

*Медицинская панорама. 2010. - № 1 (109). – С. 16-20.*

**Панкратов В.Г., Панкратов О.В., Ерыгина Е.С., Климова Л.В., Каменко И.И.**

Белорусский государственный медицинский университет, Белорусская медицинская академия последипломного образования, ЛУ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» (г.Минск).

## **ЛЕЧЕНИЕ СКРЫТОГО СИФИЛИСА – ДЕЙСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ПРОБЛЕМЫ.**

Вопросы диагностики и лечения скрытого сифилиса являются актуальной проблемой практического здравоохранения, что объясняется, в первую очередь, высокой частотой встречаемости данной клинической формы в общей структуре заболеваемости сифилисом, а также трудностями верификации диагноза и лечения больных, частым развитием серорезистентности, потенциальной эпидемической опасностью, риском возникновения висцерального и нейросифилиса [14, 18, 21, 23, 24]. У больных скрытым сифилисом отсутствуют высыпания на коже и слизистых оболочках, не выявляются специфические поражения внутренних органов, отсутствуют патологические изменения в спинномозговой жидкости, а диагноз устанавливается лишь на основании положительных скрининговых (нетрепонемных) и специфических (трепонемных) серологических реакций [1, 2, 12, 15, 24]. По МКБ десятого пересмотра различают врожденный скрытый сифилис и приобретенный скрытый сифилис, а последний делится на ранний, поздний и неуточненный скрытый сифилис. При этом, диагноз раннего скрытого сифилиса (РСС) устанавливается пациентам с давностью заболевания до 2 лет, позднего скрытого (ПСС) – свыше 2 лет, неуточненного скрытого сифилиса (НСС) – при отсутствии достоверных данных о сроках заражения и давности сифилитического процесса [33].

По данным различных авторов, удельный вес скрытого сифилиса в общей структуре заболеваемости этой ИППП колеблется от 23 % до 37 % [1, 2, 4, 18, 24, 27, 34]. Этот показатель в значительной степени зависит от эпидемического фона – на волне подъема заболеваемости сифилисом скрытый сифилис диагностируется в 18 - 25 %, а в годы спада заболеваемости удельный вес скрытых форм сифилиса существенно повышается – до 50-60 % и более [14, 21].

Динамика взаимоотношений между скрытыми формами сифилиса и общей заболеваемостью сифилисом отражена на рисунке 1. Этот рост скрытых форм сифилиса на фоне снижения общей заболеваемости данной инфекцией идет, главным образом, за счёт раннего скрытого сифилиса, на долю которого приходится в разные годы от 71,5 % до 88,6

%. На рост удельного веса раннего скрытого сифилиса в период угасания эпидемического процесса указывают также российские и украинские дерматовенерологии [14, 32]. Рост скрытых форм сифилиса в общей структуре заболеваемости этой инфекцией является признаком эпидемиологического неблагополучия. Именно больные скрытыми формами сифилиса являются основными «поставщиками» висцерального сифилиса, позднего нейросифилиса и серорезистентного сифилиса.

