

ARSmédica – 2010. - № 8 (28). – С. 75-81.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЗАРАЗНЫХ ФОРМ СИФИЛИСА ПРЕПАРАТАМИ ПЕНИЦИЛЛИНА: ПОДВЕДЕНИЕ ИТОГОВ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИК, УТВЕРЖДЕННЫХ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ СИФИЛИСА 2002 ГОДА.**

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

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

Республика Беларусь наряду с другими странами СНГ переживает третью послевоенную волну сифилитической инфекции, пик которой пришёлся на 1996-1997 годы, а в настоящее время заканчивается полупериод снижения заболеваемости (если в 1996 г заболеваемость сифилисом у нас составляла 209 сл./100 тысяч населения, то в 2009 году - 18 сл./100 тысяч населения). Эпидемиологическая ситуация в 90-х годах XX-го столетия потребовала разработки и повсеместного внедрения амбулаторного и стационарно-амбулаторного перманентного методов лечения больных сифилисом с широким использованием отечественных и зарубежных препаратов бензатин бензилпенициллина большой и средней дюрантности, существенного сокращения сроков стационарного лечения, урежения инъекций пенициллина с унифицированием разовой дозы водорастворимого пенициллина в 1 млн ЕД. Все это нашло отражение в Инструкции по лечению и профилактике сифилиса, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь в 2002 г, в клинических протоколах по лечению и профилактике сифилиса, утвержденных МЗ РБ в 2006 г. Пришло время подвести итоги по оценке эффективности терапии сифилиса по действовавшим в эти годы методикам лечения. При оценке эффективности действовавших схем лечения сифилиса главным показателем являются не ближайшие, а отдаленные результаты лечения. Последние включают в себя скорость и процент негативации нетрепонемных тестов в течение первых 2 лет после окончания лечения, количество случаев серорезистентности, клинических или серологических рецидивов, повторного заражения, ряд авторов учитывает также частоту формирования нейросифилиса или висцерального сифилиса.

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 бензилпенициллин (бициллин-1, экстенциллин, ретарпен., бипенициллин), бициллин-5.

Анализируя публикации последних лет мы отметили отсутствие единого подхода к определению понятия серорезистентности [1, 2, 3], что не позволяет в ряде случаев сравнивать результаты лечения по этому показателю.

Так, В.Г.Нестеренко, В.А.Аковбян и соавторы (2005) определяли серорезистентность как определенное состояние организма, которое характеризуется отсутствием снижения титра реакинов в реакции микропреципитации или комплексе серологических реакций (КСР) в 4 раза и более в течение 1 года после окончания лечения ранних манифестных и скрытых форм сифилиса. К серорезистентности авторы относили также случаи, когда после 4-кратного снижения титра реакинов в реакции микропреципитации в течение первого года после окончания специфического лечения она сохранялась положительной в течение еще 1 года при первичном сифилисе и 2 лет – при вторичном и раннем скрытом сифилисе [2]. Авторы статьи, проанализировав результаты лечения 3254 больных сифилисом, среди которых 33,6 % страдали первичным сифилисом, 33,8 % - вторичным, 32,2 % - ранним скрытым и 0,4 % - другими формами сифилиса, с использованием препаратов бензилпенициллина, бициллина-5, прокаинпенициллина, доксициклина по действующим в России утвержденным нормативным документам (98 % больных получали препараты пенициллина) констатировали развитие серорезистентности в 0,27 % при первичном сифилисе, в 1,5 % - при вторичном и в 4,2 % - при сифилисе скрытом раннем и неуточненном.

Анализ 70 случаев серорезистентности в клинике Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии Минздрава РФ показал, что после специфического лечения бициллинами серорезистентность развилась у 47,8 % больных, после лечения водорастворимым пенициллином – у 16,2 %, ретарпеном – у 14,5 %, экстенциллином – у 14,5 %, водорастворимым пенициллином по схемам 1993 г. – у 7,1 % [4].

