больным нежелательно назначать дюрантные препараты пенициллина [7].

Современные зарубежные рекомендации предполагают проведение всем больным ранними формами сифилиса (первичным, вторичным и ранним скрытым) одинаковой терапии в виде одной инъекции бензатина бензилпенициллина (ББП) в дозе 2,4 млн ЕД. При внутримышечном введении ББП создается депо препарата, который медленно гидролизуетсся с образованием бензилпенициллина, что позволяет поддерживать ТК антибиотика в крови на протяжении 21—24 дней [8, 9]. Существует точка зрения, что такое лечение эффективно в большинстве случаев, независимо от ВИЧ-статуса пациентов, и назначение дополнительных доз ББП или других антибиотиков не влияет на результат терапии [3, 10—13]. Согласно рекомендациям CDC, целью лечения скрытого сифилиса является предупреждение возникновения осложнений заболевания и передачи инфекции плоду во время беременности. Противозидемическое значение терапии не учитывается, поскольку «скрытый сифилис не передается половым путем» [3].

Рассмотрим, что же на деле означает декларируемая «эффективность в большинстве случаев». Результаты крупных зарубежных исследований показали, что у 14—27% больных ранними формами сифилиса, получивших вышеуказанную терапию, спустя 12 мес. не наблюдается тенденции к негативации серологических реакций (четырёхкратного и более снижения титров нетрепонемных тестов — НТТ по сравнению с исходным) [1, 10, 14—16]. Более того, описаны случаи рецидивов высыпаний [10, 17] и нейрорецидивов, чаще у ВИЧ-позитивных больных [18]. Показано, что у ВИЧ-инфицированных лиц неудачи в лечении ранних форм сифилиса ББП регистрируются в 4,8 раза чаще по сравнению с ВИЧ-негативными [19], причем назначение вместо одной трех инъекций ББП снижает частоту неудач на 6,0—7,7% [12, 13].

Как было отмечено выше, данные сравнительных клинических исследований, посвященных определению оптимальной методики пенициллинотерапии и основанных на принципах доказательной медицины, очень ограничены [3, 5, 20]. Практический же опыт однозначно свидетельствует, что, во-первых, введение ББП не позволяет достичь ТК пенициллина в ЦСЖ [1], следствием чего является персистенция трепонем в нервной ткани и нейрорецидивы [9], а во-вторых, после проведения такой терапии НТТ часто остаются стойко положительными как у ВИЧ-инфицированных, так и у не ВИЧ-инфицированных больных [5, 11, 21]. В последнее время зарубежные исследователи все чаще обращают внимание на феномен серологической резистентности (СР) — serofast syphilis, serofast state [3, 5, 21]. Однако, признавая существование СР, западные венерологи затрудняются с трактовкой данного состояния. Они полагают, что редкость случаев прогрессирования бессимптомного НС в манифестный и редкость регистрации поздних

форм сифилиса являются доказательством эффективности ББП у большинства больных, в том числе у ВИЧ-инфицированных [1, 3, 10]. Замедление или отсутствие негативации серологических реакций зарубежные эксперты склонны рассматривать как индивидуальную особенность пациентов, а не неудачу терапии [11]. Более того, дискутируется даже клиническая значимость персистенции в организме бледных трепонем после «адекватного» лечения, так как их вирулентность не доказана [9, 22—24].

Несмотря на существенные недостатки терапии сифилиса ББП, он считается единственным препаратом первой линии при ранних формах заболевания [1]. При недоступности ББП европейские рекомендации разрешают использование другого пролонгированного препарата — прокаинового соли бензилпенициллина (ПБП), или прокаин пенициллина. Продолжительность поддержания ТК в крови после однократной инъекции ПБП точно не определена, однако она не превышает 24 ч, поэтому препарат необходимо вводить ежедневно в дозе 600 000 ЕД, при этом продолжительность курса лечения при раннем сифилисе должна составлять 10—14 дней [1]. На каких критериях основывается выбор длительности лечения — 10 или 14 дней, в рекомендациях не разъяснено. При использовании в вышеуказанной дозировке ПБП не обеспечивает ТК антибиотика в ЦСЖ даже при одновременном назначении пробенецида — препарата, снижающего канальцевую секрецию пенициллина, в результате чего повышается концентрация последнего в плазме и увеличивается период полувыведения [25]. Примечательно, что рекомендации CDC предусматривают применение ПБП только при врожденном сифилисе (ВС) и НС, правда, в последнем случае — в дозе 2 400 000 млн ЕД ежедневно на протяжении 10—14 дней и в комплексе с пробенецидом [3]. Показано, что при такой схеме введения все же удается достичь ТК пенициллина в ЦСЖ [26], однако в целом терапия сифилиса ПБП сопряжена с относительно частым возникновением СР, серологических и даже клинических рецидивов [27].

«Федеральные клинические рекомендации» [7] предусматривают дифференцированное лечение больных ранним сифилисом в зависимости от стадии и клинических проявлений заболевания и возможность выбора формы пенициллина — непродолжительного действия или, напротив, пролонгированной (высокой или средней дюрантности). Правильный выбор формы пенициллина очень важен, поскольку *T. pallidum* может локализоваться в местах, куда плохо проникают пролонгированные формы пенициллина (например, в центральной нервной системе или жидкости передней камеры глаза). Среди дюрантных форм пенициллина предпочтению отдается бициллин-1 (ББП) как наиболее удобному в применении [28]. Вместо прокаинового соли бензилпенициллина в РФ использу-

ется ее отечественный аналог — новокаиновая соль бензилпенициллина (НБП). НБП и водорастворимый пенициллин (бензилпенициллина натриевую соль кристаллическую, НаБП) используют при необходимости стационарного лечения больных (беременных, детей, лиц с осложненным течением сифилиса, по иным медицинским и социальным показаниям). Бициллин-5 (комбинация ББП и НБП в соотношении 4:1) применяют только для превентивного лечения и лечения первичного сифилиса [7].

По сравнению с зарубежным ББП, выпускаемым под торговыми наименованиями Экстенциллин, Ретарпен и др., у отечественного бициллина-1 более слабая сила связи молекулы пенициллина с носителем (этилендиамином), а значит, выше скорость распада препарата и поступления пенициллина в кровь. Вследствие этого после однократного введения бициллина-1 в дозе 2 400 000 млн ЕД ТК пенициллина в крови сохраняется не более 7 сут [29]. Поэтому периодичность введения бициллина-1 должна быть иной по сравнению с зарубежными аналогами — 1 раз в 5 дней, и для поддержания ТК пенициллина в крови на протяжении 14 дней при лечении первичного сифилиса требуется три инъекции препарата, а в течение 28 дней (при лечении вторичного и раннего скрытого сифилиса) — 6 инъекций [7]. Необходимо отметить, что при назначении бициллина-1 концентрация пенициллина в сыворотке лишь в 2,8 раза превышала минимальную ТК [30, 31]. Именно поэтому эффективность дюранных препаратов существенно ниже по сравнению с водорастворимым пенициллином и препаратами средней дюрантности, и их назначение больным вторичным и скрытым сифилисом с давностью заболевания более 6 мес. не рекомендуется [7]. Считается, что использование дюранных препаратов в таких случаях способствует переходу *T. pallidum* в устойчивые формы выживания и является одной из основных причин СР [32].

По данным О.К. Лосевой и соавт., СР развивалась у 15,7% больных вторичным сифилисом и у 21,6% больных скрытым ранним сифилисом, лечившихся дюранными препаратами. У некоторых пациентов возникли даже клинические и серологические рецидивы, которые составляли соответственно 7,7 и 28% всех случаев неудач лечения [33]. Когда в 2006 г. реакция связывания комплемента (РСК) с трепонемным и кардиолипновым антигенами была исключена из списка рекомендованных методов серологической диагностики сифилиса и для оценки эффективности терапии стали использовать реакцию микропреципитации (РМП) или экспресс-тест на реакины плазмы (РПР), доля больных с СР увеличилась. Так, по данным М.В. Корепановой и соавт., неудачи после лечения ББП (СР, клинические и серологические рецидивы) наблюдались у 23,6% больных вторичным и у 51,7% больных ранним скрытым сифилисом [34].

В.Р. Мишанов сообщил, что спустя 12 мес. после лечения дюранными препаратами пенициллина РМП оставалась стойко положительной у 17,4% больных первичным, 42,6% — вторичным и 71,4% — скрытым ранним сифилисом [35]. Эти пугающе высокие цифры отчасти объясняются тем, что, как показали наблюдения, проведенные в нашей клинике, РМП после лечения негативируется позднее, чем РСК [36, 37]. Поскольку вопрос о развитии СР или замедленной негативации серологических реакций (ЗН) решается спустя 12 мес. после окончания первоначального лечения, после пересмотра критериев оценки эффективности терапии венерологи столкнулись с увеличением числа случаев, трактуемых как СР и ЗН. Очевидно, что необходимо продолжить изучение динамики титров и сроков негативации РМП и ее аналогов после лечения различных форм сифилиса, применения различных методик первичного лечения, чтобы привести сроки диагностики СР и ЗН в соответствие с закономерностями негативации вышеуказанных тестов. Тем не менее, по данным В.Р. Мишанова, среди больных, получавших НаБП, случаи СР регистрировались значительно ($p < 0,001$) реже: у 2,5% лечившихся по поводу первичного, 25,2% — вторичного и 49,3% — раннего скрытого сифилиса [35]. Еще более оптимистические данные представили М.В. Корепанова и соавт.: частота случаев СР после лечения НаБП составила всего 3,3% при вторичном и 7,7% — при раннем скрытом сифилисе [34]. О статистически значимом снижении числа неудач в лечении сифилиса при использовании НаБП сообщают также О.К. Лосева и соавт. [33].

