

Современные проблемы инфекционной патологии человека: сборник научных трудов. Выпуск 1. / Государственное учреждение «НИИ эпидемиологии и микробиологии». – Минск: Белпринт, 2008. – С.272-279.

К ВОПРОСУ О КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВУЮЩИХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗАРАЗНЫМИ ФОРМАМИ СИФИЛИСА

Панкратов В.Г., Бойко Ю.Л., Панкратов О.В., Климова Л.В., Ерыгина Е.С., Чудакова О.И., Самкова Л.Д., Каменко И.И.

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

Высокий подъём заболеваемости сифилисом в период с 1992 г по 2003 г потребовал 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 [1, 2, 3]. Всё это нашло своё отражение в Инструкциях по лечению и профилактике сифилиса, утвержденных Министром здравоохранения РБ в 1995 году и в 2002 году и в Клинических протоколах диагностики и лечения сифилиса, утвержденных в 2004 и 2006 годах [4].

Цель исследования: изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения больных заразными формами сифилиса по действующим в РБ схемам лечения и выработать предложения по совершенствованию методик лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены ближайшие (сроки разрешения сифилидов) и отдаленные результаты лечения (сроки негативации КСР, РИТ, РИФ) у 727 больных ранними формами сифилиса (с давностью инфекции до 2 лет). Под наблюдением находились 52 больных первичным сифилисом (36 муж и 16 жен), 259 больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек по МКБ-10 (в том числе 53 больных вторичным свежим (25 муж и 28 жен) и 206 (88 муж и 118 жен) - вторичным рецидивным сифилисом по МКБ-9) и 416 (171 муж и 245 жен) больных ранним скрытым сифилисом по МКБ-10. Мужчин – 320, женщин – 407, больные были в возрасте от 17 до 74 лет (большинство больных – 611 человек, т.е. 84,0 % - 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 кардиолипновым и трепонемным антигенами, МРП, РИФ-200, РИФ-абс, РИБТ, у большинства больных ИФА.

Использовались следующие методики лечения:

○ Ретарпен: первая внутримышечная инъекция 4,8 млн ЕД, затем с интервалом в 1 неделю две инъекции по 2,4 млн ЕД при первичном сифилисе (25 больных) и три инъекции – при вторичном и раннем скрытом сифилисе при давности инфекции до 6 месяцев (всего 16 больных вторичным свежим, 12 – вторичным рецидивным и 15 – ранним скрытым);

○ Бензилпенициллин натриевая соль по 1 млн ЕД 4 раза в сутки в течение 10 дней при первичном сифилисе (всего 6 больных) или в течение 20 дней - 8 больных вторичным свежим сифилисом, или в течение 28 дней - 19 больных вторичным рецидивным сифилисом и 47 больных скрытым ранним сифилисом;

○ Бензилпенициллин натриевая соль по 1 млн ЕД 6 раз в сутки в течение 28 дней - 26 больных вторичным рецидивным и 40 больных ранним скрытым сифилисом;

○ Новокаиновая соль пенициллина по 600 000 ЕД 2 раза в сутки в течение 10 дней при первичном сифилисе (11 больных), 20 дней – при вторичном свежем (9 больных), и в течение 28 дней – у 16 больных вторичным рецидивным и 33 больных ранним скрытым сифилисом;

○ Бициллин-5 внутримышечно по 1,5 млн ЕД 3 раза в неделю в течение 3 недель, всего 10 пациентов первичным сифилисом;

○ Бициллин-5 внутримышечно по 1,5 млн 2 раза в неделю в течение 5 недель при вторичном свежем сифилисе (8 больных) и 6 недель при вторичном рецидивном (37 пациентов) и раннем скрытом сифилисе (106 пациента) с давностью инфекции не более 6-9 месяцев;

○ Перманентный стационарно-амбулаторный метод применялся в 2 модификациях:

А) Лечение начинали в стационаре бензилпенициллином по 1 млн ЕД 6 раз в сутки в течение 14 дней, в дальнейшем применяли бициллин-5 по 1,5 млн ЕД 2 раза в неделю, всего 10 инъекций. Лечение получили 40 больных вторичным рецидивным и 69 больных скрытым ранним сифилисом.

Б) Лечение начинали в стационаре бензилпенициллином по 1 млн ЕД 4 раза в сутки в течение 14 дней, в дальнейшем применяли бициллин-5 по 1,5 млн ЕД 2 раза в неделю, всего 8 инъекций. Лечение получили 56 больных вторичным рецидивным и 106 больных скрытым ранним сифилисом. 12 больных вторичным свежим сифилисом получили указанную пенициллинотерапию в стационаре в течение 10 дней, затем амбулаторно 2 инъекции ретарпена по 2,4 млн ЕД с интервалом в 1 неделю.