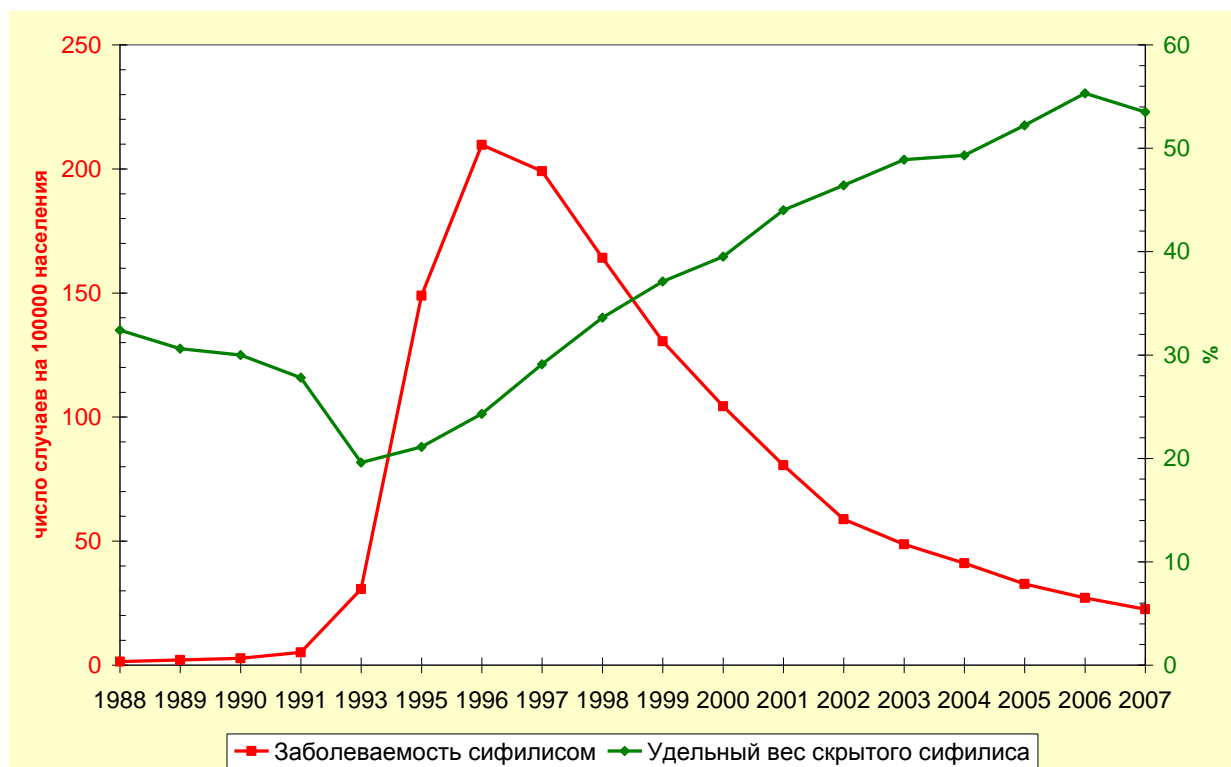


Рисунок 1. Соотношение общей заболеваемости сифилисом и удельного веса скрытого сифилиса в Республике Беларусь в 1988-2007 гг.

По данным различных авторов, более 90 % больных скрытыми формами сифилиса выявляются активно [1, 2, 15, 27], при этом лишь 8,5 % больных скрытым сифилисом обращались в медицинские учреждения сами, узнав о заболеваемости партнера [18]. По нашим наблюдениям, большинство пациентов с ранним скрытым сифилисом (73,8%) было выявлено при прохождении осмотров у гинеколога или уролога и в соматическом стационаре, 18,8% были привлечены к обследованию как половые контакты больных сифилисом, и только 7,4% лиц обратились сами.

Как эпидемиологам, так и клиницистам-лечбникам важно уточнить клиническую форму скрытого сифилиса. Одно дело - РСС (заразная, эпидемиологически опасная форма инфекции, в лечении которой достигнуты определенные успехи), другое дело – ПСС

(эпидемиологически не опасный, слабо реагирующий на существующие методы лечения, с высоким риском развития висцерального или позднего нейросифилиса). Диагноз «скрытый сифилис неуточненный» является неокончательным, обычно в течение 1-2 месяцев лечения и наблюдения за больным лечащий врач получает достаточно информации для уточнения стадии скрытого сифилиса и основания для его дальнейшего рационального лечения. Анализ литературы по скрытому сифилису коллег из стран СНГ, а также изучение первичных материалов кожно-венерологических диспансеров Республики показывает, что нередко имеет место гипердиагностика РСС и недовыявление ПСС. Можно согласиться с мнением российских дерматовенерологов, что недоучёт случаев позднего скрытого сифилиса ведёт к росту серорезистентности после неадекватно проведенного лечения [13]. Большинство публикаций свидетельствует, что в группе больных скрытым сифилисом преобладает РСС – от 57 % до 95,7 % , ПСС регистрируется реже – у 9,8 % - 13,6 %, а НСС – у 6,4 % - 13,1 % [1, 2, 21, 27].

Диагностика и лечение сифилиса в Республике Беларусь проводится согласно утвержденным Министерством здравоохранения клиническим протоколам. С 1 декабря 2009 г серологические лаборатории страны перестали ставить комплекс КСР, отказавшись полностью от реакции Вассермана с 2 антигенами, из скрининговых тестов ставится только микрореакция преципитации (или RPR), а в качестве подтверждающих диагноз трепонемных тестов ведётся постановка РПГА, ИФА, РИФ-абс. Повсеместно перестали ставить РИФ-200 и РИТ. Серологическая оценка эффективности лечения будет проводиться по динамике титров антител в МР, в меньшей степени - РПГА, РИФ-абс. Однако нельзя забывать, что у 60-75 % больных сифилисом, которые начали лечение при «возрасте» сифилитической инфекции более 6 месяцев и особенно более 1 года, все названные трепонемные тесты могут сохраняться без выраженной динамики в течение многих лет, даже десятилетий после завершения этиотропного лечения по действующим схемам.

