

В. Г. Панкратов, О. В. Панкратов, А. М. Лукьянов,
И. Г. Шиманская, Е. В. Коваленко

РАЗРАБОТКА И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИФИЛИСА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ – ЭФФЕКТИВНЫЙ ПУТЬ ВНЕДРЕНИЯ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

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

Постоянный анализ клинической эффективности утвержденных схем лечения больных ранними формами сифилиса позволяет вносить необходимые коррективы в совершенствование терапевтических методик, обеспечивает внедрение современных инноваций по данной проблеме. Это наиболее рациональный путь повышения качества оказания квалифицированной медицинской помощи больным сифилисом в нашей стране.

Ключевые слова: сифилис, ранние формы, нейросифилис, врожденный сифилис, клинические протоколы, антибиотикотерапия, клиническая эффективность, инфузионная терапия нейросифилиса мегадозами пенициллина.

V. G. Pankratov, O. V. Pankratov, A. M. Lukyanau, I. G. Chimanskaja, E. V. Kovalenko
DESIGN AND DEVELOPMENT OF LUES DIAGNOSTICS AND TREATMENT
CLINICAL PROTOCOLS IN REPUBLIC OF BELARUS – EFFECTIVE WAY FOR
INTRODUCTIONS OF INNOVATION TECHNOLOGIES

Permanent analysis of clinic effectiveness of approved treatment regimens of patients with early forms of lues enables to bring necessary corrections in the development of therapeutic methods, ensures the introduction of modern innovations in this problem. It is the most efficient way to improve the quality of medical aid to patients with syphilis in our counter.

Key words: lues, early forms, neurosyphilis, congenital (prenatal) syphilis, clinical protocols, antibiotic therapy, clinical efficiency, infusion therapy of neurosyphilis by overdose of penicillin.

Эпидемический подъём заболеваемости сифилисом в 90-х годах XX-го столетия потребовал разработки новых нормативно-правовых и инструктивных документов. Совершенствование нормативно-правовой базы, регламентирующей оказание помощи больным сифилисом в Республике Беларусь, в последние 20 лет базировалось на разработке и внедрении Инструкций по лечению и профилактике сифилиса, утвер-

жденных Министерством здравоохранения РБ в 1995 и 2002 годах. Главными особенностями этих документов были: практикующему врачу-дерматовенерологу предлагалось выбрать метод лечения больного сифилисом (амбулаторный, стационарный или перманентный стационарно-амбулаторный); расширение использования препаратов пенициллина большой и средней дюрантности; существенное сокращение сроков ста-

Таблица 1. Эффективность лечения вторичного и раннего скрытого сифилиса водорастворимым пенициллином

Клиническая форма	Методика лечения ранних форм сифилиса натриевой солью пенициллина							
	пенициллин 1млн ЕД 4 раза в день				пенициллин 1млн ЕД 6 раз в день			
	N	Негативация КСР через 1 год	Негативация КСР через 2 года	Серо-резистентность	N	Негативация КСР через 1 год	Негативация КСР через 2 года	Серо-резистентность (%)
Сифилис вторичный с давностью до 4 мес.	19	14 73,7%	5 26,3 %	-	-	-	-	-
Сифилис вторичный с давностью более 4 мес	26	14 53,9 %	9 34,6 %	3 11,5 %	28	17 60,7%	9 32,2 %	2 7,1 %
Сифилис скрытый ранний	41	21 51,2 %	9 22,0 %	11 26,8 %	25	14 56,0 %	7 28,0 %	4 16,0 %

N – число пациентов.

Таблица 2 Эффективность лечения больных вторичным и ранним скрытым сифилисом бициллином-5

Клиническая форма	Методика лечения ранних форм сифилиса бициллином-5							
	Бициллин-5 1,5 млн. ЕД 2 раза в неделю (6 недель)				Бициллин-5 1,5 млн. ЕД 3 раза в неделю (5 недель)			
	N	Негативация КСР через 1 год	Негативация КСР через 2 года	Серо-резистентность	N	Негативация КСР через 1 год	Негативация КСР через 2 года	Серо-резистентность
Сифилис вторичный (давность до 4 мес.)	27	23 85,2 %	4 14,8 %	-	13	12 92,3 %	1 7,7 %	-
Сифилис вторичный (давность более 4 мес.)	50	31 62,0 %	10 20,0 %	9 18,0 %	30	23 76,7 %	4 13,3 %	3 10,0 %
Сифилис скрытый ранний	173	89 51,5 %	40 23,1 %	44 25,4 %	57	43 75,5 %	6 10,5 %	8 14,0 %

N – число пациентов.