При лечении ранних форм сифилиса НБП отечественные рекомендации предусматривают введение препарата по 600 000 тыс. ЕД два раза в день на протяжении 20 дней, т. е. двукратное увеличение суточной и трех-четырёхкратное — курсовой дозировки по сравнению с рекомендованными зарубежными экспертами [7]. Это связано с меньшей эффективностью НБП по сравнению с ПБП. При изучении фармакокинетики препаратов было показано, что после введения ПБП минимальная концентрация пенициллина в сыворотке превышала минимальную ТК в 16,7 раза, а после введения НБП — только в 5,6 раза [30, 31]. Кроме того, если при терапии ПБП концентрация пенициллина в крови поддерживается на стабильном уровне на протяжении всего курса лечения, то при введении НБП были отмечены значительные динамические и индивидуальные колебания концентрации [30, 31]. Наконец, в силу необходимости двухразового введения НБП комплаентность к терапии ниже по сравнению с однократно вводимым ПБП.

Максимальной эффективностью при лечении всех форм сифилиса обладает НаБП, при назначении которой минимальная концентрация пенициллина в сыворотке превышает минимальную ТК в 18,3 раза [30, 31]. К сожалению, комплаентность к НаБП минимальная

среди всех антибиотиков пенициллинового ряда, так как терапия предполагает 6 внутримышечных инъекций по 1 000 000 ЕД в сутки на протяжении 20 дней при первичном сифилисе и 28 дней — при вторичном и скрытом раннем [7].

В «Федеральных клинических рекомендациях» схемы пенициллинотерапии расставлены в порядке приоритетности их применения для терапии сифилитической инфекции. При первичном сифилисе приоритет отдается ББП (реже используется бициллин-5), затем — НБП и, наконец, НаБП. При вторичном и раннем скрытом сифилисе порядок иной: НБП — НаБП — ББП, причем последний — только при давности заболевания до 6 мес. [7]. Лечение раннего висцерального сифилиса проводят в стационаре по схемам вторичного и скрытого раннего сифилиса, за исключением схемы, предусматривающей применение ББП. Предпочтение отдается водорастворимому пенициллину.

Лечение больных скрытым поздним, скрытым неуточненным, третичным и поздним висцеральным сифилисом

Имеются весьма ограниченные данные об эффективности различных схем пенициллинотерапии и необходимой продолжительности курсов лечения при поздних формах сифилиса. Для лечения позднего сифилиса без признаков специфического поражения НС зарубежные эксперты считают достаточным назначение трех инъекций ББП в дозе 2 400 000 ЕД ежедневно [1, 3]. Оптимальный интервал между инъекциями — 7—9 дней (например, второе введение — на 8-й и третье — на 15-й день). Если интервал в силу каких-то причин превысил 10—14 дней, лечение начинают заново [3]. Особенно важным считают соблюдение оптимального интервала между инъекциями при лечении беременных [38]. В качестве второй линии терапии в европейских рекомендациях предусмотрено применение ПБП по 600 000 ЕД в сутки на протяжении 17—21 дня [1].

«Федеральные клинические рекомендации» исключают применение ББП при поздних формах сифилиса, отдавая предпочтение НаБП (6 000 000 ЕД/сут) и НБП (1 200 000 ЕД/сут), позволяющим создать более высокую концентрацию пенициллина в крови и ликворе [7]. Необходимость создания высокой концентрации антибиотика обусловлена тем, что на поздних стадиях заболевания бледные трепонемы персистируют в тканях в виде устойчивых форм, менее чувствительных к антибиотикотерапии. Кроме того, из-за увеличения временного интервала между делениями трепонем на поздних стадиях сифилиса необходимо более длительное поддержание ТК пенициллина. Поэтому отечественные рекомендации предусматривают проведение двух курсов терапии (НаБП + НаБП или НаБП + НБП или НБП + НБП) — 28 и 14 дней соответственно с двухнедельным интервалом [7]. При позд-

нем висцеральном сифилисе, как и при других поздних формах, проводят два курса пенициллинотерапии: НаБП + НБП или НБП + НБП, но после двухнедельной подготовки антибиотиками, обладающими трепонемостатическим свойством (доксациклин, эритромицин), с целью предотвращения местной реакции обострения с быстрым распадом специфического инфильтрата. Такая подготовительная терапия пришла на смену широко распространенной в прошлом подготовке препаратами йода, которые в третичном периоде сифилиса и при висцеральных поражениях способствовали быстрому разрешению гуммозных высыпаний с массивной инфильтрацией.

Лечение больных нейросифилисом, сифилисом органов зрения и слуха

Все эксперты в области сифилидологии — как отечественные, так и зарубежные — согласны с тем, что для лечения НС предпочтительным является внутривенное введение массивных доз водорастворимого пенициллина, которое позволяет достичь ТК препарата в ЦСЖ [1, 3, 7]. При этом в европейских и американских рекомендациях при раннем и позднем НС предусматривается одинаковое лечение — внутривенное струйное введение НаБП по 3 000 000—4 000 000 ЕД 6 раз в день, т. е. в суточной дозе 18 000 000—24 000 000 ЕД, в течение 10—14 дней (180 000 000—336 000 000 ЕД на курс). Критерии выбора между минимальной и максимальной курсовой дозой не уточнены [1, 3]. В инструкциях CDC имеется также примечание, не являющееся строгой рекомендацией, что после окончания курса лечения НС НаБП могут быть дополнительно назначены три инъекции ББП по 2 400 000 ЕД ежедневно, чтобы общая продолжительность курса пенициллинотерапии была сравнима с продолжительностью лечения позднего скрытого сифилиса.

В качестве альтернативы НаБП при невозможности стационарного лечения больного НС зарубежные эксперты предлагают использовать ПБП в дозе 1 200 000—2 400 000 ЕД в сутки в сочетании с пробенецидом (по 500 мг 4 раза в день), продолжительность курса лечения 10—14 дней [1, 3], хотя показано, что концентрация пенициллина в ЦСЖ, создаваемая при использовании ПБП, всегда ниже, чем при внутривенном введении НаБП [25, 26].

«Федеральные клинические рекомендации» не предусматривают применения при НС пролонгированных препаратов пенициллина, предписывая использование исключительно водорастворимой формы препарата. При раннем НС назначают внутривенное капельное введение НаБП по 12 000 000 ЕД 2 раза в день или струйное по 4 000 000 ЕД 6 раз в день (суточная доза 24 000 000 ЕД) на протяжении 20 дней (480 000 000 ЕД на курс) [7]. Таким образом, при раннем НС курсовая доза НаБП, согласно отечественным рекомендациям, в 1,4—2,7 раза превышает рекомендуемую западными

ми инструкциями. В случаях позднего НС российские эксперты считают необходимым спустя 2 нед. после первого курса пенициллинотерапии проводить второй курс по аналогичной схеме. Во избежание реакции обострения, проявляющейся при НС появлением или усугублением неврологической и/или психотической симптоматики, специфическое лечение рекомендуют проводить на фоне назначения преднизолона в снижающейся суточной дозе 90—60—30 мг (однократно утром). К сожалению, никаких сравнительных исследований, которые позволили бы оценить эффективность отечественного и зарубежного подходов к лечению НС, не проводилось.

После лечения НС повторное исследование ЦСЖ необходимо выполнять в сроки от 6 нед. до 6 мес. и затем каждые полгода вплоть до нормализации числа клеток в ЦСЖ (если исходно имел место плеоцитоз) [3, 39]. Возвращение к норме уровня белка и негативация НТТ с ликвором происходят медленнее, чем снижение цитоза [39]. Если число клеток в ЦСЖ не уменьшается спустя 6 мес., а уровень белка — спустя 2 года, показано повторное лечение. У ВИЧ-инфицированных лиц, особенно с выраженной иммуносупрессией, состав ликвора нормализуется медленнее по сравнению с ВИЧ-негативными [39, 40].

Лечение больных сифилисом с непереносимостью пенициллинов

Пенициллины остаются основной группой препаратов, применяемых для лечения сифилиса, поскольку устойчивость к ним *T. pallidum* не доказана [10, 41, 42]. Назначение альтернативных схем терапии оправданно только при непереносимости пенициллинов, которая отмечается у 8—12% популяции [43, 44]. При этом среди лиц, сообщающих о наличии «аллергии» на пенициллины, лишь у 10—15% имеет место IgE-опосредованная гиперчувствительность с риском возникновения тяжелых немедленных реакций в виде крапивницы, отека Квинке, бронхоспазма, анафилактического шока [45]. Данные об эффективности терапии сифилиса антибиотиками резерва весьма ограничены [1], не доказана их эффективность при НС, ВС, лечении беременных [3]. Больные, получавшие лечение по альтернативным схемам, нуждаются в особенно тщательном клинико-серологическом наблюдении по окончании терапии.

Одним из наиболее эффективных резервных антибиотиков считается цефалоспорин III поколения для парентерального применения — цефтриаксон. Подобно пенициллину он обладает бактерицидным свойством за счет подавления синтеза клеточной стенки бактерий. Цефтриаксон ацетилирует мембраносвязанные транспептидазы, нарушая, таким образом, перекрестную «сшивку» пептидогликанов, необходимую для обеспечения прочности и ригидности клеточной стенки. Показано, что при внутримышечном или вну-

тривенном введении цефтриаксона в дозе 1—2 г/сут его концентрация в тканях и ЦСЖ многократно превышает ТК [46, 47]. Американские эксперты на основании ограниченного числа клинических исследований делают вывод, что цефтриаксон при внутримышечном или внутривенном введении в дозе 1—2 г/сут на протяжении 10—14 дней эффективен для лечения раннего сифилиса, в дозе 2 г/сут при той же продолжительности курса — для лечения НС [3, 48]. В европейских рекомендациях при раннем сифилисе предусмотрено применение цефтриаксона в дозе 0,5—1 г/сут в течение 10 дней, при НС — внутривенное введение в дозе 1—2 г/сут на протяжении 10—14 дней [1].