Пенициллин, применяемый для лечения всех форм сифилиса с 1943 года, остаётся препаратом выбора и сегодня. В настоящее время для лечения сифилиса используются водорастворимый бензилпенициллин натриевая соль, препараты пенициллина средней дюрантности (прокаин-пенициллин или новокаиновая соль пенициллина) и препараты пенициллина большой дюрантности – бензатин бензил пенициллин (бициллин-1, экстенциллин, ретарпен., бипенициллин), бициллин-3, бициллин-5. При непереносимости пенициллина апробированы тетрациклин, доксициклин, эритромицин, кларитромицин, цефтриаксон, азитромицин, однако они не обеспечивали негативацию КСР в течение года не менее чем у 20 % больных ранним скрытым сифилисом [6, 29, 30].

Критериями оценки клинической эффективности различных методик лечения больных РСС являются сроки негативации нетрепонемных тестов (КСР или МРП или RPR), частота развития серорезистентности, клинических или серологических рецидивов, регистрация случаев нейросифилиса, висцерального сифилиса, а также регистрация случаев реинфекции после проведенного лечения.

Е.В Соколовский (1995) показал, что наибольший процент серорезистентности и дальнейшего прогрессирования сифилитической инфекции, несмотря на проведенное лечение, наблюдалось у больных РСС с длительностью инфекции от 6 до 12 месяцев [25].

Н.В.Кунгуров и соавт. (2004) обсудили тактику ведения больных ранними формами сифилиса, включая больных РСС [8]. Они констатировали, что после лечения бензатин бензилпенициллином (экстенциллином) КСР негативировались в сроки до 9 месяцев у 55 % больных РСС, а у 45 % имело место снижение позитивности нетрепонемных тестов. У 75 % больных РСС, получавших лечение бициллином-3 или бициллином-5 (в объеме 10 инъекций, с периодичностью введения 1 раз в 3 дня), негативация КСР в течение 12 месяцев наблюдения после лечения не произошла. Авторы делают вывод, что у больных РСС с длительностью заболевания до 6 месяцев целесообразнее проводить лечение бензатин бензилпенициллином (по схеме 4,8 млн ЕД, через неделю – 4,8 млн ЕД, через неделю 2,4 млн ЕД), что повышает эффективности лечения и снижает процент неудач [8].

В статье других российских дерматовенерологов [16] дается информация, что у пациентов с РСС более эффективным было лечение водорастворимым пенициллином, причем бензилпенициллин натриевая соль и экстенциллин оказались соответственно в 1,6 и 1,3 раза эффективнее бициллинов-3 и-5, а частота серорезистентности при амбулаторном лечении дюрантными формами пенициллина была в 2-3 раза выше, чем при стационарном лечении растворимым пенициллином.

Приведены данные ближайших и отдаленных результатах лечения 150 больных ранними формами сифилиса, в том числе 37 больных РСС, прокаин-пенициллином (при РСС по 1,2 млн ЕД ежедневно в течение 20 дней). У 20 % больных РСС КСР негативировались в сроки от 5 до 19 месяцев, у 70 % больных отмечалось снижение позитивности КСР более чем в 4 раза (в течение 14-30 месяцев), серорезистентность зарегистрирована у 10 % больных [11].

Украинские авторы отметили, что у 25,4 % больных РСС после лечения препаратами бензатин бензилпенициллина КСР оставались положительными даже в конце третьего года наблюдения, т.е. имела место истинная серорезистентность [9].

По другим наблюдениям, через 1 год после лечения препаратами бензатин бензилпенициллина негативация КСР наступила только у 45,6 % больных, а серорезистентность сформировалась у 10 % больных [14]. Даже при лечении увеличенными дозами экстенциллина (или ретарпена) у больных РСС отмечалась медленная негативация КСР, а РИФ и РИТ оставались положительными у 50 % больных через 36 месяцев после лечения [10, 12].

Проанализировав различные методы лечения больных РСС Б.Г.Яровинский и соавт. (2001) констатировали, что у 9-15 % больных РСС после лечения формируется персистенция возбудителя в организме, практически при любой выбранной методике лечения. [31].

Э.А.Коробейникова и соавт. (2003) изучая отдалённые результаты лечения больных разными формам сифилиса бензатин-бензилпенициллином, новокаиновой солью пенициллина и водорастворимым пенициллином показали, что у больных первичным, вторичным и ранним скрытым сифилисом лучшие результаты даёт лечение водорастворимым пенициллином, на втором месте – использование новокаиновой соли пенициллина, а худшие результаты были получены при лечении больных препаратами бензатин-бензилпенициллина [7]. Среди 31 больного РСС, получавших экстенциллин, был 2 серологических рецидива (6,45 %), у 14-и больных сформировалась серорезистентность (45,2 %) , у 7 – ранний нейросифилис (22,6 %). При лечении новокаиновой солью пенициллина (19 больных РСС) клинические и серологические рецидивы не были зарегистрированы, серорезистентность – у 21 % больных, ранний нейросифилис - 10,5 %. Среди 13 пациентов с РСС, получавших лечение водорастворимым пенициллином, клинических или серологических рецидивов не было, серорезистентность регистрировалась у 7,7 %, нейросифилис – у 7,7% больных [7].

