

Амбулаторное лечение больных ранним сифилисом дюрантными пенициллинами в сочетании с доксициклином

Мавров Г. И., Каменев В. И., Миронюк В. И.

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков

ВГУЗУ «Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия МЗ Украины», Полтава

Цель работы – повысить эффективность лечения больных ранними формами сифилиса. **Материалы и методы.** Подверглись наблюдению 537 больных активным ранним сифилисом, которые составили три исследуемые группы. Основная группа (293 больных) получала лечение бензатинбензилпенициллином одновременно с доксициклином. Контрольная группа (78 больных) получала только бензатинбензилпенициллин. Группа сравнения (166 больных) получала натриевую соль бензилпенициллина. **Результаты и обсуждение.** При сравнительном анализе трех групп пациентов выявлено, что при лечении бензатинбензилпенициллином в сочетании с доксициклином отдельные активные проявления сифилиса, в среднем, исчезали быстрее, чем при лечении только бензатинбензилпенициллином. **Вывод.** Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных первичным и вторичным сифилисом введением 2,4 млн. ЕД бензатинбензилпенициллина 1 раз (*N* 2-4) в неделю в сочетании с приемом внутрь доксициклина в дозе 0,1 г два раза в сутки 10-20 дней (в зависимости от срока заражения) свидетельствуют о высокой эффективности данной методики и о возможности ее применения в условиях амбулатории и дневного стационара.

Ключевые слова: сифилис, лечение, бензатинбензилпенициллин, доксициклин, серологический контроль.

Введение. В 1943 г., когда пенициллин был впервые применен для лечения сифилиса, начался нынешний этап в истории лечения этой инфекции. Пенициллин и его производные оказались наиболее эффективными средствами специфической терапии сифилиса; до сих пор они не имеют достойной альтернативы. Эти антибиотики хорошо проникают в лимфу и лимфатические узлы, которые являются резервуаром *T. pallidum* [8]. **Применение натриевой и калиевой солей бензилпенициллина** эффективно, однако требует введения препарата каждые 3-4 часа, что возможно только в условиях стационара. Дюрантные препараты пенициллина – бициллины позволяют сократить количество инъекций до 1-2 в неделю, однако они не всегда обеспечивают устойчивую концентрацию пенициллина в тканях. В последние годы стали накапливаться данные об участвовавших случаях клинических и серологических рецидивов, серорезистентности, а также развития нейросифилиса и других поздних форм у пациентов, леченных пролонгированными пенициллинами [3, 7, 9]. По-видимому, эйфория, вызванная первым опытом применения дюрантных пенициллинов, когда сифилис излечивали «одним уколом», уже прошла. В особенности это касается ослабленных пациентов

с сопутствующей патологией, с алкогольной и наркотической интоксикацией, ВИЧ инфицированных и проживающих в экологически неблагоприятных районах. Поэтому, назрела необходимость в разработке новых методов специфической терапии сифилитической инфекции с учетом современных особенностей эпидемиологии, клиники и патогенеза сифилиса.

При лечении ранних форм сифилиса могут применяться антибиотики резерва [5]:

- тетрациклины;
- макролиды;
- цефалоспорины.

Весьма скудные данные имеются в отношении доксициклина, который обладает высокой активностью против возбудителя сифилиса и входит в качестве резервного препарата в существующие методики лечения [6]. Эти данные позволяют предположить эффективность препарата; однако они не позволяют определить оптимальную дозу и длительность лечения, а также возможный эффект при сочетании его с препаратами пенициллинового ряда [4].

Цель работы – разработать новый метод лечения больных ранними формами сифилиса бензатинбензилпенициллином в сочетании с доксициклином. Провести сравнительный ана-

лиз ближайших и отдаленных результатов лечения больных сифилисом с применением разработанной методики.