Согласно «Федеральным клиническим рекомендациям», цефтриаксон при лечении первичного сифилиса следует применять внутримышечно в дозе 1 г/сут в течение 10 дней, при лечении вторичного и раннего скрытого сифилиса — в той же дозе, но в течение 20 дней, при лечении раннего НС — по 2 г/сут в течение 20 дней. При тяжелых манифестных формах НС возможно внутривенное введение препарата и увеличение суточной дозы до 4 г. Отечественные эксперты считают возможным применение цефтриаксона и при поздних формах сифилиса, но в этом случае спустя 2 нед. после первого 20-дневного курса (по 1 г/сут) необходимо провести второй в той же дозе, но продолжительностью 10 сут [7]. В случае непереносимости пенициллина использование цефтриаксона может быть рискованным за счет перекрестной аллергии. Однако мнение об опасности перекрестной аллергии на цефтриаксон преувеличено, на практике такие случаи встречаются редко (1,6—2,5%) [44, 45, 49, 50]. Как правило, больные с непереносимостью пенициллина цефтриаксон переносят без осложнений [4].

До настоящего времени оптимальные дозировки и длительность лечения цефтриаксоном не определены, недостаточно прослежены отдаленные результаты терапии, особенно при скрытых формах сифилиса [4]. М.В. Корепанова и соавт. сообщили о 6,8% неудач (СР, клинические и серологические рецидивы) после лечения цефтриаксоном вторичного и 15,6% — раннего скрытого сифилиса [34]. Нет данных и об эффективности цефтриаксона при поздних формах заболевания, поэтому в зарубежных рекомендациях данный препарат не рассматривают в качестве альтернативы пенициллину при позднем сифилисе [1, 3]. Кроме того, не проводилось сравнительное изучение биоэквивалентности оригинального цефтриаксона и его дженериков, поэтому не представляется возможным судить об эффективности лечения сифилиса при применении последних [4, 7]. В связи с тем что применение цефтриаксона предоставляет возможность амбулаторного лечения больных, в последнее время отмечается все более широкое и необоснованное его использование для терапии сифилиса [4]. Мы считаем такую практику недопустимой, по крайней мере до тех пор, пока на

основании сравнительных клинических исследований не будут разработаны оптимальные схемы терапии.

Еще одним антибиотиком резерва, проверенным годами практики, является доксициклин — производное тетрациклина, характеризующийся лучшей биодоступностью, более удобной схемой приема (два, а не четыре раза в день) и более редкими побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, а следовательно, большей комплаентностью. Доксициклин — трепонемостатический антибиотик, ингибирующий синтез белков в микробной клетке на рибосомальном уровне. При пероральном приеме в терапевтической дозе препарат проникает в большинство тканей и жидкостей организма: накапливается в костях, создает терапевтические концентрации в тканях глаза, проходит через плаценту и обнаруживается в организме плода. В ЦСЖ доксициклин проникает плохо: уровень в ликворе составляет 10—20% от уровня в плазме, поэтому препарат не рекомендуется для лечения НС. Европейские и американские рекомендации при ранних формах сифилиса предусматривают применение доксицилина в дозе 200 мг/сут (в один или два приема) в течение 14 дней, при поздних формах — в течение 21—28 дней [1, 3, 51, 52]. Применение доксицилина или тетрациклина (по 500 мг 4 раза в день на протяжении 28 дней) американские эксперты считают единственной приемлемой схемой лечения позднего сифилиса у больных с непереносимостью пенициллинов [3].

Контролируемых клинических испытаний эффективности доксициклина при сифилисе не проводили. Согласно результатам мультицентрового ретроспективного исследования, выполненного на Тайване, доля неудач после 14-дневного курса лечения больных первичным сифилисом доксициклином составила 10%, вторичным и скрытым ранним сифилисом — 45% [53]. В связи с высоким процентом неудач при лечении доксициклином российские эксперты предлагают увеличивать продолжительность курса лечения при первичном сифилисе до 20 дней, при вторичном и раннем скрытом — до 30 дней [7]. В последние годы появились сообщения о выявлении резистентных к тетрациклинам штаммов бледной трепонемы [54], возникли обоснованные сомнения в эффективности доксициклина как противосифилитического препарата [55].

Принципиальное расхождение между отечественными и зарубежными рекомендациями по лечению сифилиса заключается в отношении к применению макролидов (азитромицина, эритромицина) в качестве антибиотиков резерва. Макролиды, как правило, оказывают бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях способны действовать и бактерицидно. Антимикробный эффект обусловлен блокированием синтеза белка на рибосомах микробной клетки. В начале 80-х годов прошлого века после внедрения

в практику азитромицина на него возлагали большие надежды в плане применения для лечения сифилиса, поскольку в отличие от эритромицина его можно принимать один, а не четыре раза в сутки. Не создавая высоких концентраций в крови, азитромицин благодаря высокой липофильности легко проходит гистогематические барьеры и проникает через мембраны клеток, а потому эффективен при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями. Препарат накапливается в тканях в концентрациях, в десятки-сотни раз превышающих сывороточные уровни, и сохраняется в них в течение 5—7 дней после последнего введения [56]. Однако азитромицин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, создавая очень низкие концентрации в ЦСЖ.

Эффективность азитромицина при лечении сифилиса, аналогичная эффективности ББП, была доказана в ходе рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в США [57], Африке [58] и Китае [59]. Результаты исследований, проведенных в России, также оценивали с большим оптимизмом, хотя у 12,9% больных ранним сифилисом спустя 12 мес. после лечения не происходило негативации НТТ [60]. Однако в 2002—2004 гг. появились сообщения о клинических рецидивах сифилиса после лечения азитромицином у 8 пациентов в Сан-Франциско [56, 61, 62]. При молекулярном типировании штаммов *T. pallidum*, выделенных от этих больных, было выявлено наличие мутации в рРНК, определившей резистентность к азитромицину [63]. Исследования показали, что 11—88% штаммов *T. pallidum* в различных географических регионах мира устойчивы к азитромицину и другим макролидам, причем распространенность резистентных штаммов увеличивается [56, 62—65]. Тем не менее зарубежные эксперты допускают применение азитромицина в качестве терапии третьей линии для лечения ранних форм сифилиса. Препарат рекомендуют использовать только при непереносимости пенициллинов, отказе больного от инъекционного лечения и низкой приверженности к терапии. Его назначают в дозе 2 г 1 раз в сутки на протяжении 14 дней [1, 3]. Азитромицин не следует применять у беременных, при поздних формах сифилиса и для лечения ВИЧ-инфицированных больных [3]. «Федеральные клинические рекомендации» в отличие от зарубежных не предусматривают применения азитромицина для лечения сифилиса.

Эритромицин, полусинтетические пенициллины (оксациллина натриевая соль или ампициллина натриевая соль) упоминаются только в отечественных рекомендациях по лечению сифилиса и применяются в настоящее время крайне редко, что объясняется прежде всего их недостаточной эффективностью в сравнении с пенициллинами. При приеме внутрь эти препараты не создают высоких концентраций в крови, почти не проникают через гематоэнцефалический и плацен-

тарный барьеры. Для поддержания терапевтической концентрации в крови данные препараты необходимо принимать каждые 6 ч, что снижает комплаентность.

Лечение больных сифилисом, инфицированных ВИЧ

Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям, диагностику сифилиса, его лечение, а также последующее наблюдение за ВИЧ-инфицированными лицами осуществляют в соответствии с теми же алгоритмами и методиками, которые приняты для ВИЧ-негативных пациентов [1, 3, 7]. Существующие серологические тесты, как правило, с достаточной степенью надежности позволяют диагностировать сифилис у больных с ВИЧ-инфекцией и оценить эффективность терапии. Хотя известны случаи ложноотрицательных и ложноположительных серологических реакций и отсроченной позитивации серологических тестов на фоне ВИЧ-инфекции, такие случаи единичны [66], поэтому в целом результаты серологического обследования практически не зависят от ВИЧ-статуса пациентов.

В литературе описаны тяжелые и атипичные проявления сифилиса, протекающего на фоне ВИЧ-инфекции, однако исследования на больших группах больных не выявили статистически значимых различий в клинической картине и реакции на антибиотикотерапию в зависимости от ВИЧ-статуса [10, 19]. Сведения относительно риска возникновения специфических поражений нервной системы и неудач в лечении ВИЧ-инфицированных больных с ранними формами сифилиса противоречивы. По одним данным, этот риск не превышает таковой у лиц без ВИЧ-инфекции [1], по другим, напротив, у ВИЧ-инфицированных он повышен, хотя и незначительно [19, 67, 68]. Плеоцитоз и повышение уровня белка в ЦСЖ часто наблюдаются на фоне ВИЧ-инфекции и при отсутствии сифилиса, поэтому клиническая и прогностическая значимость этих показателей при отсутствии объективных клинических признаков поражения нервной системы неясна. В связи с этим зарубежные эксперты при раннем сифилисе, независимо от ВИЧ-статуса пациентов, рекомендуют выполнять исследование ликвора лишь при наличии явной неврологической, офтальмологической, отологической симптоматики, т. е. в тех же случаях, что и у неинфицированных ВИЧ [67, 69]. Российские эксперты считают риск раннего сифилитического поражения нервной системы на фоне ВИЧ-инфекции высоким, в связи с чем рекомендуют проводить исследование ЦСЖ всем ВИЧ-инфицированным, больным сифилисом [7]. Данные о риске развития НС у ВИЧ-позитивных больных с поздним сифилисом крайне скудны. В связи с этим одни западные эксперты рекомендуют исследовать ЦСЖ у всех ВИЧ-позитивных больных с поздними формами сифилиса, чтобы исключить бессимптомно протекающий НС,

другие считают необходимым исследовать ликвор только у тех пациентов, у которых число CD4+ клеток в крови $\leq 350/\text{мм}^3$ и/или титр РМП/РПР в сыворотке $> 1:32$ [46]. Убедительных данных в пользу одной или другой рекомендации нет.