Сроки негативации КСР были положены в основу изучения отдаленных результатов лечения 207 больных ранними формами сифилиса [1]. Первая группа (105 больных) получали лечение препаратами бензатин бензилпенициллина, вторая группа (50 больных) – новокаиновой солью пенициллина, третья группа (52 пациента) – водорастворимым пенициллином. Больные наблюдались от 1 до 4 лет. Среди больных первой группы клинический рецидив после лечения зарегистрирован у 1 больного

вторичным свежим сифилисом (0,9 %), 3 (2,9 %) серологических рецидива (1 у больного вторичным свежим и 2 – при раннем скрытом сифилисе), серорезистентность – у 23,8 % (причем среди больных вторичным рецидивным сифилисом – у 20,6 % а при раннем скрытом сифилисе – 45,2 %), нейросифилис развился у 11,4 % больных, в том числе у 22,6 % пациентов с ранним скрытым сифилисом. Среди 50 больных второй группы клинических и серологических рецидивов не было, серорезистентность 10 % (вторичный рецидивный – 4,8 %, скрытый ранний – 21 %), нейросифилис сформировался у 6 %. В третьей группе (52 пациента, получавших водорастворимый пенициллин) также не было клинических и серологических рецидивов, серорезистентность составила 3,8 % (4,5 % при вторичном рецидивном и 7,7 % - при раннем скрытом), нейросифилис развился у одного больного скрытым сифилисом (1,9 %).

Н.В.Кунгуров и соавт. (2004) обсудили тактику ведения больных ранними формами сифилиса, включая больных ранним скрытым сифилисом [4]. Они констатировали, что после лечения бензатин бензилпенициллином (экстенциллином) КСР негативировался в сроки до 9 месяцев у 55 % больных ранним скрытым сифилисом, а у 45 % имело место снижение позитивности нетрепонемных тестов. У 75 % больных ранним скрытым сифилисом, получавших лечение бициллином-3 или бициллином-5 (в объёме 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 ранним скрытым сифилисом 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 эффективность лечения и снижает процент неудач.

Эти же авторы высказали мнение, что чем длительнее существует сифилитическая инфекция в организме больного, тем интенсивнее должна быть специфическая терапия [4]. Удлинение интервала между инъекциями водорастворимого пенициллина с 4 до 6 часов ухудшило эффективность схем лечения заразных форм сифилиса. Существует несколько путей повышения эффективности специфической антибиотикотерапии: повышение вводимой разовой дозы, подавление канальцевой секреции, сокращение интервалов между введением препарата [5].

О.К.Лосева и Н.В.Китаева (2003) рекомендуют при выборе методик лечения больных ранним скрытым сифилисом 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 больных ранним скрытым сифилисом с давностью инфекции более 6 месяцев бициллины или препараты бензатин бензилпенициллина [6].

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% [7]. Другими российскими дерматовенерологами [8] сообщается, что у пациентов с ранним скрытым сифилисом более эффективным было лечение водорастворимым пенициллином, причем бензилпенициллина 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.

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

В.П.Федотов и соавторы (2001) приводят результаты лечения натриевой солью бензилпенициллина, бициллином-5, ретарпенем и экстенциллином 8775 больных сифилисом, при этом первичный сифилис был диагностирован у 15,4 %, вторичный свежий – у 17,3 %, вторичный рецидивный – у 42 %, скрытый ранний – у 25,3 % [10]. У всех больных первичным сифилисом независимо от примененной методики лечения отдаленные результаты были благоприятными, серорезистентности, клинических и серологических результатов не наблюдалось. У больных вторичным свежим сифилисом лечение бензилпенициллином и бициллином-5 (по 1,5 млн ЕД через день!, всего 13 инъекций) оказалось более эффективным (негативация КСР у 98-97 %, РИТ – у 85,5 – 81,5 %), чем лечение экстенциллином или ретарпенем (негативация КСР и РИТ соответственно 93 % и 73 %). У больных вторичным рецидивным и ранним скрытым сифилисом спустя 2 года после лечения бензилпенициллином негативация КСР отмечена у 91 %, РИТ – у 60 %, в то время как при лечении экстенциллином, ретарпенем или бициллином-5 без иммуномодуляторов регистрировался более низкий процент негативации КСР и РИТ, серорезистентность у этих пациентов составила 17,8 %, серологические рецидивы отмечены у 3,4 %. Лучшие результаты получены при использовании комплексной методики лечения: этиотропная терапия на фоне использования иммуномодуляторов [10].