Сравнение клинической эффективности прокаин-пенициллина и бензатин бензилпенициллина при раннем скрытом сифилисе выявило лучшие результаты при использовании прокаин-пенициллина; так, серорезистентность в этой группе больных зарегистрирована у 4 % больных, а в группе лечившихся бензатин бензилпенициллином – у 17% [3].

Опыт использования азитромицина показал, что у 22-50 % больных РСС развивалась серорезистентность [6, 16]. Лечение цефтриаксоном 33 больных РСС позволило добиться негативации КСР у 25 % больных в течение 18-24 месяцев, у 59,4 % было достигнуто снижение позитивности КСР, серорезистентность развилась у 12,5 %, у 1 больного произошел клинический рецидив ( в контрольной группе – 33 больных , получавших лечение водорастворимым пенициллином по 1 млн ЕД 4 раза в сутки в течение 20 дней, негативация

КСР прошла в эти же сроки у 39,4 %, а серорезистентность развилась у 2,2 %, серологических и клинических рецидивов не зарегистрировано) [29].

Ю.Н.Перламутров и соавт. (2007) проанализировали отдаленные результаты лечения раннего скрытого сифилиса у 160 больных. Больные были распределены на 4 группы. Первая группа (20 пациентов) получали стационарное лечение бензилпенициллином (натриевая соль), вторая группа (40 больных) получали амбулаторно прокаиин-пенициллин, третья группа (70 человек) – амбулаторно экстенциллин, четвертая группа – цефтриаксон (лечение проводилось по схемам 1999 г.). Спустя 1 год негативация RPR имела место соответственно у 50 %, 48 %, 30 % и 50 %, а снижение позитивности RPR более чем в 4 раза наблюдалось у 15 %, 13,5 %, 10 %, 13,3 % соответственно. Серорезистентность сформировалась у 35 % больных первой группы, 24,4 % - во второй группе, 54,3 % - в третьей группе и у 23,3 % - в четвертой группе [23]. Авторы делают вывод, что наиболее высокая эффективность лечения была достигнута в группе больных РСС, получавших цефтриаксон, а наименьшая эффективность – при использовании экстенциллина.

О.К.Лосева и Н.В.Китаева (2003) рекомендуют при выборе методик лечения больных РСС руководствоваться следующим правилом: чем больше длительность инфекции от момента заражения до начала лечения, тем более обосновано использование водорастворимого пенициллина при стационарном лечении или прокаин-пенициллина (или новокаиновой соли пенициллина) – при амбулаторном лечении. Они считают нецелесообразным использовать в лечении РСС с давностью инфекции более 6 месяцев бициллины или препараты бензатин бензилпенициллина. В основу этих предложений было положено изучение концентрации пенициллина в плазме крови после введения терапевтических доз названных антибиотиков. После введения 1,2 млн ЕД прокаин-пенициллина концентрация пенициллина в плазме крови была на порядок выше, чем при введении бициллина-5 или экстенциллина, а при использовании 1 млн ЕД бензил-пенициллина натриевой соли концентрация пенициллина была ещё выше, при этом пик достигал 13 мкг/мл со снижением через 6 часов до 0,36 мкг/мл. Известно, что минимальный трепонемоцидный уровень пенициллина равен 0,018 мкг/мл, а принятый терапевтический уровень – более 0,06-0,08 мкг/мл. Для сравнения, пик концентрации пенициллина после внутримышечного введения 2,4 млн ЕД экстенциллина был 0,1-0,2 мкг/мл, а к 7-му дню концентрация снижалась до 0,05-0,06 мкг/мл. [12 ].

Включение в комплексную терапию больных РСС иммунокорректирующих препаратов (рибомунил, неовир, иммунофан, полиоксидоний, тактивин, тималин и др.) сокращало сроки негативации КСР в среднем на 20 % [5, 17, 19, 20].