Зарубежные эксперты рекомендуют при лечении ВИЧ-инфицированных, больных сифилисом, придерживаться тех же схем, какие используются для неинфицированных ВИЧ. Согласно «Федеральным клиническим рекомендациям», предпочтительным является использование препаратов средней длительности и НаБП [7]. Имеется очень мало данных об эффективности терапии второй линии и антибиотиков резерва [1, 3]. Результаты небольших observational исследований свидетельствуют об эффективности цефтриаксона, вводимого внутривенно в дозе 1—2 г/сут в течение 10—14 дней, при лечении НС у ВИЧ-инфицированных больных с непереносимостью пенициллинов [27, 46, 47]. Составители зарубежных рекомендаций подчеркивают, что после лечения ВИЧ-позитивных пациентов клинико-серологический контроль должен быть особенно тщательным: его следует проводить каждые 3 мес. на протяжении первого года наблюдения, в то время как ВИЧ-негативных пациентов достаточно обследовать один раз в 6 мес. [1, 3]. Сопутствующая ВИЧ-инфекция может извращать серологический ответ на проведенную терапию [10, 19], когда по результатам тестов не представляется возможным оценить эффективность лечения. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, как правило, титры НТТ после лечения снижаются медленнее по сравнению с неинфицированными или колеблются, что не рассматривается как неудача терапии [1, 10, 19]. Результаты лечения сифилиса лучше у ВИЧ-позитивных лиц, получающих антиретровирусную терапию [39, 40, 70, 71].

Лечение беременных, больных сифилисом

Зарубежные и отечественные подходы к лечению сифилиса у беременных существенно различаются. Бензилпенициллин — единственный антибиотик с доказанной эффективностью в отношении предотвращения внутриутробного заражения плода и лечения ВС [72], однако существует неопределенность относительно выбора оптимальных схем терапии, поскольку рандомизированных контролируемых исследований, посвященных сравнению различных методик, не проводилось [5, 73]. Лечение сифилиса, начатое до 20-й недели беременности, как правило, предупреждает развитие ВС [1, 3, 74, 75], однако данные об эффективности терапии женщин, у которых сифилис был диагностирован во второй половине беременности, противоречивы [3]. При более позднем начале лечения у новорожденного могут быть отдельные проявления заболевания, как правило, хорошо поддающиеся специфической терапии, однако чаще всего выявляет-

ся только позитивность серологических реакций, которую можно расценивать двояко [74].

Зарубежные эксперты рекомендуют лечить беременных женщин в соответствии с длительностью заболевания по тем же схемам, что и небеременных. Так, при ранних формах сифилиса предлагают вводить ББП в дозе 2 400 000 ЕД однократно в качестве первой линии терапии, а в качестве второй линии — ПБП по 600 000 ЕД в течение 10—14 дней [1]. Некоторые специалисты считают целесообразным дополнительное введение ББП в дозе 2 400 000 ЕД спустя неделю после первой инъекции, хотя большая эффективность такой схемы терапии не доказана [73, 76, 77]. Схемы терапии беременных, страдающих поздними формами сифилиса, в зарубежных инструкциях не отражены, лишь в рекомендациях CDC подчеркнуто, что при лечении таких пациенток недопустим пропуск очередных инъекций ББП. Из чего, по-видимому, следует, что схема терапии аналогична таковой для небеременных женщин [3]. Данные литературы об эффективности лечения сифилиса у беременных ББП очень различаются. Согласно данным исследования, проведенного в США, рождение детей с проявлениями раннего врожденного сифилиса (РВС) было зарегистрировано у 1,8% женщин, получавших лечение ББП во время беременности, причем риск неудач был значимо выше у беременных, больных вторичным сифилисом, — 5,3% [72]. По результатам исследований на больших группах больных, проведенных в Китае и Кении, доля неудач была значительно выше — 12,5 и 14,7% соответственно [78, 79]. Неудачи в лечении сифилиса у беременных ББП, даже при назначении препарата в дозах, превышавших рекомендованные, были описаны в отечественной и зарубежной литературе [74, 80].

Отечественные рекомендации не предполагают применения дюранных препаратов пенициллина для лечения беременных. Российские эксперты считают, что специфическая терапия беременных, независимо от сроков гестации, должна проводиться НаБП или препаратами средней дюрантности по тем же схемам, что и лечение небеременных, в соответствии с установленной стадией заболевания, так как только в этом случае может быть обеспечена ТК антибиотика в амниотической жидкости, крови и тканях плода [7]. Показано, что концентрация антибиотиков, в частности водорастворимого пенициллина, в крови плода составляет только 10—50% его уровня в материнской крови, а в органах и тканях плода — 20—40% его уровня в фетальной крови [74].

Большую проблему представляет лечение сифилиса у беременных с непереносимостью пенициллина. Тетрациклин и доксициклин при беременности противопоказаны, так как образуют нерастворимые комплексы с кальцием и откладываются в костном скелете, эмали и дентине зубов. Тетрациклины, применяемые во время образования и развития зубов,

могут приводить к нарушениям их развития, варьирующим от стойкого изменения их окраски до полной задержки роста. Эритромицин и азитромицин при беременности также не следует назначать, поскольку они ненадежны в плане излечения сифилиса у матери и не проникают через плаценту, а значит, не предотвращают развитие ВС. Беременным с непереносимостью пенициллина рекомендуют назначать цефтриаксон или полусинтетические пенициллины [7], хотя данные об их эффективности скудны и противоречивы.

Расходятся отечественные и зарубежные эксперты и в вопросе о целесообразности назначения профилактического лечения беременным, в прошлом получавшим специфическую терапию. Само понятие «профилактическое лечение» в зарубежных рекомендациях отсутствует. Согласно рекомендациям CDC, если после основного курса лечения титры НТТ сохраняются на постоянном низком уровне ($PM\bar{P} \leq 1:2$, $PP\bar{P} \leq 1:4$), дополнительное лечение не требуется, оно необходимо лишь при стабильно высоких или увеличивающихся титрах, свидетельствующих о возможной реинфекции или неудаче терапии [3].

В нашей стране дополнительный профилактический курс антибиотиков проводят всем женщинам, получившим основной курс терапии в период беременности, а также лечившимся до беременности, если к моменту ее наступления у них сохраняются положительные НТТ, независимо от величины титров [7]. При этом наличие у таких женщин активной инфекции в большинстве случаев ничем не доказано, по сути, антибиотикотерапия назначается в связи с положительными серологическими реакциями. Очевидно, что позитивность тестов у некоторых пациенток может быть вполне закономерным явлением, объясняющимся лишь небольшим сроком, прошедшим с момента окончания основного курса. Профилактическое лечение проводят НаБП или НБП после 20-й недели беременности, основываясь на том, что приблизительно с этого момента возникает риск внутриутробного инфицирования плода при наличии у матери неизлеченного сифилиса. Разовые дозы и кратность введения соответствуют таковым при специфическом лечении, однако рекомендованная длительность терапии составляет всего 10 дней, что меньше даже продолжительности лечения первичного сифилиса. Только если есть сведения о неполноценности основного курса терапии, срок профилактического лечения увеличивают до 20 дней. Обоснованность назначения 10-дневного курса антибиотикотерапии вызывает сомнения: какой форме сифилиса соответствует рекомендуемое лечение? Позволит ли такой курс предупредить развитие ВС у ребенка, если предположить, что подобный риск действительно существует?

Вопрос о критериях назначения профилактической антибиотикотерапии женщинам с положительными НТТ в период беременности требует дальнейшего из-

учения. В частности, представляется перспективной разработка дополнительных лабораторных критериев оценки активности сифилитической инфекции у беременных. Показано, что в качестве дополнительного метода при определении показаний к профилактическому лечению беременных с подозрением на сифилис может быть использован иммуноферментный анализ, позволяющий выявлять IgM-, IgG₁-, IgG₃- и IgG₄-антитела к определенным антигенам возбудителя сифилиса. У лиц с активной сифилитической инфекцией и пациенток со «следовыми» положительными результатами серологических тестов были выявлены качественные различия в спектрах противотрепонемных иммуноглобулинов [81]. При активном сифилисе у беременных (клинически выраженном или скрытом) в пуле сывороточных противотрепонемных иммуноглобулинов присутствуют антитела как минимум к трем трепонемным антигенам из числа липопротеинов с молекулярной массой 15, 17, 41 и 47 кД. При положительных реакциях на сифилис, не связанных с сохранением в организме пациента *T. pallidum*, в сыворотке выявляют противотрепонемные иммуноглобулины не более чем к двум липопротеинам (17 и 47 кД) [82]. Данное направление исследований, несомненно, требует дальнейшего развития.