Материалы и методы. С 2005 до 2013 гг. было пролечено и подверглось наблюдению всего 537 больных активным ранним сифилисом (срок заражения – до 1 года), которые составили три исследуемые группы (основную, контрольную и группу сравнения – Табл. 1):

- основная группа (293 больных) получала лечение бензатинбензилпенициллином (Ретарпен, Экстенцилин) одновременно с доксициклином (Доксибене, Докси-М-Ратифарм);
- контрольная группа (78 больных) получала только бензатинбензилпенициллин;
- группа сравнения (166 больных) получала натриевую соль бензилпенициллина.

Курсовые дозы определялись формой сифилиса (Табл. 2).

Всем больным проведено клиническое, лабораторное обследование (общие анализы крови,

мочи, кала), а также серологические реакции на сифилис и ВИЧ (ИФА). Серологическое обследование при установлении диагноза включало КСР, РИФ-200, РИФ-абс, РИТ. Для клинического и серологического контроля результатов лечения использовали динамику исчезновения сифилидов и скорость негативации стандартного комплекса серологических реакций – КСР. Поскольку скорость негативации КСР определяется не только эффективностью лечения, но зависит от срока заражения, то сравнения динамики негативации проводились только внутри подгруппы больных с одинаковой формой сифилиса (т. е. первичный сифилис сравнивался с первичным, вторичный свежий – со вторичным свежим, а вторичный рецидивный – со вторичным рецидивным).

Статистическая обработка полученных качественных и количественных показателей проводилась с использованием стандартного пакета прикладных программ *Microsoft Office* 2010 под *Windows* 7 на ПК. Была создана реляционная

Таблица 1 - Характеристика исследуемых групп больных по методу лечения, полу, диагнозу

Группы (метод лечения)	Пол	Форма сифилиса			Всего
		Первичный	Вторичный свежий	Вторичный рецидивный	
Основная группа (бензатинбензилпенициллин + доксициклин)	Муж.	65	41	26	132
	Жен.	57	68	36	161
	Всего	122	109	62	293
Контрольная группа бензатинбензилпенициллин	Муж.	11	10	10	31
	Жен.	13	16	18	47
	Всего	24	26	28	78
Группа сравнения пенициллин (натриевая соль)	Муж.	47	27	14	88
	Жен.	22	28	28	78
	Всего	69	55	42	166

Таблица 2 - Методы лечения в исследуемых группах

Группы	Форма сифилиса		
	Первичный	Вторичный свежий	Вторичный рецидивный
Основная группа	Бензатинбензилпенициллин 2,4 мл ЕД внутримышечно 1 раз в неделю две инъекции, одновременно доксициклин внутрь 0,1 г два раза в день 10 суток	Бензатинбензилпенициллин 2,4 мл ЕД внутримышечно 1 раз в неделю три инъекции, одновременно доксициклин внутрь 0,1 г два раза в день 15 суток	Бензатинбензилпенициллин 2,4 мл ЕД внутримышечно 1 раз в неделю четыре инъекции, одновременно доксициклин внутрь 0,1 г два раза в день 20 суток
Контрольная группа	Бензатинбензилпенициллин 2,4 мл ЕД внутримышечно 1 раз в неделю две инъекции	Бензатинбензилпенициллин 2,4 мл ЕД внутримышечно 1 раз в неделю три инъекции	Бензатинбензилпенициллин 2,4 мл ЕД внутримышечно 1 раз в неделю четыре инъекции
Группа сравнения	Натриевая соль бензилпенициллина 500 тыс. ЕД внутримышечно каждые 3 часа две недели	Натриевая соль бензилпенициллина 500 тыс. ЕД внутримышечно каждые 3 часа три недели	Натриевая соль бензилпенициллина 500 тыс. ЕД внутримышечно каждые 3 часа четыре недели

база данных в программе *Microsoft Access* 2010, куда вошли клинические и лабораторные данные на всех исследованных больных. Количественные данные и логические значения были импортированы в программу *Microsoft Excel* 2010, где с помощью встроенных статистических функций производились вычисления описательных статистик для каждой сравниваемой выборки: среднего значения, стандартной ошибки, моды, медианы, стандартного отклонения, дисперсии асимметрии и эксцесса. Сравнения групповых средних производили с помощью *Z*-теста и *t*-теста. Для сравнения динамики исчезновения клинических проявлений и скорости негативации КСР был применен дисперсионный анализ (*F*-тест) и регрессионный анализ. Уровень надежности был принят – 95 %. Для количественного анализа динамики негативации серологических реакций оценивали функцию «Наклон линии линейной регрессии» [2, 10].