Приведены данные ближайших и отдаленных результатах лечения 150 больных ранними формами сифилиса, в том числе 37 больных РСС, прокаин-пенициллином (при раннем скрытом сифилисе по 1,2 млн ЕД ежедневно в течение 20 дней). У 20 % больных ранним скрытым сифилисом КСР негативировался 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].

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены ближайшие и отдаленные результаты лечения препаратами пенициллина 1069 больных ранними формами сифилиса (с давностью инфекции до 2 лет). Под наблюдением находились 100 больных первичным сифилисом, 310 больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек по МКБ-10 (в том числе 88 больных вторичным свежим и 222 - вторичным рецидивным сифилисом по МКБ-9) и 659 больных ранним скрытым сифилисом по МКБ-10. Мужчин – 483, женщин – 586, больные были в возрасте от 17 до 73 лет (большинство больных – 868 человек, т.е. 80,3 % - были в возрасте от 20 до 39 лет). Диагноз сифилиса устанавливали на основании клинических данных и результатов лабораторного исследования: обнаружение бледной трепонемы, положительные результаты серологических реакций: РВ с кардиолипидным и трепонемным антигенами, МРП, РИФ-200, РИФ-абс, РИТ, у большинства больных ИФА. Лечение больных сифилисом проводилось согласно Инструкции 2002 года по следующим методикам.

1) Лечение ретарпеном получили 49 больных первичным сифилисом, 11 – вторичным свежим, 11 – вторичным рецидивным и 146 больных ранним скрытым сифилисом, 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 первичным сифилисом получали одну, а вторичным и ранним скрытым сифилисом 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 вводили внутримышечно при первичном сифилисе в течение 10 дней (16 пациентов), при вторичном свежем в течение 20 дней 14 пациентов, и 28 дней - при вторичном рецидивном (18 больных) и раннем скрытом сифилисе (57 больных).

3) Натриевую соль бензилпенициллина в дозе 1 млн ЕД каждые 6 часов в течение 10 дней получили 24 больных первичным сифилисом, в течение 20 дней – 23 больных вторичным свежим и в течение 28 дней - 28 больных вторичным рецидивным и 41 больной ранним скрытым сифилисом.

4) Натриевую соль бензилпенициллина в дозе 1 млн ЕД каждые 4 часа в течение 20 дней получили 11 больных вторичным свежим сифилисом, в течение 28 дней – 32 больных вторичным рецидивным и 89 больных ранним скрытым сифилисом.

5) Бициллин-5 по 1,5 млн ЕД внутримышечно 2 раза в неделю в течение 6 недель получили 173 больных РСС, 38 больных вторичным рецидивным сифилисом, 17 больных вторичным свежим сифилисом

6) Бициллин-5 по 1,5 млн ЕД внутримышечно 3 раза в неделю в течение 6 недель получил 51 больной РСС и 15 больных вторичным рецидивным, по 1,5 млн. ЕД 3 раза в неделю в течение 3 недель 11 больным первичным сифилисом и 12 больным вторичным свежим в течение 5 недель.

7) Перманентный стационарно-амбулаторный метод был применен для лечения 102 больных РСС и 80 больных вторичным рецидивным сифилисом, в том числе:

- I вариант: 40 больных ранним скрытым и 16 больных вторичным рецидивным сифилисом 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 ранним скрытым и 64 больных вторичным рецидивным сифилисом 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 ранним скрытым сифилисом (91,6 %) и вторичным рецидивным сифилисом (82,4 %) 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.