Большинство больных вторичным рецидивным и ранним скрытым сифилисом наряду с антибиотикотерапией получали неспецифическую и иммуномодулирующую терапию: антиоксидантный комплекс витаминов, тималин или тактивин, или метилурацил, или иммунофан, или пирогенал, или полиоксидоний (в соответствии с действующей инструкцией).

После завершения курса лечения больные находились на клинико-серологическом амбулаторном наблюдении в течение 2-4 лет, первые 2 года больные обследовались ежеквартально, в дальнейшем 1 раз в 6 месяцев. Если в течение года после окончания лечения титры антител по КСР снижались в 4 раза и более, но не наступала полная негитивация серореакций, то это расценивалось как замедленная негитивация КСР, большая часть этих больных получала курс восстановительного лечения (без антибиотиков) согласно действующих инструкций и наблюдалась еще 6-12 месяцев. Если у пациента спустя год после проведенного лечения титры антител по РВ и МРП оставались неизменными или снижались лишь в 2 раза, то пациенту устанавливался диагноз серорезистентного сифилиса и проводилось дополнительное лечение. Серорезистентность устанавливалась и в случаях, если спустя 1 год после специфического и восстановительного лечения КСР (т.е. спустя 2 года от начала лечения) у больного оставались резко положительными или положительными (3+). При оценке отдаленных результатов лечения обязательно учитывались также случаи клинических и серологических рецидивов и случаи реинфекций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ближайшие результаты (сроки разрешения сифилидов) отличались несущественно при использовании различных методик. Негитивация КСР у 92,3 % больных первичным сифилисом произошла в сроки от 3 до 12 месяцев после окончания лечения, замедленная негитивация КСР имела место у 4 пациентов (7,7 %), 3 из них было проведено восстановительное лечение по методике № 1. Спустя 15-18 месяцев после

окончания курса лечения у всех пациентов с первичным сифилисом РВ и МРП полностью негативировались. У абсолютного большинства больных первичным сифилисом РИБТ не определялась. Спустя 18 месяцев после окончания лечения РИФ негативировалась у 40,3 % больных. У 19 пациентов (36,5 %) спустя 2 года после окончания лечения РИФ оставалась положительной (3+ или 4+ с титром антител до 1:800). Лучшая динамика негативации КСР отмечена у пациентов после лечения ретарпеном. Случаев клинико-серологических или серологических рецидивов, истинной серорезистентности у наблюдавшихся пациентов мы не выявили. У 1 больного через 13 месяцев после окончания лечения и 7 месяцев после негативации КСР (после лечения ретарпеном) зарегистрирована реинфекция. На высокую эффективность этиотропной терапии у больных первичным сифилисом при изучении отдаленных результатов указывают многие авторы [1, 3, 5].

У 81,1 % больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек с давностью инфекции не более 4 месяцев (сифилис вторичный свежий по МКБ-9) спустя 12 месяцев после окончания лечения отмечена полная негативация РВ и МРП, при этом лучшие результаты зарегистрированы при лечении ретарпеном (93,75 %). У 10 больных установлена замедленная негативация КСР, а у 1 (1,9 %) – истинная серорезистентность (после лечения бициллином-5). Негативация РИБТ в течение первых 18 месяцев наблюдения имела место в 73,6 %, а у 26,4 % она оставалась слабо положительной. РИФ в меньшей степени реагировала на лечение: соответственно негативация РИФ через 18 месяцев отмечена у 34,0 %, а у 35,8 % она оставалась положительной после 3 лет наблюдения. Случаев клинических или серологических рецидивов не зарегистрировано. У 2 пациентов произошло повторное заражение через 8 и 20 месяцев.

Среди больных вторичным рецидивным сифилисом негативация КСР к концу первого года наблюдения произошла у 62,1 % больных, а к 18 месяцам – у 78,1 %. Замедленная негативация серологических реакций наблюдалась у 23,3 % больных, а у 17 больных (8,2%) сформировалась истинная серорезистентность. Быстрее негативация КСР происходила при использовании перманентного стационарно-амбулаторного метода в модификации А (85,0 % к 18 месяцам наблюдения), водорастворимого пенициллина при введении его по 1 млн ЕД 6 раз в день в течение 28 дней (84,6 %). Серорезистентность чаще развивалась при лечении ретарпеном (16,7 %), бициллином-5 (16,2 %) и пенициллином при введении его по 1 млн ЕД 4 раза в сутки в течение 28 дней (по 15,7 %). Негативация РИБТ в течение 18 месяцев наблюдалась у 67,5 %, а РИФ – лишь у 20,4 % обследованных. После 3 лет наблюдения слабо положительная РИБТ (от 30% до 42 %) регистрировалась у 12,1 % пациентов, а положительная РИФ – у 51,0 %. 39 больных с замедленной негативацией серологических реакций получили восстановительное лечение по методике № 1 согласно Инструкции 2002 г. и лишь 6 из них пришлось назначать дополнительное лечение по поводу серорезистентности. Зарегистрированы 2 серологические рецидива (1 - после лечения бициллином-5, 1 – после лечения по 2-й методике стационарно-амбулаторного метода). У 5 пациентов в течение трёхгодичного наблюдения зарегистрирована реинфекция сифилиса.