Лечение детей с врожденным сифилисом

Согласно зарубежным рекомендациям [83], ведение детей с подозрением на ВС должно осуществляться в соответствии с алгоритмом, представленным на рисунке. В качестве первой линии терапии предлагается внутривенное введение НаБП. При этом европейские эксперты считают достаточным вводить НаБП в течение 10—14 дней по 150 000 ЕД на 1 кг массы тела новорожденного в сутки, разделив суточную дозу на 6 введений [1]. Эксперты CDC в течение первых 7 дней жизни рекомендуют вводить НаБП по 50 000 ЕД/кг каждые 12 ч (т. е. 100 000 ЕД/кг в сутки), а затем еще 3 дня — по 50 000 ЕД/кг каждые 8 ч (150 000 ЕД/кг в сутки) [3]. Детям в возрасте старше одного месяца НаБП назначают внутривенно в дозе 200 000—300 000 ЕД на 1 кг массы тела в сутки в течение 10 дней, разделив суточную дозу на 4—6 введений [3]. Детей с клиническими проявлениями РВС, особенно с проявлениями специфического поражения нервной системы, рекомендуют лечить только водорастворимым пенициллином, вводимым внутривенно.

В качестве терапии второй линии может быть применен ПБП внутримышечно по 50 000 ЕД на 1 кг массы тела в сутки в течение 10—14 дней [1, 3]. Лишь при отсутствии патологии ЦСЖ, костной системы, нарушений гемокоагуляции может быть использован ББП в дозе 50 000 ЕД на 1 кг массы тела — от одной до трех инъекций на курс [1, 3]. Иногда однократным введением ББП завершают 10-дневный курс внутривенного введения НаБП [3]. Достоверных данных об

эффективности других антибиотиков при ВС нет. При непереносимости пенициллинов рекомендуют применять цефтриаксон внутримышечно или внутривенно в дозах, соответствующих возрасту и массе ребенка, но этот препарат следует с осторожностью использовать при желтухе новорожденных.

В отечественных рекомендациях для лечения детей, больных РВС, в качестве терапии первой линии также предлагается использовать НаБП, доза которой рассчитывается в зависимости от возраста: детям в возрасте до 6 мес. — 100 000 ЕД/кг в сутки, от 6 до 12 мес. — 75 000 ЕД/кг в сутки, старше одного года — 50 000 ЕД/кг в сутки. Препарат рекомендуют вводить внутримышечно, продолжительность курса должна составлять не менее 20 дней, а при наличии специфического поражения нервной системы — 28 дней [7]. НБП используют в той же суточной дозе, что и ПБП, — 50 000 ЕД/кг в сутки, которую делят на два введения. При этом продолжительность курса в отечественных рекомендациях больше — 20 дней вместо 10—14 дней. Российские эксперты не считают возможным применение ББП для лечения детей с РВС. При непереносимости пенициллинов применяют цефтриаксон в дозе 50 000 ЕД/кг в сутки или ампициллин по 100 000 ЕД/кг в сутки, продолжительность курса — 20 дней при скрытом РВС и 28 дней — при манифестном РВС и НС.

Зарубежные рекомендации не предлагают алгоритмов для лечения позднего врожденного сифилиса (ПВС). «Федеральные клинические рекомендации» содержат указание о применении при ПВС двух курсов НаБП или НБП по 50 000 ЕД/кг в сутки продолжительностью 28 и 14 дней соответственно [7].

Клинико-серологическое обследование детей, получивших специфическую терапию по поводу ВС, должно проводиться каждые 3 мес. Если спустя 6—12 мес. сохраняются положительные НТТ и не произошло четырехкратного снижения титра, детей следует повторно обследовать с обязательным изучением ЦСЖ и при необходимости провести дополнительный 10-дневный курс лечения НаБП. У грудных детей и детей раннего возраста НТТ после лечения негативируются медленнее, чем у получавших терапию в периоде новорожденности [3]. Если у ребенка имело место специфическое поражение нервной системы, повторные исследования ЦСЖ следует выполнять каждые 6 мес. после лечения вплоть до полной нормализации показателей ликвора.

В России профилактическое лечение проводят всем детям, родившимся без проявлений РВС от матерей, не лечившихся во время беременности, лечившихся неадекватно или после 32-й недели гестации, а также родившимся от матерей, леченных до наступления беременности, у которых сохраняются положительные НТТ. Препараты, разовые дозы и кратность введения соответствуют таковым при специфическом

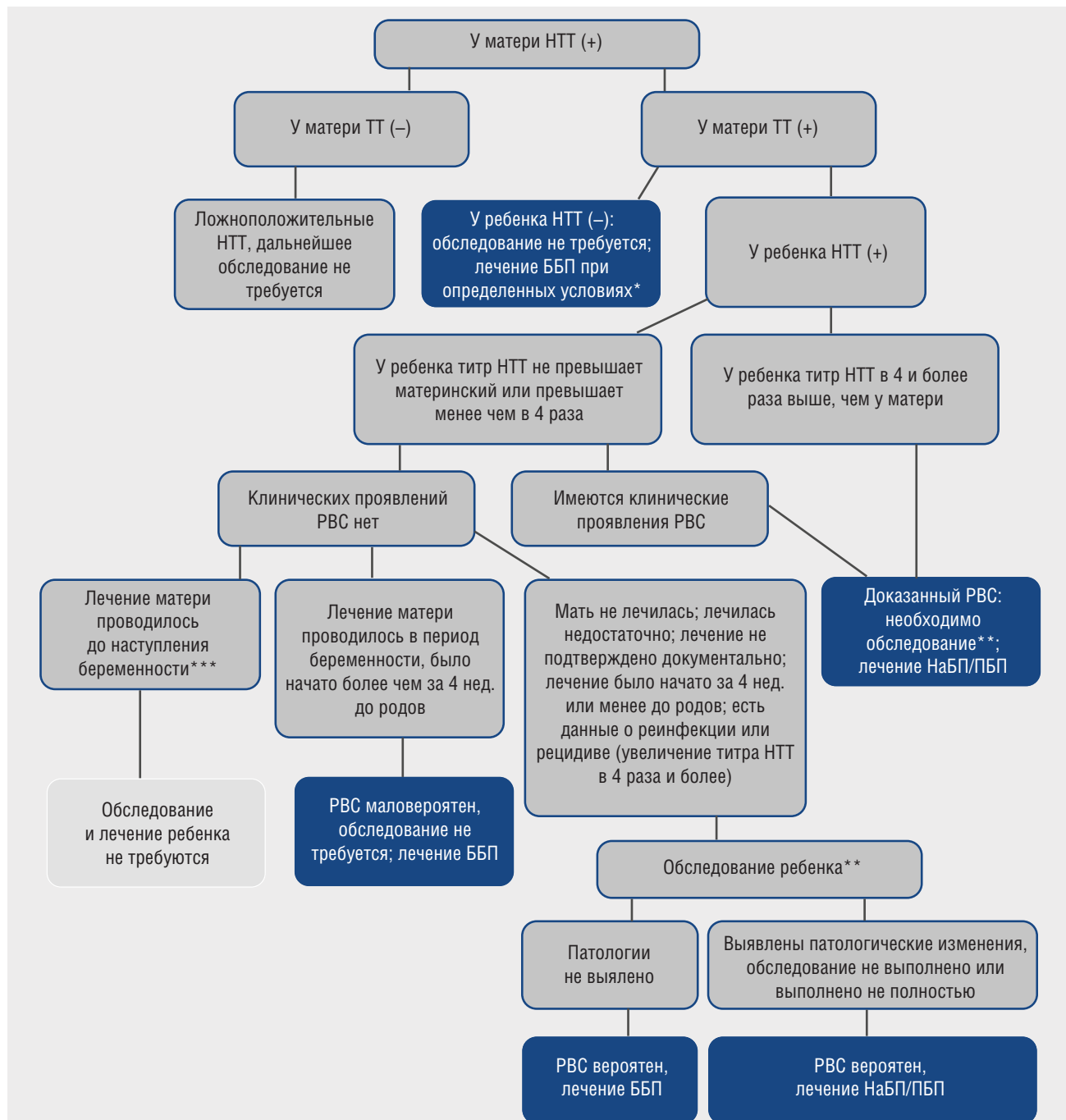


Рисунок Алгоритм ведения детей с подозрением на врожденный сифилис (по K.F. Satti и соавт. [83] с изменениями) Примечания. * Лечение ББП показано, только если мать не лечилась, лечилась недостаточно; лечение не документировано; лечение было начато за 4 нед. или менее до родов; есть данные о реинфекции или рецидиве (увеличение титра НТТ в 4 раза и более).

** Клинический анализ крови + тромбоциты; функции печени; исследование ЦСЖ; рентгенограммы длинных трубчатых костей и грудной клетки; нейровизуализационные исследования, обследование органов зрения и слуха.

*** Не нуждаются в лечении дети, рожденные женщинами с серорезистентностью со стабильно низкими титрами НТТ (РМП — 1:2 и ниже, РПР — 1:4 и ниже) в течение года после окончания лечения.

лечении ВС, продолжительность курса профилактического лечения ребенка составляет 20 дней, если он рожден не лечившейся матерью, и 10 дней — во всех остальных случаях [7].

За рубежом детям, родившимся без проявлений РВС от матерей, не лечившихся во время беременности, лечившихся неадекватно или после 32-й недели гестации, проводят лечение ББП в дозе 50 000 ЕД на 1 кг массы тела однократно [1, 3]. Дети, рожденные женщинами, адекватно леченными до наступления беременности, у которых к моменту родов сохраняются позитивные НТТ с низкими титрами, терапии, как правило, не подлежат, так как вероятность ВС у них мала [3]. Такие дети нуждаются в тщательном клиническом наблюдении и серологическом контроле каждые 2—3 мес. вплоть до полной негативации НТТ. Только если такой контроль по каким-то причинам невозможен, ребенку показано однократное введение ББП в дозе 50 000 ЕД/кг.