Одной из наименее разработанных проблем сифилидологии является лечение больных поздним скрытым сифилисом. В этом плане представляет интерес методика Харьковского института дерматологии и венерологии АМН Украины. Суть метода состоит в одновременном применении пенициллина G натриевой соли, доксициклина моногидрата, телорона (индуктора цитокинов) на фоне инфракрасного лазерного облучения крови [14, 15]. Положительный терапевтический результат был достигнут у  $85,7 \pm 5,9$  % пациентов, при этом негитивация КСР в течение 15 месяцев отмечена в 85,7 % случаев, а в контрольной группе пациентов, получавших лечение по обычной схеме – только у 26,7 % пациентов.

### ***Материалы и методы.***

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 659 больных ранним скрытым сифилисом, которые получали лечение по методикам инструкции 2002 года. Среди них было 265 мужчин и 394 женщины в возрасте от 16 до 63 лет, при этом 54,8 % пациентов были в возрасте 26 лет и старше, а в возрасте 16-19 лет – 9,9 %. В социальном плане 39,3 % больных оказались не работающими, учащимися или студентами – 6,5 % , а 357 (54,2 %) пациентов имели оплачиваемую работу, высшее или среднее специальное образование имели 47,3 % . В браке состояло 41,2 % пациентов, 11,3 % - были в разводе, 2,1 % - вдовцы или вдовы, а остальные 45,4 % были холостяки или незамужние.

Больные РСС получали лечение согласно Инструкции 2002 года по следующим методикам.

1) Лечение ретарпеном получили 146 больных, из них 111 болели скрытым сифилисом менее 6 месяцев, а 35 – более 6 месяцев или не могли назвать срока заражения и скрывали свой источник заражения. Первая инъекция ретарпена назначалась в дозе 4,8 млн ЕД, а затем с недельным интервалом больные получили еще по 3 инъекции препарата в дозе 2,4 млн ЕД.

2) Новокаиновую соль пенициллина в дозе по 600 000 ЕД 2 раза в сутки внутримышечно в течение 28 дней получили 57 больных РСС.

3) Натриевую соль бензилпенициллина в дозе 1 млн ЕД каждые 6 часов в течение 28 дней получил 41 больной РСС.

4) Натриевую соль бензилпенициллина в дозе 1 млн ЕД каждые 4 часа в течение 28 дней получили 89 больных РСС.

5) Бициллин-5 по 1,5 млн ЕД внутримышечно 2 раза в неделю в течение 6 недель получили 173 больных РСС.

6) Бициллин-5 по 1,5 млн ЕД внутримышечно 3 раза в неделю в течение 6 недель получил 51 больной РСС.

7) Перманентный стационарно-амбулаторный метод был применен для лечения 102 больных РСС, в том числе:

- I вариант: 40 больных получали в течение 14 дней стационарное лечение бензилпенициллином (натриевая соль) по 1 млн ЕД 6 раз в сутки, а затем амбулаторно в течение 5 недель назначался бициллин-5 по 1,5 млн ЕД 2 раза в неделю ;

- II вариант: 62 больных РСС получали в течение 14 дней стационарное лечение бензилпенициллином (натриевая соль) по 1 млн ЕД 4 раза в сутки, а затем амбулаторно в течение 4 недель назначался бициллин-5 по 1,5 млн ЕД 3 раза в неделю.

Большинство больных РСС (91.6 %) получали дополнительно витаминотерапию и/или иммуномодулирующую терапию (антиоксидантный комплекс витаминов, тималин или тактивин, или полиоксидоний, или пирогенал и др.).

Все больные перенесли назначенное лечение удовлетворительно, тяжёлых аллергических реакций или осложнений не зарегистрировано.

#### ***Результаты и их обсуждение.***

Оценка эффективности лечения проводилась путём анализа сроков негативации КСР (реакции связывания комплемента с кардиолипидным и трепонемным антигенами, микрореакция преципитации), РИФ и РИТ; частоты регистрации клинических или серологических рецидивов после лечения, случаев реинфекции. Сроки негативации КСР, РИТ и РИФ у проанализированных контингентов больных представлены в таблице 1.

Сравнение результатов лечения больных ранним скрытым сифилисом препаратами пенициллина по различным схемам (таблица 2) показало, что наибольший процент негативации КСР к концу первого года после окончания лечения больных РСС отмечен у пациентов, получавших лечение ретарпеном , бициллином-5 при введении препарата по 1,5 млн ЕД 3 раза в неделю и новокаиновой солью пенициллина. Анализ эффективности лечения больных РСС ретарпеном показал, что из 111 больных с давностью инфекции до 6 месяцев серорезистентность развилась лишь у 9 пациентов (8,1 %), в то время как у больных с давностью инфекции более 6 месяцев (35 человек) – у 7 (20,0 %). Этот факт подтверждает наблюдения российских дерматовенерологов [8, 9, 10, 12], что ретарпен (бензатин бензилпенициллин) является эффективным препаратом для лечения больных РСС с давностью инфекции менее 6 месяцев и не может рекомендоваться для лечения раннего скрытого сифилиса с давностью инфекции более 6-12 месяцев.