После завершения курса лечения больные находились на клинко-серологическом амбулаторном наблюдении в течение 2-4 лет, первые 2 года больные обследовались ежеквартально, в дальнейшем 1 раз в 6 месяцев. Если у пациента спустя год после проведенного лечения титры антител по КСР и МРП оставались неизменными или снижались лишь в 2 раза, то пациенту устанавливался диагноз серорезистентного сифилиса, и проводилось дополнительное лечение. Если в течение года после окончания лечения титры антител по КСР снижались в 4 раза и более, но не наступала полная негативация серореакций, то это расценивалось как замедленная негативация КСР, большая часть этих больных получала курс восстановительного лечения (без

антибиотиков) согласно действующих инструкций и наблюдалась еще 12 месяцев. Серорезистентность устанавливалась в тех случаях, если спустя 2 года после специфического и восстановительного лечения КСР у больного оставались резко положительными или положительными (3+).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка эффективности лечения проводилась путём анализа сроков негативации КСР (реакции связывания комплемента с кардиолипиновым и трепонемным антигенами, микрореакция преципитации), РИФ и РИТ; частоты регистрации клинических или серологических рецидивов после лечения, случаев реинфекции.

Из 100 больных первичным сифилисом спустя год после окончания лечения негативация КСР зарегистрирована у 92 %, через 15-18 месяцев – у 99%, у 1 больного после лечения пенициллином по 1 млн ЕД каждые 6 часов в течение 10 суток КСР негативировались через 21 месяц. Лучшие результаты наблюдались у пациентов после лечения ретарпеном, у всех больных КСР негативировались в течение 6-12 месяцев. Негативация РИФ отмечена через 24 месяца у 68 % больных. Случаев серологических или клинических рецидивов не зарегистрировано. У 2 пациентов имела место реинфекция сифилиса спустя 19 и 25 месяцев после окончания лечения.

Лечение больных вторичным свежим сифилисом ретарпеном (11 больных из 88 наблюдавшихся) оказалось наиболее успешным: негативация КСР в течение 6-12 месяцев произошла у 10, а у 1 больного через 15 месяцев. Лечение 23 больных водорастворимым пенициллином по 1 млн. ЕД 4 раза в день в течение 20 дней обеспечило негативацию КСР к концу первого года наблюдения у 17, к концу второго года наблюдения – еще у 5, а у 1 больного сформировалась серорезистентность. Амбулаторное лечение новокаиновой солью пенициллина оказалось недостаточно эффективным у 2 из 20 больных (серорезистентность). Бициллин-5, вводимый 2 (27 пациентов) или 3 раза в неделю (13 больных) по 1,5 млн. ЕД привел к негативации КСР в течение 12 месяцев у 30 из 40 больных, у остальных 10 больных КСР негативировались без дополнительного лечения в течение 18-24 месяцев. Негативация РИТ через 24 месяца у 92,1 %, РИФ – у 54,6 % больных. Случаев клинических и серологических рецидивов не было. Реинфекция отмечена у 1 пациента через 2 года после первого заражения.

Динамика негативации серологических реакций у больных вторичным рецидивным сифилисом отражена в таблице 1.

У 40 (18,0 %) больных вторичным рецидивным сифилисом сформировалась серорезистентность, особенно часто после лечения ретарпеном (3 из 11), пенициллином по 1 млн. ЕД 4 раза в день (7 из 28), бициллином-5 по 1,5 млн. ЕД 2 раза в неделю (25,9 %). У 2 больных зарегистрирован серорецидив (1 – после лечения бициллином-5, 1 – после лечения по ПСАМ II вариант). Реинфекция в течение 3 лет наблюдения зарегистрирована у 5 больных.