Если положительные результаты НТТ обусловлены пассивным проникновением материнских IgG-антител через плаценту, титры должны снизиться к 3-месячному возрасту ребенка, а к полугоду НТТ должны стать отрицательными [3]. Если к 6-месячному возрасту НТТ у ребенка негативировались, нет необходимости в дальнейшем наблюдении. Если позитивные НТТ сохраняются, ребенка все же следует лечить, так как существует вероятность того, что он инфицирован. Дети с отрицательными НТТ, рожденные серопозитивными матерями, должны быть повторно обследованы спустя 3 мес. после рождения, чтобы исключить вероятность ВС, бывшего в момент рождения в стадии инкубации [3].

Лечение детей с приобретенным сифилисом

За рубежом дети с приобретенным сифилисом лечатся ББП, как и взрослые. При ранних формах заболевания ББП применяют в дозе от 50 000 ЕД на кг массы тела до «взрослой» дозировки 2 400 000 ЕД однократно, при позднем скрытом сифилисе — трехкратно с недельным интервалом между инъекциями [3]. В России лечение приобретенного сифилиса у детей проводят также по методикам лечения взрослых в соответствии со стадией заболевания, однако ББП не применяют до двухлетнего возраста. Дозу НаБП назначают из расчета 100 000 ЕД/кг в сутки — детям в возрасте до 6 мес., 75 000 ЕД/кг в сутки — от 6 до 12 мес. жизни, 50 000 ЕД/кг в сутки — детям старше одного года жизни. Суточная доза НБП и разовая доза ББП применяют из расчета 50 000 ЕД на 1 кг массы тела.

Критерии эффективности терапии больных сифилисом и дополнительное лечение

Цель динамического наблюдения за пациентами после окончания специфической терапии сифилиса — подтверждение излечения и мониторинг возможной

реинфекции/рецидива на основании данных клинического и серологического обследований. Данные зарубежных исследователей свидетельствуют о недостаточности клинико-серологического контроля: не обследуются в динамике 65% окончивших лечение ВИЧ-позитивных и 77% ВИЧ-негативных пациентов [19, 20, 51, 84]. К сожалению, в российской практике также стали обычными случаи, когда пациенты уклоняются от прохождения клинико-серологического обследования, а диспансерная система в настоящее время не имеет возможности контролировать его регулярность. Ослабление системы диспансерного наблюдения делает невозможной объективную оценку эффективности различных методов лечения больных сифилисом и дифференциальную диагностику реинфекций и неудач терапии (СР, серологических и клинических рецидивов).

Однако даже при полноценном клинико-серологическом наблюдении за пациентом оценка результата лечения может представлять затруднения, так как общепризнанных показателей излеченности (test of cure) или неудачи терапии в настоящее время не существует. И зарубежные, и отечественные эксперты безусловной неудачей лечения считают сохранение или рецидив клинических проявлений заболевания, а также достаточно редко встречающуюся ситуацию стойкого (более 2 нед.) четырехкратного и более повышения титра НТТ в период диспансерного наблюдения. Такой рост титров рассматривают как серологический рецидив или реинфекцию в форме скрытого сифилиса, которые часто бывает достаточно трудно дифференцировать. Таких больных необходимо обследовать на ВИЧ-инфекцию, привлечь к обследованию сексуальных партнеров, выполнить исследование ЦСЖ и на основании последнего принять решение о методике дополнительного лечения.

У экспертов не сформировалось единого отношения к феномену серологической резистентности — состоянию, когда в течение 12 мес. после окончания специфической терапии ранних форм сифилиса не происходит негативации или как минимум четырехкратного снижения титров НТТ (на два разведения сыворотки). Если отечественные сифилидологи однозначно рассматривают СР как показание к исследованию ЦСЖ (так как СР бывает нередко ассоциирована с нераспознанным НС) и назначению дополнительного лечения, то западные специалисты затрудняются в определении клинической значимости такой ситуации: считать ли СР неудачей терапии или индивидуальной особенностью, наблюдающейся минимум у 15—20% пациентов [3, 10, 16]. Предлагают обращать внимание на исходный диагноз: если лечение проводилось по поводу первичного или вторичного сифилиса, исходный титр НТТ был высоким ($\geq 1:32$) и значительно не снизился, скорее всего СР указывает на неудачу лечения. В этом случае может рассматриваться

вопрос об исследовании ЦСЖ и назначении дополнительного курса антибиотикотерапии. Если же пациент получал лечение по поводу скрытого сифилиса, особенно при большой продолжительности заболевания, когда титры НТТ изначально были невысоки ($\leq 1:8$), на их четырехкратное снижение после лечения, как правило, рассчитывать не приходится. ВИЧ-негативные больные, лечившиеся по поводу скрытого сифилиса и имеющие устойчиво низкие титры НТТ ($1:1—1:4$), в дополнительном лечении обычно не нуждаются [3, 16]. Пациенты с более высокими титрами НТТ должны оставаться под серологическим контролем, но если нет уверенности в их приверженности наблюдению, лучше провести дополнительное лечение [1]. Известно, что титры НТТ медленнее снижаются после лечения у пациентов с реинфекцией, что нельзя относить к неудаче терапии [19, 21].

Как мы видим, западные подходы к назначению дополнительного лечения при СР очень неопределенны, мнения экспертов субъективны и зачастую диаметрально противоположны. Однако в практической работе невозможно руководствоваться столь расплывчатыми критериями, поэтому требование обязательного проведения дополнительного лечения, сформулированное в «Федеральных клинических рекомендациях», нам представляется совершенно оправданным. Необходимость дополнительного лечения пациентов с СР подкрепляется результатами многочисленных наблюдений, свидетельствующих о том, что такое лечение способствует негативации или значительному снижению титров НТТ не менее чем у 1/3 пациентов [21, 36, 37, 85].

Дополнительное лечение при СР в соответствии с зарубежными рекомендациями проводят ББП по 2 400 000 ЕД еженедельно на протяжении 3 нед., кроме случаев, когда по результатам исследования ЦСЖ был диагностирован НС и терапия должна соответствовать данному диагнозу [1, 3]. Однако сами зарубежные эксперты отмечают неэффективность дополнительного лечения СР ББП даже при отсутствии патологии ЦСЖ [21, 86]. Российский подход к дополнительному лечению при СР существенно отличается от западного: пролонгированные пенициллины не применяют, а рекомендуют использовать НаБП, который вводят внутривенно капельно по 12 000 000 ЕД 2 раза в сутки или внутримышечно по 1 000 000 ЕД 6 раз в сутки в обоих случаях — в течение 20 дней [7]. При этом, если с момента основного (первичного) курса лечения прошло более 2 лет, предписывается провести второй курс дополнительной терапии — как при позднем скрытом сифилисе. Доказана эффективность швейцарского роцефина (цефтриаксона) при использовании в дозе 1,0 г 1 раз в сутки [85]. Однако, поскольку данные о биоэквивалентности оригинального цефтриаксона и его дженериков отсутствуют, «Федеральные клинические рекомендации» предлагают при

СР вводить цефтриаксон по 1,0 г 2 раза в сутки. Если, несмотря на проведенное дополнительное лечение, снижения титров НТТ не произошло и при этом нет данных о наличии специфического поражения нервной системы, повторять курсы антибиотикотерапии нет необходимости даже ВИЧ-инфицированным больным [3].

Ведение лиц, бывших в контакте с больными сифилисом

Среди лиц, бывших в контакте с больными сифилисом, 46—60% оказываются инфицированными [1]. В связи с этим во всех рекомендациях по ведению больных большое внимание уделяется прослеживанию эпидемических цепочек заболевания, оповещению и тактике ведения контактных лиц. Лица без клинических и серологических проявлений сифилиса, бывшие в контакте с больными ранними формами заболевания, подлежат обязательному превентивному лечению, если с момента последнего контакта прошло менее 3 мес. (по европейским и американским стандартам) или 2 мес. (по российским критериям). Если с момента последнего контакта с потенциальным источником заражения прошло более 3 (2) мес., превентивное лечение не показано, выполняют повторное клинико-серологическое обследование спустя 1,5 и 3 мес. (по отечественным рекомендациям — 2 и 4 мес.). Таким образом, общее время наблюдения за пациентом должно соответствовать максимальной продолжительности инкубационного периода сифилиса (6 мес.). Превентивное лечение показано всем детям до 3 лет. Для детей более старшего возраста вопрос о лечении решается индивидуально с учетом формы сифилиса у взрослого, локализации высыпаний, близости контакта ребенка с больным [7].

Специальных методик превентивного лечения зарубежные эксперты не предлагают, оно проводится по схемам раннего сифилиса. Отечественные исследователи согласны с тем, что однократное введение ББП в дозе 2 400 000 ЕД является предпочтительным в качестве превентивного лечения, так как препарат обладает наибольшей комплаентностью, а неудач в лечении не описано [7]. Возможно также использование бициллина-5 (две инъекции по 1 500 000 ЕД 2 раза в неделю) и НБП (по 600 000 ЕД 2 раза в сутки в течение 7 дней). Очевидно, что последняя методика характеризуется низкой комплаентностью. При непереносимости пенициллина показано применение цефтриаксона (по 1,0 г внутримышечно 1 раз в сутки 5 дней), доксицилина (по 0,1 г per os 2 раза в сутки 10 дней), эритромицина (по 0,5 г per os 4 раза в сутки 10 дней), оксациллина или ампициллина натриевой соли (по 1 000 000 ЕД внутримышечно 4 раза в сутки 10 дней). Лечение детей проводят по методике превентивного лечения взрослых исходя из возрастных доз антибактериальных препаратов.

Заключение

Несмотря на достигнутые за последние 70 лет успехи, в области терапии больных сифилисом остается немало спорных вопросов. Требуют дальнейшего развития стандарты лечения НС, сифилиса, протекающего на фоне ВИЧ-инфекции, у беременных, у лиц с непереносимостью пенициллина. Необходима выработка единой тактики обследования и лечения пациентов с сохраняющимися после адекватной по современным представлениям антибиотикотерапии стойко положительными НТТ. Наиболее важными выводами, которые можно сделать по результатам сравнительного анализа зарубежных и отечественных рекомендаций по лечению больных сифилисом, являются следующие.