Результаты и их обсуждение. Анализ ближайших результатов лечения больных сифилисом тремя методами:

- бензатинбензилпенициллином и доксициклином;
- только бензатинбензилпенициллином;
- натриевой солью бензилпенициллина, – показал их эффективность, о чем свидетельствует динамика разрешения активных проявлений заболевания на коже и слизистых оболочках (Табл. 3).

Сифилиды исчезали довольно быстро, и сроки исчезновения были сопоставимы с данными других исследователей, изучавших эффективность препаратов пенициллинового ряда при сифилисе [1]. При сравнительном анализе трех методов лечения выявлено, что при лечении бензатинбензилпенициллином в сочетании с доксициклином отдельные активные проявления сифилиса, в среднем, исчезали быстрее, чем при лечении только бензатинбензилпенициллином:

- эрозивный шанкр – на 2,6 дня быстрее;
- язвенный шанкр – на 3,1 дня быстрее;
- розеола – на 1,5 дня быстрее;
- широкие кондиломы – на 3,2 дня быстрее;
- папулы в полости рта – на 1,6 дня быстрее.

Сроки разрешения папул на гениталиях и папул на ладонях и подошвах были практически одинаковыми в сравниваемых подгруппах. В основной подгруппе выявлено значимое ускорение разрешения для:

- регионарного склераденита – на 3,8 суток ($P = 0,004$);
- широких кондилом – на 3,2 суток ($P = 0,002$);
- сифилитической ангины – на 4,1 суток ($P = 0,0001$).

При сравнительном анализе динамики разрешения клинических проявлений раннего сифилиса в основной группе и группе сравнения, получавшей натриевую соль бензилпенициллина, достоверных различий не было выявлено (Табл. 3). Полученные результаты можно рас-

Таблица 3 - Сроки разрешения (дни) сифилидов в основной группе, контрольной группе и группе сравнения

Клинический признак	Группы (метод лечения)		
	бензатинбензилпенициллин + доксициклин	бензатинбензилпенициллин	пенициллин (натриевая соль)
Эрозивный шанкр	6,3 ± 0,8*	8,9 ± 0,7	7,9 ± 0,5
Язвенный шанкр	10,0 ± 1,0*	13,1 ± 1,3	8,4 ± 0,9
Склераденит	15,3 ± 1,4*	19,1 ± 1,9	12,2 ± 1,3
Полиаденит	17,4 ± 1,6*	20,1 ± 2,1	15,9 ± 1,5
Розеола	7,7 ± 0,8*	9,2 ± 0,9	7,2 ± 0,6
Папулы туловища	13,8 ± 1,5	14,9 ± 1,9	13,0 ± 1,3
Папулы в полости рта	7,1 ± 0,8*	8,7 ± 1,4	7,7 ± 1,3
Папулы на гениталиях	10,4 ± 1,0	9,3 ± 1,3	11,3 ± 1,2
Широкие кондиломы	12,4 ± 1,8*	15,6 ± 1,8	10,9 ± 1,3
Папулы ладоней и подошв	14,8 ± 1,9	13,1 ± 1,0	11,8 ± 0,7
Ангина	7,8 ± 0,9*	11,6 ± 1,2	8,2 ± 0,8

ПРИМЕЧАНИЕ: * – $P < 0,05$.