Таблица 1. Сроки негативации КСР, РИБТ и РИФ у больных ранним скрытым сифилисом в зависимости от схемы лечения

Методика лечения	N	Сроки негативации серологических реакций (в месяцах)														
		КСР				РИБТ				РИФ						
		12	24	36	Z	12	24	36	X	12	24	36	Y			
Ретарпен	<b>146</b>	112	19	3	12	89	23	11	23	21	25	34	66			
Новокаиновая соль пенициллина	<b>57</b>	35	15	3	4	31	14	4	8	7	6	11	33			
Пенициллин по 1 млн ЕД 4 раза в день	<b>41</b>	20	9	4	8	18	7	7	9	1	4	4	32			
Пенициллин по 1 млн ЕД 6 раз в день	<b>89</b>	52	25	5	7	40	14	9	26	14	10	13	52			
Пенициллин 1 млн ЕД 6 раз в сутки (2 недели); биц-5 1,5 млн ЕД № 10 (2 раза в неделю)	<b>40</b>	18	17	2	3	12	18	5	5	2	6	2	30			
Пенициллин 1 млн ЕД 4 раза в сутки (2 недели); биц-5 1,5 млн ЕД № 12 (3 раза в неделю)	<b>62</b>	29	25	3	5	29	17	8	8	2	12	5	43			
Бициллин-5 3 раза в неделю	<b>51</b>	38	8	1	4	33	11	4	3	10	7	2	32			
Бициллин-5 2 раза в неделю	<b>173</b>	89	38	14	32	98	42	13	20	13	15	8	137			
	N	<b>659</b>	393	156	35	75	350	146	61	102	70	85	79	425		
Итого	Процент	<b>100</b>	<b>59,6</b>	<b>23,7</b>	<b>5,3</b>	<b>11,4</b>	<b>53,1</b>	<b>22,1</b>	<b>9,3</b>	<b>15,5</b>	<b>10,6</b>	<b>12,9</b>	<b>12,0</b>	<b>64,5</b>		

N - количество случаев;

Z - число случаев, когда КСР оставались положительными свыше 3 лет ;

X - число случаев, когда РИБТ оставалась > 30 % спустя 3 года после лечения;

Y - число случаев, когда РИФ оставалась положительной свыше 3 лет после лечения

Таблица 2. Сравнение результатов лечения больных ранним скрытым сифилисом препаратами пенициллина по различным схемам

Группы больных с учётом примененной схемы этиотропного лечения	Негативация КСР за 12 мес.	Замедлен. негативация КСР	Серорезистентность	Негативация КСР через 36 мес.	Клини рецидивы	Серологич. рецидивы	Случаи реинфекции
Ретарпен n=146	$\frac{112}{76,7}$	$\frac{22}{15,1}$	$\frac{16}{11,0}$	$\frac{134}{91,8}$	-	1	2
Пенициллин (1 млн ЕД 4 р/день) n=41	$\frac{20}{48,8}$	$\frac{13}{31,7}$	$\frac{11}{26,8}$	$\frac{33}{80,5}$	-	-	1
Пенициллин (1 млн ЕД 6 р/день) n=89	$\frac{52}{58,4}$	$\frac{30}{33,7}$	$\frac{12}{13,5}$	$\frac{82}{92,1}$	-	-	-
Новокаиновая соль пенициллина n=57	$\frac{35}{61,4}$	$\frac{18}{31,6}$	$\frac{8}{14,0}$	$\frac{53}{93,0}$	-	1	1
Бициллин-5 (1,5 млн ЕД 2 р/нед n=173	$\frac{89}{51,4}$	$\frac{56}{32,4}$	$\frac{42}{24,3}$	$\frac{141}{80,1}$	1	-	3
Бициллин-5 (1,5 млн ЕД 3 р/нед n= 51	$\frac{38}{74,5}$	$\frac{9}{17,6}$	$\frac{5}{9,8}$	$\frac{47}{92,2}$	-	-	1
ПСАМ – I вариант n = 40	$\frac{18}{45,0}$	$\frac{19}{47,5}$	$\frac{6}{15,0}$	$\frac{37}{92,5}$	-	-	-
ПСАМ – II вариант N = 62	$\frac{29}{46,8}$	$\frac{27}{43,5}$	$\frac{8}{12,9}$	$\frac{56}{90,3}$	-	-	-

В числителе – абсолютные значения, в знаменателе – процент от общего числа лиц данной подгруппы.