онарного лечения, урежение инъекций пенициллина с унифицированием разовой дозы водорастворимого пенициллина в 1 млн ЕД. Применительно к каждой клинической форме сифилиса предлагалось на выбор врача от 2 до 5 методик с использованием тех или других эффективных лекарственных средств [1-7].

Так, при лечении больных первичным и вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек с давностью заболевания до 4 месяцев преимущество отдавалось амбулаторной методике с использованием препаратов бензатин бензилпенициллина, при этом первая инъекция ретарпена или экстенциллина должна быть в двойной дозе, т.е 4,8 млн. ЕД, вторая инъекция – 2,4 млн ЕД через 7 дней. Изучение отдаленных результатов

лечения у 380 больных этой группы показал, что в течение первого года после окончания лечения полная негативация нетрепонемных серологических тестов имела место более чем у 99 % больных, а серорезистентность сформировалась лишь у 0,52 % больных.

Несколько слов о нашем понимании серорезистентности при сифилисе. Если у пациента спустя год после проведенного лечения титры антител по реакции Вассермана с трепонемным и кардиолипиновым антигеном и/или микрореакции преципитации (т.е. КСР) 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

Таблица 3. Сравнительная характеристика динамики снижения титров антител по РВ с трепонемным антигеном после лечения больных инфузионной методикой терапии мегадозами пенициллина

Диагноз	Средние значения титров антител по РВ		p
	До лечения	После лечения	
Асимптомные формы нейросифилиса (n=51)	33,93±7,0	23,37±5,43	0,237
Нейросифилис с симптомами (n=67)	54,77±6,96	33,91±4,83	0,015
Серорезистентность (n=142)	11,32±0,96	9,86±0,81	0,253

Таблица 4. Средние сроки негативации (в месяцах) по КСР у лиц, получавших инфузионную методику терапии мегадозами пенициллина

Диагноз	Средние значения	Критерии сравнения	Эффективность
Асимптомные формы нейросифилиса (n=51)	20,23±1,59	F=2,169 p=0,118	74% (35)
Нейросифилис с симптомами (n=67)	19,61±1,15		84% (52)
Серорезистентность (n=142)	17,08±0,96		60% (79)

антител по КСР снижались в 4 раза и более, но не наступала полная негативация нетрепонемных серологических тестов, 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 от момента заражения после специфического и восстановительного лечения

КСР или микрореакция у больного оставались резко положительными или положительными (3+).

Проведенное в 2008-2010 г.г. изучение клинической эффективности методик лечения больных сифилисом показало, что требуется внесение некоторых корректив в отдельные из них. Это касается прежде всего методик лечения больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек с давностью инфекции более 4 месяцев и больных ранним скрытым сифилисом. Нам импонирует мнение Н.В.Кунгурова и соавт. (2004), которые считают, что чем длительнее существует сифилитическая инфекция в организме больного, тем интенсивнее должна быть специфическая терапия [8]. Минимальный трепонемодный уровень пенициллина в крови равен 0,018 мкг/мл, а принятый терапевтический уровень – более 0,06-0,08 мкг/мл. После внутримышечного введения 1 млн. ЕД бензилпенициллина натриевой соли пик концентрации пенициллина в крови достигал 19 мкг/мл через 30 минут (это превышает МПК для бледной трепонемы в 538,9 раза), а через 6 часов его содержание снижалось до 0,36 мкг/мл (превышение МПК для бледной трепонемы в 33,3 раза [9]. Это дало основание В.В.Чеботареву (2010) говорить, что разовая доза натриевой соли бензилпенициллина 1 млн. ЕД, вводимая с интервалом 6 часов, создаёт достаточную терапевтическую концентрацию пенициллина в сыворотке крови [9]. Однако, проведенный нами анализ отдаленных результатов лечения больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек с давностью инфекции более 4-6 месяцев и больных ранним скрытым сифилисом натриевой солью бензилпенициллина показал, что переход на введение пенициллина по 1 млн. ЕД каждые 6 часов в течение 20 – 28 дней у больных ранним скрытым и вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек существенно повысил развитие серорезистентности и неудач в лечении по сравнению с методикой введения пенициллина по 1 млн. ЕД каждые 4 часа в течение 28 дней (таблица 1).