ценить как преимущество предлагаемой методики лечения раннего сифилиса. По-видимому, при назначении бензатинбензилпенициллина и доксициклина происходит более быстрая элиминация возбудителя, что ускоряет разрешение активных проявлений, которые представляют собой реакцию тканей на трепонемы и продукты их жизнедеятельности.

Следует отметить, что только по динамике исчезновения сифилидов окончательно судить об эффективности лечения сифилиса нельзя. Для заключительных выводов необходимо изучение отдалённых результатов, непосредственным отражением которых является динамика негативации серологических реакций. Под термином «динамика негативации» понимается скорость уменьшения количества антител к *T. pallidum* и время, необходимое для их полного исчезновения. Динамику негативации серологических реакций можно оценить количественно с помощью регрессионного анализа, что позволяет сравнивать подгруппы больных, которые различаются только методом проводимой терапии [10].

Отдалённые результаты лечения были проанализированы у всех больных на основании динамики негативации серологических реакций при клинко-серологическом контроле

результатов лечения до 18 месяцев. Динамика негативации серологических реакций в основной группе и в группе сравнения различается. У больных, получавших лечение бензатинбензилпенициллином в сочетании с доксициклином, негативация происходит быстрее (Рис. 1).

Применение предложенных нами критериев оценки динамики негативации с помощью регрессионного анализа позволил выявить различия, которые не обнаруживались при обычном сравнении сроков негативации серологических реакций. Анализ кривой, отражающей кумулятивный процент негативации во времени, а именно, оценка наклона линии линейной регрессии позволяет лучше проанализировать отдалённые результаты лечения. Для характеристики динамики негативации серологических реакций в сравниваемых подгруппах был применен кумулятивный процент негативации – это показатель доли больных в изучаемой выборке, у которых произошла негативация к данному сроку или ранее. Графическое представление динамики негативации в сравниваемых подгруппах носило характер кривой накопления. Регрессионный анализ этой кривой позволил количественно оценить динамику негативации в подгруппах и сравнить их между собой (Рис. 1).