Специфическое лечение по различным методикам получили 416 больных ранним скрытым сифилисом. Негативация КСР в течение 12 месяцев зарегистрирована в 52,6 % случаев, а через 24 месяца – 81,5 %. Замедленная негативация КСР была у 28,3 % больных, а у 79 пациентов (19,0 %) была установлена истинная серорезистентность и им было проведено дополнительное лечение. Наименьший выход на серорезистентность наблюдался у больных ранним скрытым сифилисом после лечения новокаиновой солью пенициллина (12,1 %), водорастворимым пенициллином по 1 г 6 раз в сутки в течение 28 дней (12,5 %) и при использовании первой модификации

перманентного стационарно-амбулаторного метода (11,6 %). Наиболее неблагоприятные исходы с выходом на серорезистентность отметили у пациентов, получавших лечение бициллином-5 (32,1 %), ретарпеном (26,7 %), водорастворимым пенициллином по 1 млн ЕД 4 раза в сутки (21,3%) и второй модификации перманентного стационарно-амбулаторного метода (21,7 %). Анализ случаев серорезистентности показал, что 64,4 % пациентов с серорезистентностью получали только этиотропную терапию антибиотиками без иммуномодуляторов и антиоксидантного комплекса витаминов. Возможно, высокий выход на серорезистентность после лечения ретарпеном и бициллином-5 можно объяснить в какой-то мере нарушением правила отбора пациентов, ибо эти препараты рекомендуются Инструкцией только пациентам с давностью инфекции до 6 месяцев. Так, в группе ретарпена у 7 из 15 давность инфекции была от 9 месяцев до 1 года и более, а среди 106 больных скрытым сифилисом, получавших лечение бициллином-5, таких пациентов оказалось 43. Бициллин-5 при его введении по 1,5 млн ЕД 2 раза в сутки у многих больных работает неудовлетворительно, поэтому мы в последние 2 года апробируем методику лечения бициллином-5 по 1,5 млн ЕД 3 раза в неделю при сохранении общей длительности лечения. На частое развитие серорезистентности после лечения больных ранним скрытым сифилисом дюрантными препаратами пенициллина указывают и другие авторы [2, 3, 5]. Негативация РИБТ (<25%) спустя 24 месяца после лечения была достигнута у 72,8 %, а у 20,7 % спустя 3 года после лечения она оставалась слабо положительной (30-41 %). В то же время РИФ негативировалась в течение 24 месяцев наблюдения только у 13,8 % пациентов, а спустя 3 года оставалась положительной (от 3+ до 4+, с титрами антител 1 : 800 – 1 : 3200) у 70,9 % больных. Зарегистрированы 1 клинический рецидив спустя 6 месяцев после лечения бициллином-5 и 2 серологических рецидива: 1- через 11 месяцев после лечения бициллином-5, второй – через 13 месяцев после лечения новокаиновой солью пенициллина. В процессе наблюдения за больными, получившими лечение по поводу раннего скрытого сифилиса, в течение более 3 лет у 6 пациентов были зарегистрированы случаи повторного заражения сифилисом.

Анализ отдаленных результатов лечения больных вторичным и ранним скрытым сифилисом натриевой солью бензилпенициллина показал, что более эффективно введение пенициллина по 1 млн ЕД 6 раз в сутки. Урежение числа инъекций до 4 в сутки увеличивает число неудач.

Необходимо внести изменение в методику лечения бициллином-5: препарат предпочтительнее вводить по 1,5 млн ЕД 3 раза в неделю, сохранив общую длительность лечения. Следует продолжить изучение различных методик лечения больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек и ранним скрытым сифилисом с использованием ретарпена или экстенциллина

Литература

1.Коробейникова Э.А., Рахматуллин А.И., Шерстянникова В.В. Об эффективности лечения больных сифилисом препаратами пенициллина // Вестн. дерматол. – 2003. - № 6. – С. 59-62.

2.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.

3.Панкратов В.Г. Стратегия и тактика лечения больных различными формами сифилиса // Рецепт. – 2006. - № 3(47). – С. 61-66.

4.Инструкция по лечению и профилактике сифилиса. Утверждена МЗ РБ 09.04.2002 г. Регистрац. № 4-0102. –Мн., 2002. – 32 с.

5.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.