Лечение больных вторичным и ранним скрытым сифилисом бициллином-5 в дозе 1,5 млн. ЕД, вводимой 3 раза в неделю (на курс – 15 инъекций), оказалось эффективнее по сравнению с двукратным введением в неделю этой дозы в течение 6 недель (таблица 2).

При доказанной давности инфекции более 1 года мы старались не применять бициллин-5 и не рекомендовали его для лечения больных сифилисом. Все эти и некоторые другие моменты были учтены при доработке клинических протоколов диагностики и лечения инфекции, передаваемых половым путём, которые были утверждены Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь 29.10.2009 г. № 1020 [10]. Согласно данному документу все больные вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек должны получать специфическое лечение без деления данного периода на свежий и рецидивный, как это указано в МКБ-Х, в течение не менее 28 дней в суточной дозе водорастворимого пенициллина 1 млн. ЕД 6 раз в сутки, а при использовании бициллина-5 – по 1,5 млн. ЕД 3 раза в неделю в течение 5 недель. Лечение антибиотиками больных вторичным и ранним скрытым сифилисом желательнее проводить на фоне неспецифической иммуномодулирующей терапии (антиоксидантный комплекс витаминов, пирогенал, полиоксидоний, иммунофан, тималин, метилурацил и др. препараты).

Препаратом выбора для лечения больных ранним и

поздним нейросифилисом является растворимый пенициллин. Было отдано предпочтение инфузионному методу введения мегадоз пенициллина, который обеспечивает проникновение пенициллина в ликвор в терапевтической концентрации. Мы имеем положительный опыт лечения нейросифилиса инфузиями пенициллина в дозе 6 млн ЕД, разведенного в 250-400 мл изотонического раствора хлористого натрия, 4 раза в сутки в течение 14 суток. Эта наша методика защищена патентом Республики Беларусь (Патент № 8360 от 12. 05. 2006 г. «Способ лечения нейросифилиса» / Панкратов В. Г., Лукьянов А. М.). При раннем нейросифилисе проводится один курс лечения, при позднем нейросифилисе-2 аналогичных курса с месячным интервалом.

Оценка эффективности применения методики внутривенного введения мегадоз пенициллина у пациентов, страдающих различными формами сифилиса, проводилась нами на протяжении более чем 15 лет [11-18]. Наилучшие результаты отслежены у пациентов с манифестными формами нейросифилиса (НС) (таблицы 3, 4). У них достоверность снижения титров КСР, как отражение эффективности проведенной терапии, не вызывала сомнений уже к концу пребывания в стационаре (33,91±4,83; 54,77±6,96; p=0,015). Формирование серорезистентности (СР) в этой группе было минимальным и составило лишь 7%, что, в среднем, в 1,5-2 раза ниже по сравнению с другими методиками лечения [14, 16-18].

Средние сроки негативации были сравнимы во всех группах, при этом следует учитывать, что в отличие от пациентов с манифестными формами НС, больные СР и часть больных с асимптомными формами НС (АНС) (60%) уже наблюдались на клинико-серологических контролях до прохождения инфузионной терапии по задержке серонегативации после прохождения первичной терапии.

В целом наши данные совпадают с данными других авторов, которые считают, что отрицательную серологию большинство больных демонстрируют в сроки от 1,5 до 2,0 лет с момента окончания этиотропного лечения [19-22]. Вопрос лишь в том, какой процент лиц дает положительную динамику. В наших наблюдениях наилучший результат прослежен в группах манифестного НС и АНС, где эффективность применения методики составила 84% и 74% соответственно на фоне 60% эффективности у лиц с серорезистентностью.