Водорастворимый пенициллин, вводимый в разовой дозе 1 млн ЕД каждые 4 часа, показал достоверно ( $P < 0,05$ ) лучшие результаты по сравнению с введением этого же препарата в разовой дозе 1 млн ЕД каждые 6 часов : негативация КСР спустя 1 год после лечения соответственно у 58,4 % и 48,8 %, серорезистентность – соответственно у 13,5 % и 26, 8 %. Необходимо продолжить исследования по сравнительному изучению клинической эффективности этих 2 методик лечения, и если эти тенденции будут подтверждены на большем клиническом материале, то необходимо будет вносить изменения в клинические протоколы по лечению РСС в условиях стационара с переходом на введение натриевой соли бензилпенициллина в разовой дозе 1 млн ЕД каждые 4 часа. Лечение бициллином-5, вводимым по 1,5 млн ЕД 3 раза в неделю, оказалось достоверно эффективнее ( $P < 0,02$ ) по сравнению с введением этого препарата 2 раза в неделю, что согласуется с данными украинских авторов, назначающих бициллин-5 по 1,5 млн ЕД через день [26]. Выход на серорезистентность был выше при лечении больных бициллином-5 по 1,5 млн ЕД 2 раза в неделю без одновременного назначения

иммуномодуляторов. Потребуются изменения и в методике проведения перманентного стационарно-амбулаторного метода лечения, т.е. после 2-недельного стационарного лечения пенициллином амбулаторно вводить внутримышечно бициллин-5 по 1,5 млн ЕД 3 раза в неделю в течение 4 недель.

### **Литература.**

1. Борисенко К.К., Винокуров И.Н., Топоровский Л.М. Особенности течения скрытых форм сифилиса. // Вестн. дерматол. венерол. – 1989. - № 11. – С. 25-29.
2. Васильев Т.В., Топоровский Л.М., Буданова Н.М. Клинико-эпидемиологический анализ скрытого сифилиса. // Вестн. дерматол. венерол. – 1979. - № 12. – С. 9-13.
3. Гаджиева Х.К. Сравнительная эффективность прокаинпенициллина и бензатинбензилпенициллина при вторичном и раннем скрытом сифилисе. // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2006. - № 3. – С. 49-51.
4. Головинов Э.Д., Готовкин Е.А. Эпидемиологические аспекты раннего скрытого сифилиса // Вестн. дерматол. венерол. – 1988. - № 12. – С. 59-61.
5. Жаркова Е.Ю. Новый унифицированный подход к иммунотерапии различных форм сифилиса, проводимый на фоне базисного антибактериального лечения. // Дерматол та венерол. 2003. - № 1 (19). – С. 47 – 49.
6. Завьялов А.И., Оркин В.Ф., Бакулев А.Л., Румянцева Е.В. Антибиотики резерва в терапии ранних форм сифилиса. // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2003. - № 1. – С. 58 - 61.
7. Коробейникова Э.А., Рахматуллин А.И., Шерстянникова В.В. Об эффективности лечения больных сифилисом препаратами пенициллина. // Вестн. дерматол. венерол. – 2003. - № 6. – С. 59-62.
8. Кунгуров Н.В., Сурганова В.И., Герасимова Н.М. Тактика ведения больных ранними формами сифилиса. // Рос. журн. кож. и вен. бол. - 2004. - № 2. – С. 51-53.
9. Логунов В.П. и соавт. Бензатин бензилпенициллин в лечении больных с ранними формами сифилиса. // Дерматол. та венерол. – 2001. - № 2 (12). – С. 70-72.
10. Лосева О.К., Китаева Н.В. Сроки негативации серологических реакций у больных ранними формами сифилиса с различной длительностью заболевания, получавших лечение различными препаратами пенициллина. // ИППП. -2001. - № 4– С. 9-13.
11. Лосева О.К., Клусова Е.В., Китаева Н.В. и др. Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных ранними формами сифилиса прокаин-пенициллином. // Вестн. дерматол. венерол. – 2001. - № 1. – С. 75-77.