1. За рубежом единственным препаратом первой линии терапии на ранних стадиях заболевания и при позднем скрытом сифилисе является ББП. В качестве препарата второй линии всегда рассматривается ПБП, независимо от формы сифилиса. Достоинством ББП является максимальная комплаентность к нему больных и возможность проведения лечения в амбулаторных условиях. Однако существенным недостатком ББП, ярко проявившимся в период эпидемии сифилиса середины 1990-х — начала 2000-х годов, является высокая частота неудач терапии (СР, рецидивов, в том числе в форме НС), которая по самым оптимистичным оценкам составляет 15%, а при скрытых формах — значительно больше.

2. «Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом» дают врачу возможность дифференцированного подхода к пациенту, выбора формы пенициллина, оптимальной для конкретного клинического случая. У больных с давностью заболевания более 6 мес. рекомендуется использовать НаБП или НБП. Мы считаем целесообразным более широкое применение НаБП как наиболее эффективного препарата не только для терапии НС, но и при лечении беременных, детей с врожденным и приобретенным сифилисом, при злокачественном течении первичного и вторичного сифилиса. Дюрантные же пенициллины оптимальны для превентивного лечения и лечения первичного сифилиса. Они могут использоваться и в терапии вторичного свежего сифилиса, но при этом необходимо отдавать себе отчет в наличии риска неудачи лечения, в том числе возможности возникновения нейрорецидива, сифилиса органа зрения и т. д., поскольку пролонгированные препараты не создают ТК в ЦСЖ.

3. Цефтриаксон является антибиотиком резерва, поэтому недопустимо его применение для лечения сифилиса без достаточных на то оснований, которыми являются только непереносимость пенициллинов и нарушения гемостаза. Хотя неоспоримым преимуществом цефтриаксона является комплаентность

к нему больных, предложенные методики лечения носят во многом гипотетический характер, а эффективность оригинального препарата и особенно его дженериков в настоящее время не доказана рандомизированными контролируемые исследованиями. К сожалению, даже близкие фармакокинетические и фармакодинамические показатели оригинального и воспроизведенных препаратов не гарантируют клиническую эквивалентность.

4. В связи с изменившимися серологическими критериями оценки излеченности и увеличившейся частотой неудач в терапии сифилиса представляется актуальным проведение мультицентровых клинических испытаний, основанных на принципах доказательной медицины и посвященных сравнительной оценке эффективности различных методик пенициллинотерапии и антибиотиков резерва при манифестных и скрытых формах заболевания с продолжительностью более 6 мес., при лечении больных НС, беременных и детей, лиц с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. Необходимо дальнейшее изучение проблемы серологической резистентности и замедленной негитивации серологических реакций после стандартного курса специфической терапии с целью возможного пересмотра временных критериев диагностики указанных состояний и подходов к назначению дополнительного лечения.

5. Требуют обсуждения венерологическим сообществом и, возможно, корректировки некоторые разделы «Федеральных клинических рекомендаций по ведению больных сифилисом» в части лечения.

В частности, возникают сомнения в целесообразности назначения 20-дневного внутривенного курса НаБП (курсовая доза 480 000 000 ЕД) при раннем НС. При позднем НС рекомендовано соответственно 2 курса по 20 дней (суммарно 960 000 000 ЕД). В доступной литературе нам не удалось найти опубликованных результатов исследований, которые позволили бы обосновать необходимость столь массивной пенициллинотерапии. Согласно европейским и американским стандартам, необходимой и достаточной является 14-дневная продолжительность курса внутривенной пенициллинотерапии (суммарно 336 000 000 ЕД). Если исходить из необходимости поддержания ТК антибиотика на протяжении 3 нед., может обсуждаться дополнительная однократная инъекция ББП сразу после окончания 14-дневной внутривенной терапии.

Вызывает вопрос логичность назначения при позднем висцеральном сифилисе НаБП по 400 000 ЕД 8 раз в сутки в течение 28 дней (суммарно 89 600 000 ЕД), в то время как при раннем висцеральном сифилисе рекомендуют применять НаБП по 1 000 000 ЕД 6 раз в сутки те же 28 дней (суммарно 168 000 000 ЕД).

Требуют обсуждения схемы, предлагаемые для лечения больных с СР при отсутствии специфической

патологии нервной системы и внутренних органов. Если с момента основного лечения прошло менее 2 лет, рекомендуют проводить один дополнительный курс по схеме раннего скрытого сифилиса (кроме пролонгированных препаратов пенициллина), после 2 лет — 2 курса по схеме позднего сифилиса. Предлагаемые при этом методики дополнительной терапии вызывают вопросы. С одной стороны, при внутримышечном введении НаБП рекомендуют применять по 1 000 000 ЕД 6 раз в сутки 20 дней (всего 120 000 000 ЕД на курс), что на 8 дней и 48 000 000 ЕД меньше, чем требуется при раннем скрытом сифилисе. С другой стороны, внутривенно НаБП советуют вводить по 12 000 000 ЕД 2 раза в сутки те же 20 дней, т. е. курсовая доза получается больше в 4 раза и соответствует назначаемой при НС. Кроме того, как свидетельствуют наблюдения, если один дополнительный массивный курс пенициллинотерапии не способствовал негативации НТТ у больных СР, то и повторные курсы, скорее всего, также окажутся неэффективными. Поэтому лечение СР, существующей более 2 лет, двумя курсами НаБП с двухнедельным интервалом представляется недостаточно обоснованным. Может быть более целесообразно после 14-дневного (!) курса внутривенно

вводимого НаБП по 12 000 000 ЕД 2 раза в сутки завершить лечение инъекциями пролонгированных препаратов?

6. Актуальным направлением научных исследований является определение активности сифилитической инфекции у беременных и уточнение критериев назначения профилактического лечения пациенткам с сохраняющейся после лечения позитивностью НТТ. Необходимо объективно оценить риск возникновения ВС у детей, рожденных такими женщинами, а также определить эффективность предлагаемых методик профилактического лечения беременных. В этой связи требует обоснования и целесообразность проведения профилактического лечения детям, родившимся от матерей, адекватно леченных до наступления беременности, у которых к моменту родов сохраняются позитивные НТТ со стойко низкими титрами (РМП < 1:2, РПР < 1:4). Если НТТ у ребенка отрицательны либо их титры не превышают титров НТТ у матери, очевидно, необходимости в антибиотикотерапии нет. Ребенок подлежит 6-месячному клинико-серологическому наблюдению, в течение которого переданные от матери антитела должны элиминироваться, а НТТ, соответственно, негативироваться. ■

Литература

- 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.
- Lafond R.E., Lukehart S.A. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19 (1): 29—49.
- Draft for Public Comment Version: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2014. Centers for Disease Control and Prevention [Official website]. Access mode: <http://www.cdc.gov/std/treatment/update.htm>.
- Loseva O.K. Modern problems of syphilis treatment. *Effective pharmacotherapy* 2011; 10: 42—45. [Лосева О.К. Современные проблемы лечения сифилитической инфекции. Эффективная фармакотерапия 2011; (10): 42—45.]
- Clement M.E., Okeke N.L., Hicks C.B. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA* 2014; 312 (18): 1905—1917.
- 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.
- Federal guidelines for the management of patients with syphilis. Moscow, 2013. 40 p. [Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом. М., 2013. 40.]
- Idsoe O., Guthe T., Willcox R.R. Penicillin in the treatment of syphilis. The experience of three decades. *Bull WHO* 1972; 47: 1—68.
- Dunlop E.M. Survival of treponemes after treatment, comments, clinical conclusions and recommendations. *Genitourin Med* 1985; 61 (5): 293—301.
- Rofls 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ghanem K.G., Workowski K.A. Management of adult syphilis. *Clin Infect Dis*, 2011; 53 Suppl 3: S110—S128.
- Dionne-Odom J., Karita E., Kilembe W. et al. Syphilis treatment response among HIV-discordant couples in Zambia and Rwanda. *Clin Infect Dis* 2013; 56 (12): 1829—1837.
- Seña A.C., Wolff M., Martin D.H. 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.
- Myint M., Bashiri H., Harrington R.D., Marra C.M. Relapse of secondary syphilis after benzathine penicillin G: molecular analysis. *Sex Transm Dis* 2004; 31 (3): 196—199.
- 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.
- Ghanem K.G., Erbeding E.J., Wiener Z.S., Rompalo A.M. 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.
- 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.
- Seña A.C., 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.