Именно в нашей стране в «Инструкции по лечению и профилактике сифилиса», утвержденной Минздравом РБ 09 апреля 2002 г., впервые было предложено лечить новорожденных, больных ранним врожденным сифилисом (манифестным или скрытым) бензилпенициллином натриевой солью, вводимой из расчёта 100 000 ЕД / кг массы тела каждые 12 часов у детей первых 7 дней жизни и каждые 8 часов у новорожденных в возрасте от 8 до 30 дней, учитывая особенности фармакодинамики и биодоступности пенициллина в организме новорожденного. Детям более старшего возраста суточная доза из расчёта 100 000 ЕД/кг вводилась равными частями через 6 часов [23, 24]. Длительность лечения детей с врожденным сифилисом в возрасте до 1 месяца была 20 суток, а в возрасте от 1 месяца до 12 месяцев-28 суток. До этого и в рекомендациях CDC (Атланта, США, 2002), и в Методических указаниях МЗ России суточную дозу водорастворимого пенициллина (150 000 или 100 000 ЕД/кг) рекомендовали вводить детям с врожденным сифилисом в любом возрасте равными частями 6 раз в сутки. За годы

использования разработанных нами методик лечения врожденного сифилиса у 45 детей (у 9 с манифестным и 36 со скрытым ранним врожденным сифилисом) мы не наблюдали неудач в лечении или формирование серорезистентности у этих пациентов.

Первые клинические протоколы диагностики и лечения сифилиса у беременных и детей были утверждены Приказом Минздрава РБ 14.10.2004 г. № 619-А. В 2006 году (Приказ Минздрава от 13.06.2006 г № 484) были утверждены клинические протоколы диагностики и лечения инфекций, передаваемых половым путём, где были четко оговорены вопросы диагностики и лечения всех клинических форм сифилиса. Оба документа были изданы в развитие Инструкции по лечению и профилактике сифилиса 2002 г. Последний вариант клинических протоколов диагностики и лечения инфекций, передаваемых половым путём, был утвержден Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь 29.10.2009 г. № 1020 [10].

Постоянное изучение отдаленных результатов лечения больных сифилисом и совершенствование методик лечения с учётом полученных результатов – надёжный путь повышения качества оказания квалифицированной помощи больным сифилисом в нашей стране.

Литература

1. Панкратов, В. Г. О клинической эффективности современных методов лечения больных сифилисом. / В.Г. Панкратов, О.В.Панкратов, И. А. Михайловский и др. // Мед. панорама. – 2003. № 5 (30). С. 26 – 29.
2. Панкратов, В. Г. Организация и методология лечения больных заразными формами сифилиса на современном этапе / В. Г. Панкратов // Рецепт (Приложение): Международная научно-практическая конференция «Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике инфекций, передаваемых половым путём» – Гродно, 2005. С. 171 – 173.
3. Панкратов, В. Г. Стратегия и тактика лечения больных различными формами сифилиса / В. Г. Панкратов // Рецепт. 2006. № 3 (47). С. 61 – 66.
4. Панкратов, В. Г. Отдаленные результаты лечения больных заразными формами сифилиса по схемам, действующим в Республике Беларусь / В. Г. Панкратов, О. В. Панкратов, Ю. Л. Бойко, Л. В. Климова и др. // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2007. – № 1 – 4 (10). – С. 255 – 261.
5. Панкратов, В. Г. Клиническая эффективность действующих схем лечения больных заразными формами сифилиса / В. Г. Панкратов, О. В. Панкратов, Ю. В. Салук и др. // Рецепт. 2008. № 1 (57). С. 126 – 137.
6. Панкратов, В. Г. Лечение скрытого сифилиса: действительность и проблемы. / В. Г. Панкратов, О. В. Панкратов, Е. С. Ерыгина Е.С. и др. / Мед. панорама. 2010. № 1 (109). С. 16 – 20.
7. Панкратов, В. Г. Опыт лечения больных заразными формами сифилиса в Республике Беларусь: проблемы и достижения. / В. Г. Панкратов, О. В. Панкратов, Е. С. Ерыгина, Л. В. Климова и др. // VI съезд дерматовенерологов Республики Беларусь «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии» / ARS medica. № 15 (51). – октябрь 2011. – С. 326 – 328.
8. Кунгуров, Н. В. Тактика ведения больных ранними формами

сифилиса / Н. В. Кунгуров, В. И. Сурганова, Н. М. Герасимова // Росс. журнал кож. и вен. болезней. 2004. № 2. С. 51 – 53.