12. Лосева О.К., Китаева Н.В. Выбор методик лечения для больных различными формами сифилиса. // ИППП. – 2003. - № 3. – С. 39-42.
13. Лосева О.К., Катунин Г.Л. Скрытый сифилис и серорезистентность. // Вестн. дерматол. венерол. – 2004. - №5. – С.42-43.
14. Мавров Г.И., Щербакова Ю.В., Губенко И.В. Скрытый сифилис - направления исследований. // Дерматол. та венерол. – 2006. - № 3(33). – С. 21-28.
15. Мавров И.И., Процак В.В. Стратегия и тактика лечения больных скрытым сифилисом. // Дерматол. та венерол. – 2009. - № 2. – С. 45-49.
16. Мастбаум М.Д., Комарова Т.А., Галай О.Р. и соавт. Результаты сравнительного анализа эффективности лечения сифилиса при различных терапевтических режимах. // ИППП. – 2003. - № 1. – С. 32-33.
17. Никулин Н.К., Фриго Н.В., Новикова С.И. и соавт. Ближайшие результаты лечения больных сифилисом дюрантными препаратами пенициллина в сочетании с иммуномодулятором неовиром. // Тезисы научных работ I Российского конгресса дерматовенерологов. т. 2. – М., 2003. – С. 65.
18. Павлик Л.В., Линчаский В.А., Гущина В.И., Каменева Л.З. и соавт. К характеристике скрытого сифилиса // Вестн. дерматол. венерол. – 1984. - № 5. – С. 68-71.
19. Панкратов В.Г., Панкратов О.В., Михайловский И.А. и соавт. О клинической эффективности современных методов лечения больных сифилисом. // Мед. панорама. - 2003. - № 5. – С. 26-29.
20. Панкратов В.Г. Стратегия и тактика лечения больных различными формами сифилиса. // Рецепт. – 2006. - № 3 (47). – С. 61-66.
21. Панкратов В.Г., Панкратов О.В. Циклический характер волн заболеваемости сифилисом на территории Республики Беларусь // Дерматологія та венерологія. – 2009. - № 3 (45). – С. 75 – 82.
22. Паркер Р., Рентон А., Меюс А, Лаукман-Йостен У. Обзор и сравнительная характеристика современных методов эффективного лечения сифилиса в Европе. // ИППП. – 2004. - № 2. – С. 5 – 19.
23. Перламутров Ю.Н., Василенко Т.И., Быстрицкая Е.А. и др. Сравнительная оценка эффективности различных антибиотиков при лечении раннего скрытого сифилиса. // Клин. дерматол. и венерол. – 2007. - № 3. – С. 51-55.
24. Прохоренков В.И., Шергин С.Н., Карачева Ю.В. Скрытый сифилис: современное состояние проблемы. // ИППП.- 2000. - № 1. – С. 9-15.
25. Соколовский Е.В. Серологическая резистентность после лечения сифилиса. Автореф. дисс. ... д.-ра мед. наук. – СПб, 1995.

26. Федотов В.П., Захаров В.К., Дюдюн А.Д. и др. Сравнительная оценка эффективности лечения больных сифилисом различными методами // *Дерматовенерология, косметология, сексопатология* – 2001. - № 1 (4). – С. 12-16.
27. Фомин В.Ф., Николаева Л.П., Панина Т.Д. и соавт. Особенности эпидемиологии, диагностики и лечения латентного сифилиса в последние годы (1975-1980). // *Вестн. дерматол. венерол.* – 1982. - № 10. – С. 62-65.
28. Чеботарев В.В., Чеботарева Н.В., Земцов М.А., Павлик Л.В. Комментарии к лечению больных сифилисом – СДС, Атланта, США, 2002. // *Клин. дерматол. венерол.* – 2003. – № 2. – С. 88-90.
29. Ющенко О.М., Лосева О.К., Боровик В.З. и др. Ближайшие и отдаленные результаты лечения цефтриаксоном больных вторичным и ранним скрытым сифилисом. // *Вестн. дерматол. венерол.* – 2003. - № 6. – С. 55-58.
30. Ющенко О.М. Эффективность лечения цефтриаксоном больных вторичным и ранним скрытым сифилисом. / Автореф. дисс. ... канд мед. наук. – М., 2004. – 21 с.
31. Яровинский Б.Г., Зурочка А.В., Биргер О.В., Егоров В.А. Частота реконвалесцентного носительства у больных ранним скрытым сифилисом после пенициллинотерапии. // *ИППП.* – 2001. - № 1. – С. 33 -35.
32. Яцуха М.В., Козырева Л.Т., Бобкова И.Н., Аверина В.И. Сифилитическая инфекция в России в период бурного развития и угасания эпидемического процесса // *ИППП.* – 2002. - № 1. – С. 41- 43.
33. Comparison of early and late latent syphilis. Colorado, 1991. *MMWR-Morb-Mortal-Wkly-Rep.* - 1993, Mar 5. v.42(8). - p. 155-157.
34. Hausteин U.F., Pfeil B., Zschiesche A. Analysis of 1983-1991 Leipzig University Dermatology Clinic observed cases of syphilis // *Hautarzt*, 1993. T. 44. - № 1. – S. 23-29.