Таблица 1. Сроки негативации КСР, РИТ и РИФ у больных вторичным рецидивным сифилисом в зависимости от схемы лечения

Методика лечения	N	Сроки негативации серологических реакций (в месяцах)												
		К С Р				Р И Т				Р И Ф				
		12	24	36	Z	12	24	36	X	12	24	36	Y	
Ретарпен	11	4	5	1	1	3	5	1	2	1	2	3	5	
Новокаиновая соль пенициллина	18	12	2	2	2	11	2	4	1	2	4	3	9	
Пенициллин по 1 млн ЕД 4 раза в день	28	15	7	4	2	15	7	4	2	4	3	4	17	
Пенициллин по 1 млн ЕД 6 раз в день	20	11	7	1	1	10	8	1	1	3	3	4	10	
ПСАМ, вариант 1	16	9	6	1	-	9	4	1	2	2	5	2	7	
ПСАМ, вариант 2	64	48	8	3	5	43	12	2	7	9	15	10	30	
Бициллин-5 3 раза в неделю	11	10	-	-	1	8	1	-	2	3	-	-	8	
Бициллин-5 2 раза в неделю	54	28	12	4	10	26	12	8	9	3	7	7	37	
Итого	N	222	137	47	16	22	125	51	21	25	27	39	33	123
	Процент	100	61,7	21,2	7,2	9,9	56,3	22,9	9,5	11,3	12,2	17,5	14,9	55,4

N - количество случаев;

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

X - число случаев, когда РИТ оставалась > 30 % после лечения;

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

В таблице 2 представлены сравнительные результаты лечения по различным методикам 659 больных ранним скрытым сифилисом.

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 – вариант 1 n = 40	$\frac{18}{45,0}$	$\frac{19}{47,5}$	$\frac{6}{15,0}$	$\frac{37}{92,5}$	-	-	-
ПСАМ – вариант 2 n = 62	$\frac{29}{46,8}$	$\frac{27}{43,5}$	$\frac{8}{12,9}$	$\frac{56}{90,3}$	-	-	-

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

Водорастворимый пенициллин, вводимый больным ранним скрытым сифилисом 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 %. 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 [10]. Выход на серорезистентность был выше при лечении больных бициллином-5 по 1,5 млн ЕД 2 раза в неделю без одновременного назначения иммуномодуляторов.

## ВЫВОДЫ

1. Амбулаторное лечение бензатин бензилпенициллином (ретарпенон) больных первичным сифилисом и вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек с давностью инфекции до 6 месяцев является методикой выбора и обеспечивает наиболее быструю санацию организма.

2. Необходимы дополнительные исследования по отработке методики лечения раннего скрытого сифилиса и вторичного сифилиса кожи и слизистых оболочек с давностью инфекции более 6 месяцев бензатин бензилпенициллином (ретарпенон).

3. Перспективными методиками лечения больных вторичным и ранним скрытым сифилисом являются: лечение водорастворимым пенициллином по 1 млн. ЕД 6 раз в день в течение 28 дней, бициллином-5 по 1,5 млн. ЕД 3 раза в неделю в течение 6 недель, новокаиновой солью пенициллина по 600 000 ЕД 2 раза в сутки в течение 28 дней, использование перманентного стационарно-амбулаторного метода.

### Литература.

1. Коробейникова Э.А., Рахматулин А.И., Шерстянникова В.В. Об эффективности лечения больных сифилисом препаратами пенициллина // Вестн. дерматол. – 2003. - № 6. – С. 59-62.
2. Нестеренко В.Г., Аковбян В.А., Петренко Л.А., и др. Серорезистентность после лечения сифилиса: дюранные пенициллины и новый серологический диагностический комплекс // Рос. журн. кож. и вен. бол. - 2005. - № 4. – С. 12-16.
3. Соколовский Е.В. Серологическая резистентность после лечения сифилиса: Автореф. дис. ...д.-ра мед. наук. – СПб, 1995.
4. 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.
5. Страчунский Л.С., Муконин А.А. // Антибиотики и химиотерапия. -2000. - № 45. – С. 40-44.
6. Лосева О.К., Китаева Н.В. Сроки негитивации серологических реакций у больных ранними формами сифилиса с различной длительностью заболевания, получавших лечение различными препаратами пенициллина. // ИППП. -2001. - № 4– С. 9-13.
7. 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.
8. 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.

9. Логунов В.П. и соавт. Бензатин бензилпенициллин в лечении больных с ранними формами сифилиса. // Дерматология та венерология. – 2001. - № 2 (12). – С. 70-72.
10. 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.
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.