9. Чеботарев, В. В. Сифилис: монография / В. В. Чеботарев. – Ставрополь: ООО «Седьмое небо». 2010. – 444 с., цв. илл. – 56.

10. Шиманская, И. Г. Клинические протоколы диагностики и лечения инфекций, передаваемых половым путём / И. Г. Шиманская, О. В. Панкратов, В. Г. Панкратов, Е. А. Левончук и др. – Минск, 2010. – 368 с.

11. Панкратов, В. Г. Лечение ранних форм нейросифилиса, серорезистентного сифилиса внутривенными инфузиями пенициллина / В. Г. Панкратов, А. М. Лукьянов // Здравоохранение. – 2003. – № 3. – С. 58 – 59.

12. Лукьянов, А. М. Инфузионная терапия мегадозами пенициллина манифестных форм нейросифилиса: 10-летний опыт применения в Республике Беларусь / А. М. Лукьянов // Актуальные вопросы дерматологии, венерологии и дерматокосметологии: материалы V съезда дерматовенерологов Республики Беларусь. – Минск: «ДокторДизайн». – 2006. с. 243 – 248.

13. Лукьянов, А. М. Лечение больных с асимптомными формами нейросифилиса инфузиями мегадоз пенициллина / А. М. Лукьянов / Здравоохранение. – 2007. – № 3. – С. 49 – 53.

14. Лукьянов, А. М. Нейросифилис. Современные аспекты клиники, диагностики, терапии / А. М. Лукьянов. – Минск: Парадокс, 2009. – 392 с.

15. Лукьянов, А. М. Некоторые итоги и перспективы применения инфузионной методики лечения мегадозами пенициллина у пациентов с серорезистентностью / А. М. Лукьянов, П. В. Васюкевич, А. Л. Дамарад // Мед. панорама. – 2006. – № 5. – С. 66 – 71.

16. Лукьянов, А. М. Отдаленные результаты лечения мегадозами пенициллина больных манифестными формами нейросифилиса / А. М. Лукьянов // Здравоохранение. – 2007. – № 7. – С. 44 – 48.

17. Lukyanau, A. M. Clinical manifestations and therapy of modern neurosyphilis / A. M. Lukyanau // 16th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology [Electronic resource]: abstracts on CD-ROM. – The electronic data and programs (262 Mb). – Vienna, Austria, May 16-20, 2007. – P. 1194.

18. Lukyanau, A. M. Epidemiology, diagnosis, clinical process and therapy of neurosyphilis in the Republic of Belarus / A. M. Lukyanau // 6th congress of the Baltic association of dermatovenereology, Latvia, Riga, 14-16 sept. 2006. – P. 62.

19. К проблеме серологической резистентности при сифилитической инфекции / А. Д. Юцковский [и др.] // ИППП. – 2000. – № 1. – С. 23 – 28.

20. Лосева, О. К. Выбор методик лечения для больных различными формами сифилиса / О. К. Лосева, Н. В. Китаева // ИППП. – 2003. – № 3. – С. 39 – 42.

21. Причины и факторы, способствующие развитию серологической резистентности после современного лечения сифилиса / И. М. Разнатовский [и др.] // Журн. дерматовенерологии и косметологии. – 1996. – № 1. – С. 60 – 66.

22. Соколовский, Е. В. Серологическая резистентность после лечения сифилиса (причины и факторы развития, профилактика и лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.11 / Е. В. Соколовский; Санкт-Петербург. гос. мед. ун-т им. И. П. Павлова. – СПб., 1995. – 40 с.

23. Инструкция по лечению и профилактике сифилиса. / В. Г. Панкратов, А. М. Лукьянов, Н. З. Яговдик, М. К. Кевра, Л. Г. Барабанов, О. В. Панкратов, В. С. Улащик и др. / Утверждена МЗ РБ 09.04.2002 г. – Регистрационный № 4 – 0102. – Минск, 2002. – 32 с.

24. Панкратов, О. В. Сифилис у беременных и детей. / О. В. Панкратов. Минск: издательство Ипати. 2007. – 360 с.

Поступила 16.02.2012 г.