22. Dunlop E.M. Persistence of treponemes after treatment. *Br Med J* 1972; 2 (5813): 577—580.
23. Yogeswari L., Chacko C.W. Persistence of *T. pallidum* and its significance in penicillin-treated seropositive late syphilis. *Br J Vener Dis* 1971; 47 (5): 339—347.
24. Woznicová V., Heroldová M. Detection of *Treponema pallidum* DNA in the serum of an adequately treated patient with latent syphilis. *Acta Derm Venereol* 2007; 87 (4): 379—380.
25. 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.
26. Crowe G., Theodore C., Forster G.E., Goh B.T. Acceptability and compliance with daily injections of procaine penicillin in the treatment of syphilis — treponemal infection. *Sex Transm Dis* 1997; 24 (3): 127—130.
27. 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.
28. Dmitriev G.A., Borisenko K.K., Bednova V.N. Pharmacokinetic grounds of bicillin-1 usage for treatment of patients with early syphilis. *ZPPP* 1997; 2: 16—17. [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.]
29. Akovbjan V.A., Fyodorova L.D. About benzathine benzylpenicillin. *ZPPP* 1996; 3: 33—38. [Аковбян В.А., Фёдорова Л.Д. Размышления о бензатин бензилпенициллине. *ЗППП* 1996; (3): 33—38.]
30. Чеботарев В.В., Батурин В.А. Сифилис: современный алгоритм лечения больных и диспансеризации, основанный на фармакокинетике пенициллинов. Ставрополь, Изд-во Ставроп. гос. мед. акад. 2010; 178.
31. Чеботарева Н.В. Современная антибиотикотерапия сифилиса пенициллинами на основании фармакокинетических исследований: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М, 2007; 38.
32. Chebotarev V.V., Chebotareva N.V. Impact of the syphilitic epidemic in Russia and its solutions. *Modern Probl Dermatovenerol Immunol Med Cosmetol* 2010; 5: 5—9. [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.]
33. Loseva O.K., Kitaeva N.V., Toskin I.A. Results of clinical and serological follow-up after the treatment of early syphilis in patients with different duration of the disease. *Vestn Dermatol Venerol*, 2001; 4: 46—50. [Лосева О.К., Китаева Н.В., Тоскин И.А. Результаты клинико-серологического наблюдения после лечения больных ранними формами сифилиса с разной длительностью заболевания. *Вестн дерматол венерол* 2001; (4): 46—50.]
34. Korepanova M.V., Korobeinikova E.A., Kryukova O.I. Clinical efficacy of ceftriaxone in the treatment of early syphilis. *Klin Dermatol Venerol* 2011; 1: 55—58. [Корепанова М.В., Коробейникова Э.А., Крюкова О.И. Клиническая эффективность цефтриаксона в терапии ранних форм сифилиса. *Клин дерматол венерол* 2011; (1): 55—58.]
35. Mishanov V.P. Follow-up of patients with early forms of syphilis treated with benzylpenicillin sodium salt and benzapin benzylpenicillin in Nizhegorodskii district. *Modern Probl Dermatovenerol Immunol Med Cosmetol* 2012; 1: 17—22. [Мишанов В.П. 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.]
36. Krasnoselskikh T.V., Sokolovskiy E.V., Radovitskaya G.V. et al. The current status of the problem of serofast state after syphilis treatment (based on the records of the STI clinics of St. Petersburg). *Zhurn Dermatovenerol Cosmetol* 2000; 2: 41—50. [Красносельских Т.В., Соколовский Е.В., Радовицкая Г.В. и др. Современное состояние проблемы серологической резистентности после лечения сифилиса (по материалам кожно-венерологических диспансеров г. Санкт-Петербурга). *Журн дерматовенерол косметол* 2000; (2): 41—50.]
37. Красносельских Т.В. Определение спектра и соотношения антитрепонемных антител в диагностике приобретенного сифилиса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 1998; 21.
38. 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.
39. Marra C.M., Maxwell C.L., Tantaló L. et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clin Infect Dis* 2004; 38 (7): 1001—1006.
40. 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.
41. Douglas J.M. Jr. Penicillin treatment of syphilis: clearing away the shadow on the land. *JAMA* 2009; 301 (7): 769—771.
42. Stamm L.V. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54 (2): 583—589.
43. Macy E., Poon K-Y T. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med* 2009; 122 (8): 778.e1—778.e7.
44. Albin S., Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35 (6): 489—494.
45. Ahmed K.A., Fox S.J., Frigas E., Park M.A. Clinical outcome in the use of cephalosporins in pediatric patients with a history of penicillin allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158 (4): 405—410.
46. Marra C.M., Boutin P., McArthur J.C. et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (3): 540—544.
47. 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.
48. Hook E.W., 3rd, Roddy R.E., Handsfield H.H. Ceftriaxone therapy for incubating and early syphilis. *J Infect Dis* 1988; 158 (4): 881—884.
49. Park M.A., Koch C.A., Klemawesch P. et al. Increased adverse drug reactions to cephalosporins in penicillin allergy patients with positive penicillin skin test. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153 (3): 268—273.
50. 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.
51. Ghanem K.G., Erbeling E.J., Cheng W.W., Rompalo A.M. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (6): e45—e49.
52. Wong T., Singh A.E., De P. Primary syphilis: serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *Am J Med* 2008; 121 (10): 903—908.
53. 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.
54. Kubanova A.A., Kubanov A.A., Frigo N.V. et al. First experience of molecular typing and determining the antibiotic resistance of syphilis pathogen *Treponema pallidum* in the Russian Federation. *Vestn Dermatol Venerol* 2013; (3): 34—46. [Кубанова А.А., Кубанов А.А., Фриго Н.В. и др. Первый опыт молекулярного типирования и определения антибиотикорезистентности штаммов возбудителя сифилиса *Treponema pallidum* в Российской Федерации. *Вестн дерматол венерол* 2013; (3): 34—46.]
55. Loseva O.K., Skopintseva D.A., Nikolenko Yu.A. et al. Doxycyclin efficiency in patients with early syphilis. *Vestn Dermatol Venerol* 2004; 6: 57. [Лосева О.К., Скопинцева Д.А., Николенко Ю.А. и др. Об эффективности доксициклина при лечении больных ранними формами сифилиса. *Вестн дерматол венерол* 2004; (6): 57.]
56. Katz K.A., Klausner J.D. Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21 (1): 83—91.
57. 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.
58. Riedner G.M., Rusizoka J., Todd J. et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005; 353 (12): 1236—1244.

59. 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.
60. Mashkilleysen A.L., Kutin S.A., Gomberg M.A. et al. Four years experience of treatment of patients with early syphilis with sumamed. *ZPPP* 1996; 3: 39. [Машкиллейсон А.Л., Кутин С.А., Гомберг М.А. и др. Результаты четырехлетнего опыта применения сумамеда при раннем сифилисе. *ЗППП* 1996; (3): 39.]
61. 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.
62. Mitchell S.J., Engelman J., Kent C.K. et al. Azithromycin resistant syphilis infection: San Francisco, California, 2000—2004. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (3): 337—345.
63. Lukehart S.A., Gordones C., Molini B.J. et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 2004; 351 (2): 154—158.
64. Zhou P., Li K., Lu H. et al. Azithromycin treatment failure among primary and secondary syphilis patients in Shanghai. *Sex Transm Dis* 2010; 37 (11): 726—729.
65. Chen X.S., Yin Y.P., Wei W.H. et al. High prevalence of azithromycin resistance to *Treponema pallidum* in geographically different areas in China. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19 (10): 975—979.
66. Kingston A.A., Vujevich J., Shapiro M. et al. Seronegative secondary syphilis in 2 patients coinfecting with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 2005; 141 (4): 431—433.
67. Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men — four cities, United States, January 2002—June 2004. *MMWR* 2007; 56 (25): 625—628.
68. Marra C.M., Maxwell C.L., Smith S.L. et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004; 189 (3): 369—376.
69. Stoner B.P. Current controversies in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 3: S130—146.
70. Ghanem K.G., Moore R.D., Rompalo A.M. et al. Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (2): 258—265.
71. Marra C.M., Maxwell C.L., Tantalio L.C. et al. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (7): 893—899.
72. 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.
73. Walker G.J. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3: CD001143.
74. Borisenko K.K., Loseva O.K., Dolya O.V. On the treatment of syphilis in pregnancy. *ZPPP* 1997; 5: 58—60. [Борисенко К.К., Лосева О.К., Долья О.В. К вопросу о лечении сифилиса у беременных. *ЗППП* 1997; (5): 58—60.]
75. Boot J.M., Oranje A.P., de Groot R. Congenital syphilis. *Int J STD AIDS* 1992; 3 (3): 161—167.
76. Wendel G.D., Sheffield J.S., Hollier L.M. et al. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. *Clin Infect Dis* 2002; 35 (Suppl 2): S200—S209.
77. Donders G.G., Desmyter J., Hoofst P., Dewet G.H. Apparent failure of one injection of benzathine penicillin G for syphilis during pregnancy in human immunodeficiency virus-seronegative African women. *Sex Transm Dis* 1997; 24 (2): 94—101.
78. 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.
79. Temmerman M., Gichangi P., Fonck K. et al. Effect of a syphilis control programme on pregnancy outcome in Nairobi, Kenya. *Sex Transm Inf* 2000; 76 (2): 117—121.
80. Conover C.S., Rend C.A., Miller G.B. Jr, Schmid G.P. Congenital syphilis after treatment of maternal syphilis with a penicillin regimen exceeding CDC guidelines. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998; 6 (3): 134—137.
81. Иванов А.М. Оптимизация серологической диагностики сифилиса: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2006.
82. Ходосевич Е.В. Клинико-лабораторные особенности сифилиса у беременных в современных условиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2004; 22.
83. Satti K.F., Ali S.A., Weitkamp J.-H. Congenital Infections, Part 2: Parvovirus, Listeria, Tuberculosis, Syphilis, and Varicella. *NeoReviews* 2010; 11 (12): e681—e695.
84. Chauhan M., Serisha B., Sankar K.N. et al. Audit of the use of benzathine penicillin, post-treatment syphilis serology and partner notification of patients with early infectious syphilis. *Int J STD AIDS* 2006; 17 (3): 200—202.
85. Katunin G.L., Rubcov A.B. Analysis of the long-term outcome of treatment of syphilitic patients with positive non-treponemal serology tests with the use of ceftriaxone. *Vestn Dermatol Venerol* 2014; 1: 45—52. [Катунин Г.Л., Рубцов А.Б. Анализ отдаленных результатов лечения больных сифилисом с сохраняющимися показателями нетрепонемных серологических тестов препаратом цефтриаксон. *Вестн дерматол венерол* 2014; (1): 45—52.]
86. 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]

об авторах: ▶

Т.В. Красносельских — д.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

Е.В. Соколовский — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье