УДК 616.972-08

Серологічна резистентність після лікування сифілісу: сучасний стан проблеми та можливі шляхи її вирішення

Захаров С. В., Захаров В. К.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Наведені причини виникнення серологічної резистентності після лікування сифілісу; насамперед, це: початок лікування на пізніх термінах інфікування (ранній прихований та вторинний рецидивний сифіліс); супутні захворювання (туберкульоз, ВІЛ, вірусні гепатити *В* та *С*, наркоманія, алкоголізм); порушення імунного статусу; лікування хворих бензатинбензилпеніциліном; мінливість антигенного складу блідої трепонеми; генетичні дефекти макрофагів. Запропоновані найбільш ефективні методики лікування хворих на сифіліс з метою запобігання розвитку серологічної резистентності. Існує ціла низка ще не вирішених питань, пов'язаних з серологічною резистентністю, які потребують подальшого вивчення.

Ключові слова: сифіліс, серологічна резистентність, лікування.

10 травня 2016 року виповнилось 110 років з того дня, коли Вассерман, Нейсер і Брук повідомили, що для діагностики сифілісу ними запропонована серологічна реакція, яка заснована на феномені зв'язування комплементу. Таким чином, 10 травня 1906 року слід вважати початком заснування лабораторної діагностики, а саме – серологічної діагностики.

Після застосування серологічної реакції в практичній медицині стали спостерігатись хворі на сифіліс, у яких, незважаючи на протисифілітичну терапію, або не відбувалась негативація цієї реакції взагалі, або вона залишалась позитивною (хоча позитивність реакції зменшувалась).

Звичайно, слід вважати, що Міліан є першим вченим, який ще у 1912 р. звернув увагу на те, що у хворих на сифіліс, якісно пролікованих з цього приводу, серологічні реакції залишались позитивними. У 1928 р. на засіданні комісії експертів Ліги Націй *H. Martenstein* зробив доповідь, у якій звернув увагу слухачів на те, що із 10 тис. хворих на сифіліс у 7 % осіб протягом 10 років після якісного лікування серологічні реакції залишались позитивними. У нормативних документах МОЗ України серологічна резистентність розглядається як стан, коли після повноцінного лікування раннього сифілісу КСР залишається позитивною більш ніж 1,5 роки для дорослих і більш ніж 9 місяців для дітей без тенденції до зниження титрів. Серологічна резистентність є лабораторною ознакою неповної мікробіологічної санації або розглядається як стан, коли збудник *Treponema pallidum* залишився в організмі в неактивній формі без клінічних проявів захворювання.

На превеликий жаль, у нормативних документах не визначається, у скільки разів повинна зменшитись позитивність серологічних тестів і в які терміни, – це по-перше. А, по-друге, чому треба враховувати КСР, а не РЗК? Відомо, що реакція мікропреципітації, яка входить до складу КСР, не є арбітром після лікування сифілісу тому, що може залишатись позитивною роками. У цьому випадку позитивну РМП після лікування не слід вважати серологічною резистентністю [8].

Збільшення серорезистентних форм сифілісу спостерігається все частіше; при цьому серорезистентність виникає у разі застосування різних специфічних препаратів, найчастіше – у хворих на вторинний рецидивний і ранній прихований сифіліс, яких лікували бензатинбензилпеніциліном [5, 16, 17, 31, 32, 36]. Однією з причин виникнення серологічної резистентності може бути помилкове визначення термінів інфікування, а саме: у хворих на ранній латентний та вторинний рецидивний сифіліс може бути неодноразове інфікування протягом певного періоду (на цей важливий момент ніхто, крім нас, не звернув уваги).

Порушення імунного статусу також може відігравати суттєве значення не тільки у разі виникнення серологічної резистентності, а й має враховуватись при призначенні лікування [10, 11, 20, 27].

У хворих на серологічну резистентність є суттєві відхилення з боку імунної системи, а саме: зменшення кількості *CD*8+, *CD*16+, *CD*3+. Поряд з тим, було встановлено зменшення концентрації інтерлейкінів: ІЛ-2, ІЛ-10, ІФН на тлі підвищення таких інтерлейкінів, як ФНП-α, ІЛ-4, ІЛ-6. Ці порушення можливо роз-

глядати коли не як пряму причину серологічної резистентності, то як чинники, що впливають на розвиток серологічної резистентності, внаслідок чого їх корекція ще на початку лікування дозволить запобігти виникненню серологічної резистентності [18, 21, 25].

Цілий ряд дослідників, які вивчали цю проблему, звертали увагу на те, що однією з можливих причин серологічної резистентності може бути утворення в організмі хворого під впливом різноманітних чинників цист і *L*-форм блідої трепонеми, які є резистентними до антибіотиків [25]. Деякі дослідники пов'язують тривалу персистенцію збудника в організмі хворого з активацією гуморального імунітету, а саме – через вплив ІЛ-4 та ФНЛ-α на *CD4+,* що, у свою чергу, призводить до стимуляції утворення антитіл *β*-клітинами [21].

У хворих на серорезистентний сифіліс установлені суттєві взаємопов'язані і взаємообумовлені порушення біоенергетичного обміну в імунокомпетентних клітинах, які полягають у зменшенні вмісту аденілових нуклеотидів АМФ, КрФ, цГМФ, підвищенні у АМФ [27, 29].

Мають місце дані літератури, які свідчать про те, що розподіл *HLA* гаплотипів у хворих на прихований сифіліс з наступною негативацією КСР і без неї має суттєві розбіжності. Було встановлено, що гаплотип *A*2*B*7, який несе в собі позитивну асоціацію гамет, співпадає у хворих на прихований сифіліс і у хворих на серологічну резистентність. Гаплотипи *A*10*B*15, *A*11*B*15, *A*11*B*35 частіше спостерігаються у хворих на прихований сифіліс, у яких після лікування відбувається негативація КСР, тобто у них можливо прогнозувати відсутність серорезистентності [19, 23].

При вивченні результатів вмісту *HLA*-антигенів було встановлено, що у носіїв *B*7-*B*18 і *B*15-*B*40 спостерігаються ознаки порушень клітинної ланки імунітету; у свою чергу, у хворих на серологічну резистентність було виявлено збільшення антигену *B*18. П. Г. Назаров і співав. [23] пов'язують серорезистентність у лікованих хворих на сифіліс з утворенням ідіотип-антиідіопатичними взаємодіями в імунній системі; як стверджують автори, утворення аутоантиідіопатичних антитіл до антигенів блідої трепонеми властиве для хронічних інфекцій. Таким чином, позитивні серологічні реакції у хворих на серологічну резистентність пояснюється не присутністю блідої трепонеми, а наявністю аутоантиідіопатичних антитіл.

В якості одного з можливих механізмів виникнення серорезистентності запропонована гіпотеза про патологію мембранно-рецепторного комплексу, яка пояснює тривалу персистенцію *T. pallidum* тим, що остання здатна суттєво порушувати базальну мембрану в епідермісі і знаходитись у ньому, тим самим уникаючи дії імунокомпетентних клітин [24].

Ще у 2001 р. ми звернули увагу [7] на розвиток серологічної резистентності у хворих на ранній прихований сифіліс з коінфекцією до ВІЛ та вірусного гепатиту *B* і *C*. Інфікування вірусними гепатитами *B* і *C* на тлі сифілітичної інфекції сприяє уповільненню негативації серологічних реакцій і виникненню серологічної резистентності [15].

Деякі дослідники вважають, що бліда трепонема може бути транзитером до збудників вірусних гепатитів, і таким чином знижується її чутливість до хіміопрепаратів, внаслідок чого й виникає серологічна резистентність [5].

Чи впливають терміни інфікування та препарати, які застосовують для лікування хворих на сифіліс? Так, впливають [2].

Внаслідок проведеного аналізу випадків серологічної резистентності у профільних лікувальних закладах м. Дніпра за 1995-2001 та 2008-2010 рр. нами було встановлено, що серорезистентність виникає у 15,9 % хворих, які лікувались з приводу сифілісу.

У залежності від стадії інфекції (термінів інфікування), в якій було проведено лікування, ці цифри змінювались. Так серологічна резистентність у хворих на вторинний свіжий сифіліс виникла:

- тільки у 1 % хворих (не виключені випадки реінфекції);
- у хворих на вторинний рецидивний сифіліс – у 17,3 % випадків;
- у хворих на прихований сифіліс – у 14,3 % випадків.

У залежності від препаратів, які застосовувались, діагноз серорезистентності був встановлений серед осіб, що лікувались:

- екстенциліном, – у 37,5 % випадків;
- Ретарпеном, – у 31,2 %;
- новокаїновою сіллю бензилпеніциліну, – у 14,1 %;
- Пеніциліном *G* – у 9,9 % випадків.

Найбільший відсоток випадків серорезистентності припадає на хворих із вторинним рецидивним і раннім прихованим сифілісом, яких лікували бензатинбензинпеніциліном, що не дозволяє використовувати його в лікуванні заразних форм сифілісу давністю інфікування понад 6 місяців.

Наведені дані свідчать про те, що на тлі зниження захворюваності на сифіліс, кількість хворих на серологічну резистентність зростає.

Питання щодо термінології залишається відкритим. Якщо дотримуватись терміну «серологічна резистентність», то слід віднести сифіліс до невиліковних хвороб, тому що, згідно нормативних документів МОЗ України, вона виникає тільки після лікування хворих на ранні форми сифілісу (первинний, вторинний, прихований ран-

ній) – чи не так? Відповідь прогнозована – «так».

Існує інша точка зору, прихильники якої називають це явище «стійко позитивні серологічні реакції» у хворих, яких лікували з приводу сифілісу. Така постановка питання дозволяє припустити думку, що у таких хворих сифілісу немає. Тобто сифіліс відноситься до хвороб, які можливо вилікувати. А як бути в такому разі, коли, наприклад, у хворого після лікування відбулася негативація серореакції з трепонемним антигеном, а з кардіоліпіновим – ні, а, крім того, позитивна РМП [30]. Як бути з тим, що це за явище? Крім того, відомо, що до захворювання на сифіліс КСР був негативний. Як бути з позитивною РМП? Ми про це згадували і раніше. А позитивна РСК з кардіоліпіновим антигеном? Можливо, правий П. Г. Назаров… У кожному випадку потрібно розбиратись окремо.

У зв'язку з тим, що відсоток не вилікуваних хворих збільшився у рази, – так це у порівнянні з методами лікування 1976 року, коли лікування проводили комбінованими пеніцилін-вісмутовими курсами. У наступному вісмут при лікуванні залишали, а замість пеніциліну застосовували Біцилін-3 або Біцилін-5, всього хворий на ранній прихований сифіліс одержував приблизно 70-80 млн. од. пеніциліну з перервою між курсами в 1-1,5 місяця; за даними деяких авторів, серорезистентність коливалась від 3,5 до 6 %. За методиками лікування 1981 та 1988 рр., серорезистентність не перевищувала 5-6 %. Тобто, за останні роки , починаючи з 1995 р., відсоток не вилікуваних хворих збільшився у рази.

У зв'язку з цим, почали вживати різні терміни, наприклад, «реконвалесцент по сифілісу». «Явище» серорезистентність – не нозологія, але це «явище» дає клінічні рецидиви і сифіліс внутрішніх органів, тому «явище» після лікування сифілісу має вже іншу інтерпретацію. Тож у зв'язку з тим виникає питання: якщо це не «явище» при сифілісі, то це – «стан», який є результатом неадекватного лікування. Тоді чому після додаткового лікування, наприклад, цефтріаксоном, це «явище» зникає майже у 60-70 % хворих [9, 13]?

Усі ми пам'ятаємо, що цефтріаксон не діє на антиідіотипові антитіла. Ми дотримуємось тієї точки зору, що необхідно звузити показання щодо лікування сифілісу бензатинбензинпеніциліном та залишити цей препарат виключно для лікування хворих на первинний сифіліс. Наша думка обґрунтована тим, що у хворих на вторинний і ранній прихований сифіліс в організмі знаходяться персистуючі форми блідої трепонема, на які пеніцилін не діє і майже не проникає у ліквор. Пройшло майже 70 років з того часу, коли вперше був застосований пеніцилін для лікування хворих на сифіліс [33].

Не можна лишати поза увагою той факт, що існує проблема резистентності мікроорганізмів, яка має глобальний характер; усе частіше ми зустрічаємось з публікаціями щодо незадовільних результатів лікування хворих на вторинний рецидивний і ранній прихований сифіліс дюрантними препаратами пеніциліну (відсоток невдач коливається у межах 50-60 %), а цілий ряд дослідників наводить приклади в 70 % і навіть розвиток раннього сифілісу нервової системи після лікування бензатинбензинпеніциліном. Одним з важливих моментів є виникнення або розвиток тахіфілаксії (резистентність збудника до повторних курсів специфічної терапії). Це є наслідком неадекватного лікування, проведеного раніше. Існує думка [3, 6], що коли хворим на серологічну резистентність призначають додаткове лікування, яке не відрізняється від терапії сифілісу, призначеної першого разу, то воно не впливає на динаміку серологічних реакцій у таких хворих.

За період з 2002 по 2012 рр. нами були пролікувані цефтріаксоном 156 хворих, у яких виникла нестерпність до препаратів пеніциліну. Усі ці хворі раніше отримували специфічну терапію згідно з нормативними документами МОЗ України, відповідно до первинно встановленого діагнозу. Як правило, антибіотики призначались у вигляді монотерапії. Найбільш часто при лікуванні захворювання вперше призначався бензатинбензинпеніцилін. Результати РЗК у хворих до призначення цефтріаксону в комбінації з препаратами, які впливають на імунну систему, у 90 % були різко позитивними (4+), а у 10 % – позитивними.

Аналіз даних після проведеного комплексного лікування переконливо довів, що запропоноване лікування хворих на серорезистентний сифіліс є доволі ефективним; про це свідчать такі дані [8-12]:

- у 68 % хворих відбулася негативація РЗК;
- у 32 % спостерігалось зниження позитивності РЗК з 4+ до 2+ на тлі нормалізації показників клітинного імунітету (*CD*3+, *CD*16+, *CD*56+).

Дослідженнями, які були проведені раніше, було доведено, що цефтріаксон у разовій дозі добре проникає у ліквор [22, 37] хворих на різні форми заразного сифілісу та у вагітних, які хворіють на сифіліс [1].

Вітчизняні фахівці мають досить великий досвід лікування хворих на сифіліс, і нам не слід забувати, що Україна пережила епідемію сифілісу у середині 1990-х років і на початку 21-го століття. Та навіть зараз показники захворюваності у декілька разів перевершують зарубіжні. Тому нам слід спиратись на власний досвід, а не бездумно переносити закордонний досвід на терени України.

Щодо призначення додаткового лікування з приводу серологічної резистентності (на нашу думку, серед лікарів спеціалістів існує такий

підхід: пацієнтів з серорезистентністю завжди потрібно лікувати) – це є наслідком гіпердіагностики, яка призводить до додаткових курсів пеніцилінотерапії і численних серологічних досліджень і не тільки [4].

Завжди треба дуже уважно і прискіпливо вирішувати питання, хто з пацієнтів дійсно потребує додаткового лікування. З цього приводу хотілось звернути увагу на ІФА, а саме позитивні її значення з *IgM*.

Існує проблема з якістю тест-систем; якщо це не так, то чому у хворих на вторинний сифіліс вона у 40 % випадків дає негативний результат з *IgM*? Досить часто виникає ситуація, коли ця реакція є негативною у хворих на серологічну резистентність, і не кожний фахівець на підставі таких результатів дослідження візьме на себе відповідальність не призначати лікування [33]. У таких випадках слід спиратись на результати дослідження РІФ-абс і РІФ-200, яка і на сьогодні залишається досить інформативним тестом. РІФ-абс має найвищу серед трепонемних тестів діагностичну чутливість, також вона має досить високу діагностичну специфічність. Найбільшу цінність має негативний результат цієї реакції. Слід пам'ятати, що специфічність РІФ-200 у порівнянні з РІФ-абс вища, і тому негативний результат цієї реакції прогностично менш надійний, а позитивний результат – більш надійний. Крім того, РІФ-200 можливо титрувати і вже потім, у залежності від результатів, давати більш обґрунтований висновок. Таким чином, РІФ-200, безумовно, може бути використана для диференціації серорезистентності і хибнопозитивних серологічних реакцій на сифіліс з пріоритетом позитивних реакцій на користь серорезистентності, у той час як РІФ-абс є пріоритетом негативних результатів на користь відсутності сифілісу.

Для розуміння клініко-терапевтичних підходів до призначення додаткового лікування слід звернутися до наказу МОЗ України від 07.06.2004 р. № 286 «Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України».

Пеніцилін та його похідні були і залишаються препаратами вибору при лікуванні сифілісу. Пеніцилін і дюрантні препарати пеніциліну наразі є основними у практиці лікаря дерматовенеролога [34]. Жоден з препаратів резерву за декілька десятиліть не зміг зрушити пеніцилін з його позицій. Можливо, цей шанс з'явиться у цефтріаксону. Пеніцилін, за всіх його переваг, має два суттєві недоліки:

- порівняно високий відсоток алергічних реакцій; так, при одноразовому введенні алергічні реакції трапляються у 1 % хворих, але при багаторазовому введенні їх кількість зростає до 6-10 %;
- при пеніцилінотерапії за стандартними методиками не наступає санація ліквору, що є суттєвим негативним моментом або чинником для виникнення згодом можливого нейросифілісу, а також однією з найбільш вірогідних причин серорезистентності.

За даними літератури, при вторинному і ранньому прихованому сифілісі асимптомний менінгіт зустрічається у 30-50 % випадків. Пеніцилін, за умови його введення до м'язів, погано проникає до спинномозкової рідини. Терапевтичного рівня у лікворі можливо досягти лише при введенні його до вени. У той же час цефтріаксон при його введенні до м язів проникає через гематоенцефалічний бар'єр, що дає можливість провести санацію ліквору. Цефтріаксон наприкінці 1980-х рр. пройшов клінічні випробування при експериментальному сифілісі, дослідженій *in vitro* по визначенню мінімальної трепонемоцидної концентрації.

Згодом були виконані клінічні дослідження, якими було доведено його більш високу ефективність у порівнянні з пеніциліном при лікуванні хворих на сифіліс. Цефтріаксон почали застосовувати у лікуванні сифілісу у хворих з нестерпністю до препаратів пеніциліну та при нейросифілісі, особливо у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [37]. Подальші клінічні дослідження цефтріаксону дозволили включити його до рекомендацій СДС по лікуванню ІПСШ, у тому числі і сифілісу, у США (1991 р.) і навіть у РФ у 1996 р. Доведена висока ефективність цефтріаксону у курсовій дозі 20 г при лікуванні раннього прихованого сифілісу [4].

З появою в Україні бензатинбензилпеніциліну з'явилась можливість амбулаторного лікування хворих на сифіліс, що є доцільним з позиції економіки. Підвищення дози натрієвої солі бензилпеніциліну у стаціонарі відповідало принципам комплаєнтності.

На тлі застосування нових методик лікування (1995-2004 рр.) зросла кількість невдач терапії, таких як:

- серорезистентність;
- серологічні та клінічні рецидиви;
- сифілітичне ураження нервової системи;
- народження хворих на вроджений сифіліс дітей.

Найбільш суттєвою є проблема відсутності негативації КСР у встановлені нормативними документами терміни.

Головним чином, серологічна резистентність виникає при лікуванні хворих на сифіліс бензатинбензилпеніциліном [36]. Потрібно враховувати, що негативація КСР відбувається після терапії різними препаратами пеніциліну в різні терміни і залежить від терміну інфікування. На нашу думку, у нормативних документах МОЗ України 2004 р. (наказ № 286) у порівнянні з

нормативними документами від 1995 р. терміни встановлення серологічної резистентності були збільшені з 12 місяців до 18 місяців тільки тому, що у практиці застосовували бензатинбензилпеніцилін. Відносно цього питання позиція лікаря повинна бути більш жорсткою і ось чому: зниження титрів РЗК може відбуватися і 5 місяців, і 12 місяців після лікування, а термін інфікування хворого (вторинний і ранній прихований сифіліс) – понад 12 місяців, тобто додаткове лікування слід призначати за методикою лікування пізнього прихованого сифілісу. А це не завжди виправдано. У підсумку, пацієнт лікується роками; не враховувати негативну дію ліків на організм при тривалій терапії не можливо.

Ретроспективний аналіз лікування препаратами групи пеніциліну показав, що серологічні рецидиви у хворих на ранній прихований сифіліс виникали через 2-2,5 і навіть 3 роки після лікування. Фундаментальні дослідження щодо фармакокінетики пеніциліну були проведені Н. В. Чеботарьовою у 2007 р. [34] та цефтріаксону – С. Г. Александровою у 2005 р. [1]. На підставі проведених досліджень Н. В. Чеботарьова (2007) робить висновки [34], що прокаїн-пеніцилін має переваги перед новокаїновою сіллю бензилпеніциліну, а саме: у хворих на сифіліс, яких лікували прокаїн-пеніциліном, найнижчі показники концентрації пеніциліну у сироватці крові були втричі більші, ніж при лікуванні новокаїновою сіллю бензилпеніцилініциліну. Цим автор пояснює те, що серорезистентність після лікування новокаїновою сіллю бензилпеніцилініциліну виникає частіше, ніж при лікуванні прокаїн-пеніциліном. Порівнюючи концентрацію пеніциліну у сироватці крові після введення Біциліну-3 і -5, встановили, що концентрація пеніциліну після ін'єкції Біциліну-3 була недостатньою для елімінації блідої трепонема, а після ін'єкції Біциліну-5 концентрація пеніциліну тільки у 10 разів перевищувала трепонемоцидну.

В. Т. Родіонов і співав. [25] стверджують, що дюрантні препарати не ефективні для лікування вагітних хворих на сифіліс (особливо Біцилін-5), тому що серорезистентність виникає у 90 % хворих. Одноразова доза натрієвої солі бензилпеніциліну в дозі 1 млн. од., яку вводять дом'язово з інтервалом у 6 годин, досягає достатньої концентрації пеніциліну у сироватці крові, і ця методика є найбільш оптимальною при лікуванні хворих на ранні форми сифілісу, а також забезпечує повноцінну антенатальну профілактику сифілісу (Чеботарьова, 2007).

Щодо бензатинбензилпеніциліну, то концентрація пеніциліну у сироватці крові перед наступною ін'єкцією тільки у три рази перевищувала трепонемоцидну, що може бути недостатньою для санації організму. А у вагітних цей препарат не слід використовувати взагалі (Чеботарьова) [34].

С. Т. Александрова (2005), яка вивчала концентрацію цефтріаксону:

- в амніотичній рідині плаценти;
- у тканинах плоду (мозок, печінка, легені);
- у сироватці крові у строках гестації 6-12 і 20-23 тижнів у жінок, які хворіли на сифіліс, –

робить висновки, що концентрація антибіотику в десятки, а то і в сотні разів більша від мінімальної трепонемоцидної концентрації і доза цефтріаксону у вагітних хворих на вторинний і ранній прихований сифіліс повинна бути:

- 20 г специфічного лікування;
- 10 г профілактичного лікування.

Існує ще декілька важливих питань, на які слід дати відповідь.

1. «Без зниження титрів КСР» (наказ МОЗ України від 7.06.2004 р. № 286) – це дуже не конкретно і не коректно. На нашу думку, тут потрібно вказувати конкретні дані.

2. Лікування серорезистентності здійснюється двома-трьома курсами з перервою у 2-3 місяці за однією із запропонованих схем лікування сифілісу з терміном зараження понад одного року, з обов'язковим неспецифічним (патогенетичним) лікуванням (наказ МОЗ України від 7.06.2004 р. № 286). Виникає питання: у яких випадках слід призначати 2 курси, а в яких – 3 курси? Чому перерва між курсами лікування чітко не визначена, а пропонується 2-3 місяці? На нашу думку, перерва між курсами повинна бути не більша від двох місяців.

3. Чи залежать терміни негативації КСР від препаратів, які застосовували хворому на сифіліс? Так, звісно, залежать. Найменші терміни негативація КСР спостерігаються у хворих на ранні форми сифілісу, яких лікували натрієвою сіллю бензилпеніциліну або цефтріаксоном.

4. Якщо терміни негативації залежать від препарату, яким лікували хворого на ранній сифіліс, то потрібно до цього змінити критерії визначення серорезистентності, зробити їх більш конкретними.

5. Чи потрібно більш широко використовувати цефтріаксон? Так, потрібно, враховуючи його властивість проникати у ліквор та тканини плода (мозок, легені, печінка) і провізорні органи (плацента).

6. Чи є в арсеналі лікаря дерматовенеролога надійний препарат для амбулаторного лікування сифілісу? Немає. Але ним може бути прокаїн-пеніцилін, який, на превеликий жаль, відсутній у аптечній мережі з 2005 р. А також таким препаратом може бути цефтріаксон – його можливо вводити один раз на добу.

Які методики лікування є найбільш оптимальними для лікування ранніх форм сифілісу,

які б могли запобігти виникненню серологічної резистентності?

Для лікування хворих з терміном інфікування до 6 місяців доцільно застосовувати новокаїнову сіль бензилпеніциліну в умовах стаціонару.

Для лікування хворих з тим же терміном інфікування в амбулаторних умовах доцільно використовувати прокаїн-пеніцилін у поєднанні з Етамідом або, краще, з Пробеніцидом.

Біцилін-3 доцільно взагалі виключити з методики лікування сифілісу.

Для лікування хворих на первинний сифіліс в амбулаторних умовах можливо використовувати Біцилін-5 або бензатинбензилпеніцилін.

Натрієву сіль бензилпеніциліну доцільно використовувати при лікуванні усіх форм сифілісу в умовах стаціонару.

Цефтріаксон може бути альтернативою при лікуванні усіх форм сифілісу як у стаціонарі, так і амбулаторно.

Лікування вагітних, хворих на сифіліс, можливо проводити натрієвою сіллю бензилпеніциліну або цефтріаксоном – лікування слід розпочинати у стаціонарі протягом 3-5 діб, а згодом продовжувати у амбулаторних умовах.

Для лікування хворих на вторинний рецидивний і ранній прихований сифіліс, на нашу думку, необхідно подовжити терміни спостереження до 36 місяців, оскільки серологічні рецидиви виникають, як правило, через 1,5-2 роки після закінчення лікування, а також негативація РІФ у цієї категорії хворих у 60 % випадків настає після двох років.

Неспецифічну (патогенетичну) терапію у разі серорезистентності слід призначати, оскільки до кінця не з'ясовані її причини. Слід лікувати хворого, а не хворобу, принципи доказової медицини у цьому випадку недоречні.

Враховуючи, що серологічна резистентність виникає після лікування вторинного рецидивного і раннього прихованого сифілісу найчастіше, то додаткове лікування слід проводити трьома курсами з міжкурсовою перервою у 1,5 місяця максимум.

Якщо додаткове лікування з приводу серорезистентності призначається у терміни до двох років після інфікування (а не з початку лікування), то його слід проводити за однією з методик лікування раннього прихованого сифілісу. У тих випадках, коли лікування проводиться у термін понад 2 роки після інфікування, терапію слід проводити як при пізньому прихованому сифілісі.

При призначенні додаткового лікування доцільно детально обговорити питання щодо заміни іншими протитрепонемними препаратами у зв'язку з тахіфілоксією (резистентність збудника до повторних курсів лікування тим самим препаратом), наприклад, замість пеніциліну призначати цефтріаксон.

Потребують нагального вирішення методики лікування хворих на сифіліс з коінфекцією до вірусних гепатитів *B* і *C* та туберкульозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Александрова С. Г.* Оценка эффективности профилактики врожденного сифилиса при лечении беременных цефтриаксоном и прокаинпенициллином (клинико-лабораторное исследование) : Автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Светлана Гонеровна Александрова. - Москва: ФГУ ЦНИКВИ ФА по здравоохранению и социальному развитию. - М., 2005. – 23 с.
2. *Баркалова Е. Л.* Прогнозування розвитку патологічного процесу при різних формах нейросифілісу : Автореф. дис. … д-ра мед. наук : 14.01.20 / Елеонора Леонідівна Баркалова. - Харків: ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України. - Харків, 2012. – 26 с.
3. *Безрученко О. А.* Лікування хворих на серорезистентний сифіліс підвищеними дозами препаратів групи пеніциліну, доксицикліну в сполученні з квантовою гемотерапією та гепатопротекторними засобами : Автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.20 / Олексій Анатолійович Безрученко. - Харків: ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України. - Харків, 2003. – 18 с.
4. *Быстрицкая Е. А.* Сравнительная оценка эффективности различных антибиотиков при лечении раннего скрытого сифилиса под. контролем современных серологических тестов (РПР, РПГА, ИФА). Автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.11 / Елена Александровна Быстрицкая. - Москва: ФГУ «ЦНИКВИ Росмедтехнологий. - М., 2007. – 23 с.
5. *Дмитриев Г. А.* О возможной причине возникновения серологической резистентности при сифилитической инфекции / Г. А. Дмитриев, А. В. Афонин // Вестник дерматол. и венерол. – 2003. – № 2. - С. 47-48.
6. *Жулимова Н. Л.* Терапия больных сифилисом, инфицированных вирусами гепатитов В и С / Н. Л. Жулимова, Н. М. Герасимова, В. С. Полканов // Мат. научно-практич. конф. 27-28 ноября 2003 г. – М., 2003. – С. 14.
7. *Захаров В. К.* Особенности клиники, серологических реакций и имунного статуса у больных сифилисом с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом В / В. К. Захаров, С. В. Захаров, А. Д. Дюдюн // 8 Всерос. съезд дерматовенерол: Тез. научн. работ. – М., 2001. – С. 152.
8. *Захаров В. К.* Вновь возвращаясь к проблеме скрытого сифилиса / В. К. Захаров, В. П. Федотов, А. Д. Дюдюн // Дерматовенерология.

Косметология. Сексопатология. – 2001. – № 2-3 (4). – С. 40-43.
9. *Захаров В. К*. Оцінка ефективності лікування терцефом хворих на серорезистентний сифіліс / В. К. Захаров, В. П. Федотов, А. Д. Дюдюн // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2002. – № 3-4 (5). – С.139-142.
10. *Захаров С. В*. Применение эхинацеи пурпурной в комплексной терапии больных ранним скрытым сифилисом / С. В.Захаров // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2004. – № 3-4 (7). – С. 174-177.
11. *Захаров С. В*. Влияние аутоцитокинотерапии на содержание интерлейкинов и субпопуляций лимфоцитов в крови больных ранним скрытым сифилисом / С. В. Захаров, В. К. Захаров, А. Д. Дюдюн // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2004. – № 3-4 (7). – С. 263-266.
12. *Захаров С. В*. Комплексная терапия скрытого сифилиса с применением кагоцела / С. В. Захаров, В. К. Захаров / Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2006. – № 3-4 (9). – С. 161-166.
13. *Захаров С. В*. Ефективність цефтріаксону у комплексному лікуванні хворих на серологічну резистентність / С. В. Захаров, В. К. Захаров, А. Д. Дюдюн // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2004. – № 3-4 (9). – С. 29-32.
14. *Захаров С. В*. Оценка эффективности лечения раннего скрытого сифилиса / С. В. Захаров, В. К. Захаров // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – 2015. – № 1-2. – С. 16.
15. *Захаров С. В*. Сифіліс і печінка / С. В. Захаров, В. К. Захаров, В. В. Горбунцов, І. М. Макогон, О. Г. Скотаренко // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2015. – № 1-2. – С. 81-86.
16. *Игнатьева И. Г*. К вопросу о влиянии сопутствующих вирусных инфекций на развитие серорезистентности при сифилисе / И. Г. Игнатьева // Актуальн. вопросы дерматовенерол. Юбил. научн-практ. конф. (сб. научн. работ) – Омск., 2001. – С. 65-66
17. *Игнатьева И. Г*. Частота развития серорезистентности в зависимости от стадии заболевания и методики лечения / И. Г. Игнатьева // Актуальн. вопросы дерматовенерол. Юбил. научн-практ. конф. (сб. научн. работ) – Омск., 2001. – С. 66-67.
18. *Иванов О. Л*. Оценка иммунного статуса больных ранними сифилисом и его прогностическое значение для негативация серологических реакций / О. Л. Иванов, К. М. Ломоносов, М. А. Стенина // Росс. журнал кожн. и вен. болезней. – 1998. – № 6 – С. 47-51
19. *Ким А. Э.* Частота встречаемости HLA- гаплотипов у больных скрытым сифилисом / А. Э. Ким / ИППП. – 2000. – № 3. – С. 18
20. *Коновалова Э. Ш*. Эффективность лечения серорезистентного сифилиса прокаин-пенициллином в сочетании с пробеницидом / Э. Ш. Коновалова // 8-й Всерос. съезд дерматовенерол.: Тез. научн. работ. – М, 2001. – С. 39.
21. *Кулагин В. И.* Интерфероны и перспективы их применения у больных серорезистентностью / В. И. Кулагин, П. Г. Богуш, Т. В. Чистякова // Актуал. вопр. дерматовенер. Мат. юбил. конф., посв. 75-летию Тверского ОКВД. – Тверь, 2001. – С. 173-174.
22. *Ломакина Е. А*. Оценка эффективности цефтриаксона в комплексном лечении серорезистентного сифилиса : Автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.11 / Е. А. Ломакина // Москва, Рос. гос. мед. ун-т МЗ РСФСР. – М., 2002. – 22 с.
23. *Назаров П. Г*. Новая концепция формирования серорезистентности при сифилисе / П. Г. Назаров, М. Е. Старченко, Е. В. Касаткин // Вестн. дерматол. и венерол. – 1996. – С. 17-19.
24. *Прохоренков В. Н*. Особенности структурно-функционального состояния мембран лимфоцитов у больных сифилисом / В. Н. Прохоренков, С. Ю. Терещенко, А. Э. Островский // ИППП. – 2002. – № 3. – С.12-14.
25. *Радионов Д. В.* Серорезистентность после лечения сифилиса и некоторые причины ее возникновения / Д. В. Радионов // УЖДВК. – 2014. – № 1 (52). – С. 7-14.
26. *Родин Ю. А*. Персистенция бледной трепонемы и иммунитет при сифилисе / Ю. А. Родин, А. Ю. Родин // Вестник дерматол. и венерол. – 2000. – № 6. – С. 23-24.
27. *Соколовский Е. В*. Серологическая резистентность – это реальная угроза? / Е. В. Соколовский, Т. В. Красносельских, Л. П. Шпигель // ЗППП. – 1996. – № 1. – С. 23-27.
28. *Федотов В. П.* Сравнительная оценка эффективности лечения больных сифилисом различными методами / В. П. Федотов, В. К. Захаров, А. Д. Дюдюн // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2001. – № 1 (4). – С. 12-16.
29. *Федотов В. П*. Проблемы серорезистентности у больных сифилисом и новые подходы в ее терапии / В. П. Федотов, А. Д. Дюдюн, В. К. Захаров. // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2011. – № 1 (4). – С. 20-26.
30. *Актуальные* аспекты серорезистентности у больных сифилисом / Н. Ф. Цераиди, А. Т. Машников, Н. В.Коротков, И. Л. Дерюгин // ИППП. – 1998. – №4. – С. 23-26.
31. *Чеботарев В. В*. Серорезистентный сифилис – современная актуальная проблема / В. В. Чеботарев, Л. В. Павлик, Н. В. Чеботарева // Клин. дерматол. и венерол. – 2003. – № 3. – С. 20-22.

32. *К вопросу* о клинических, серологических рецидивах и серорезистентности у больных сифилисом / В. В.Чеботарев, Л. В. Павлик, Л. В. Бельченко, Н. В. Чеботарева // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2003. – № 1 (4). – С. 50-56.
33. *Чеботарев В. В*. Актуальные проблемы сифилидологии. – Ставрополь, 2005. –278 с.
34. *Чеботарева Н. В*. Фармакоэпидемиологическое и фармакологическое обоснование алгоритма лечения больных ранними формами сифилиса и диспансеризации / Н. В. Чеботарева // Метод. рекомендации. – Ставрополь, 2007. –16 с.
35. *Юлдашев К. А*. Причины развития серорезистентности при сифилисе / К. А. Юлдашев, К. М. Абзоиров // 3 Всерос. конгресс дерматовенерол.: тез. научн. раб. – Казань, 2009. – С. 98.
36. *К проблеме* серорезистентности: теория и практика / А. Д. Юцковский, А. А. Юцковская, Е. В. Миловидова, В. В. Ковтун // Проблемы дермат., венер., косметол на рубеже 21 века. – Владивосток, 2001. – С. 97-101.
37. *Ющенко О. М*. Эффективность лечения цефтриаксоном больных вторичным и скрытым ранним сифилисом : Автореф. дис. … канд. мед. наук: 1400.11 / Оксана Михайловна Ющенко. - Москва: ГУ ЦНИКВИ МЗ РСФСР. - М., 2004. – 19 с.

СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ СИФИЛИСА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ

Захаров С. В., Захаров В. К.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Приведены причины возникновения серологической резистентности после лечения сифилиса; прежде всего, это: начало лечения на позднем сроке инфицирования (ранний скрытый и вторичный рецидивный сифилис); сопутствующие заболевания (туберкулёз, ВИЧ, вирусные гепатиты *В* и *С*, наркомания, алкоголизм); нарушения иммунной системы; лечение больных бензатинбензилпенициллином; изменчивость антигенного состава бледной трепонемы; генетические дефекты макрофагов. Предложены наиболее эффективные методики лечения больных сифилисом с целью предотвращения развития серологической резистентности. Существует целый ряд еще не решенных вопросов, связанных с серологической резистентностью, которые требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: сифилис, серологическая резистентность, лечение.

SEROLOGIC RESISTANCE AFTER TREATMENT OF SYPHILIS: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND POSSIBLE SOLUTIONS

Zakharov S. V., Zakharov V. K.

"Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine" SE

The causes of serological resistance after treatment of syphilis are given; first of all they are: the beginning of the treatment in late term of infection (early latent and secondary recurrent syphilis); concomitant diseases (tuberculosis, HIV, viral hepatitis *B* and *C*, drug addiction, alcoholism); the immune system disorders; treatment of patients by benzathine benzyl penicillin; the Treponema pallidum antigenic composition variability; genetic defects of macrophages. The most effective methods of treatment of patients with syphilis are offered in order to prevent the development of serological resistance. There are a number of outstanding issues related to the serum resistance, which require further study.

Keywords: syphilis, serological resistance, treatment.

Захаров Сергей Вячеславович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Захаров Вячеслав Константинович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

zakhar.-s@iru