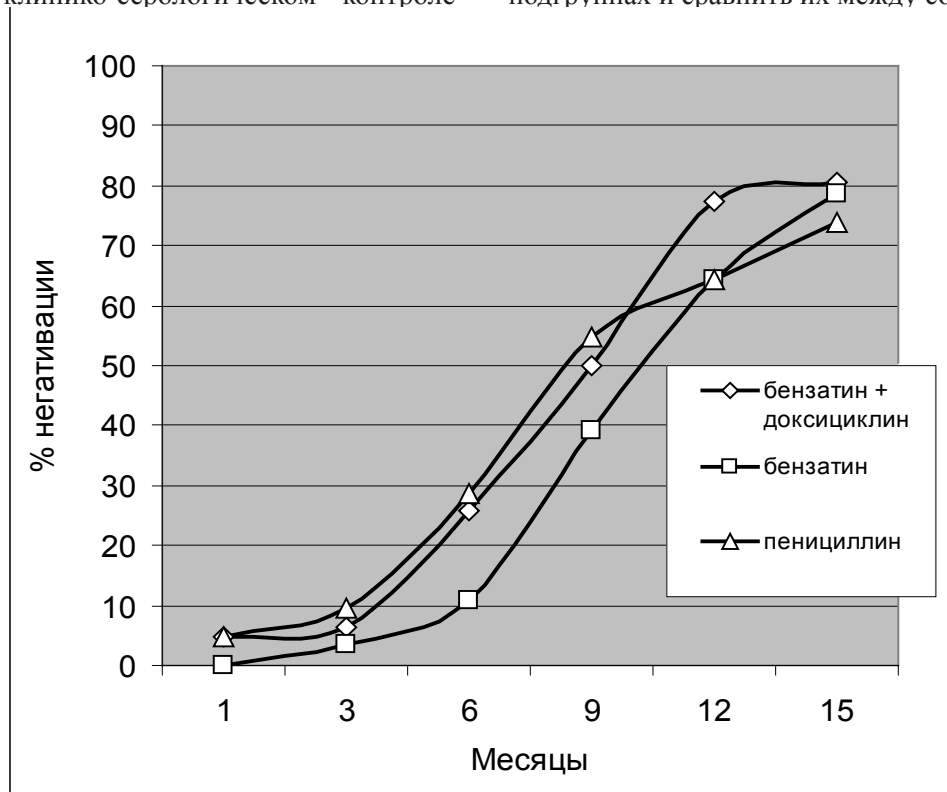


Рисунок 1. Динамика негативации стандартного комплекса серологических реакций у больных вторичным рецидивным сифилисом (кумулятивный процент). В основной группе негативация происходила быстрее по сравнению с контрольной группой: наклон линии линейной регрессии соответственно 6,19 и 6,09.

Для сравниваемых подгрупп при первичном сифилисе:

- наклон линии линейной регрессии составлял:
 - 1) в основной группе – 5,46;
 - 2) в контрольной группе – 6,25;
- коэффициент регрессии составлял:
 - 1) в основной группе – 12,41;
 - 2) в контрольной группе – 38,46.

При вторичном свежем сифилисе в основной группе негативация происходила быстрее по сравнению с контрольной группой, лечившейся только бензатинпенициллином; наклон линии линейной регрессии составлял:

- в основной группе – 7,45;
- в контрольной группе – 6,79.

При вторичном рецидивном сифилисе в основной группе негативация происходила также быстрее по сравнению с контрольной группой; наклон линии линейной регрессии составлял:

- в основной группе – 6,19;
- в контрольной группе – 6,09.

При сравнительном анализе динамики негативации КСР в основной группе больных, получавших бензатинбензилпенициллин в сочетании с доксициклином, и группе сравнения,

получавшей натриевую соль бензилпенициллина, достоверных различий не было выявлено (Рис. 1). Это свидетельствует о примерно равной эффективности обеих методик при лечении ранних форм активного сифилиса.

Таким образом, у больных, лечившихся бензатинбензилпенициллином в сочетании с доксициклином, негативация комплекса серологических реакций на сифилис происходила быстрее по сравнению с больными, лечившимися только бензатинбензилпенициллином. Это свидетельствует о благоприятных отдалённых результатах изучаемой методики и ее высокой эффективности для лечения раннего сифилиса. Методика отличается удобством в применении и может быть рекомендована для амбулаторного лечения.

Вывод. Ближайшие и отдалённые результаты лечения больных активным ранним сифилисом введением 2,4 млн. ЕД бензатинбензилпенициллина 1 раз (*N* 2-4) в неделю в сочетании с приемом внутрь доксициклина в дозе 0,1 г два раза в сутки 10-20 дней (в зависимости от срока заражения) свидетельствуют о высокой эффективности данных методик и о возможности их применения в условиях амбулатории и дневного стационара.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бензатин-бензилпенициллин (экстенциллин) в лечении больных сифилисом: опыт 5-летних наблюдений / В. А. Аковбян, А. А Кубанова., Л. М. Топоровский и др. // *Вестн дерматол венерол.* – 1998. - № 4. – С. 61-64.
2. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2010. – 320 с.
3. Мавров Г. И. Нейросифіліс на сучасному етапі: патогенез, клініка, діагностика, лікування / Г. И. Мавров, Е. Л. Баркалова, Л. Й. Пинковська // *Журнал дерматовенерологии и косметологи им. М. О. Торсуева.* – 2014. – № 1-2 (32). – С. 114-122.
4. Мавров Г. И. Сифіліс у споживачів психоактивних речовин: систематичний огляд літератури / Г. И. Мавров, В. І. Миронюк // *Дерматологія та венерологія.* – 2014. – № 3 (65). – С. 15-30.
5. Мавров И. И. Половые болезни / И. И. Мавров. – М.: АСТ-ПРЕСС, 2002. – 752 с.
6. Мавров И. И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: Рук-во для врачей / И. И. Мавров, Л. А. Болотная, И. М. Сербина. – Харьков : Факт, 2007. – 792 с.
7. Ghanem K. G. Management of adult syphilis / K. G. Ghanem, K. A. Workowski // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 53. – Suppl 3. – S110-S128.
8. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland / S. A. Lukehart, C. Godornes, B. Molini, P. Sonnett *et al.* // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 154-158.
9. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? / C. M. Marra, C. L. Maxwell, L. Tantaló *et al.* // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 38, No 7. – P. 1001-1006.
10. Rose M. S. Assessment of lack of fit in simple linear regression: an application to serologic response to treatment for syphilis / M. S. Rose // *Stat. Med.* – 1997. – Vol.16, No 4. – P. 373-384.

АМБУЛАТОРНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАННІЙ СИФІЛІС ДЮРАНТНИМИ ПЕНІЦИЛІНАМИ У ПОЄДНАННІ З ДОКСИЦИКЛІНОМ

Мавров Г. І., Каменєв В. І., Миронюк В. І.

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків

ВДНЗУ «Харківська медична академія післядипломної освіти МЗ України»

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія МОЗ України», Полтава

Мета роботи – підвищити ефективність лікування хворих з ранніми формами сифілісу. **Матеріали та методи.** Зазнали спостереження 537 хворих на активний ранній сифіліс, які склали три досліджувані групи. Основна група (293 хворих) отримувала лікування бензатинбензилпеніциліном одночасно з доксицикліном. Контрольна група (78 хворих) отримувала тільки бензатинбензилпеніцилін. Група порівняння (166 хворих) отримувала натрієву сіль бензилпеніциліну. **Результати та обговорення.** При порівняльному аналізі трьох груп пацієнтів виявлено, що при лікуванні бензатинбензилпеніциліном у поєднанні з доксицикліном окремі активні прояви сифілісу, у середньому, зникали швидше, ніж при лікуванні тільки бензатинбензилпеніциліном. **Висновок.** Найближчі та віддалені результати лікування хворих на первинний і вторинний сифіліс введенням 2,4 млн. Од бензатинбензилпеніциліну 1 раз (N 2-4) у тиждень у поєднанні з прийомом всередину доксицикліну в дозі 0,1 г два рази на добу 10-20 днів (залежно від терміну зараження) свідчать про високу ефективність даної методики і про можливість її застосування в умовах амбулаторії та денного стаціонару.

Ключові слова: сифіліс, лікування, бензатинбензилпеніцилін, доксициклін, серологічний контроль.

OUTPATIENT TREATMENT OF PATIENTS WITH EARLY SYPHILIS WITH THE LASTING PENICILLIN IN CONJUNCTION WITH DOXYCYCLINE

Mavrov G. I., Kamenev V. I., Myronyuk V. I.

"Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv

"Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education MZ Ukraine" HSTIU

"Ukrainian Medical Dental Academy of the Ministry of Health of Ukraine" HSTIU, Poltava

Purpose – to increase the effectiveness of treatment of patients with early forms of syphilis. **Materials and methods.** 537 patients with active early syphilis distributed to three test groups were subjected to monitoring. The main group (293 patients) was treated with benzathine benzyl-penicillin in conjunction with doxycycline. The control group (78 patients) received benzathine benzyl-penicillin only. The comparison group (166 patients) was treated with the sodium salt of penicillin. **Results and discussion.** Comparative analysis of the three groups of patients showed that under the treatment with benzathine benzyl-penicillin in combination with doxycycline individual active manifestations of syphilis, on average, disappeared faster than under the treatment only with benzathine benzyl-penicillin. **Conclusion.** Immediate and long-term results of treatment of patients with primary and secondary syphilis by administration of 2.4 million Units of benzathine benzyl-penicillin 1 time (number 2-4) a week in combination with oral doxycycline at a dose of 0.1 g twice a day 10-20 days (depending on the duration of infection) testify to the high efficiency of this method and the possibility of its application in the outpatient clinic and day hospital.

Keywords: syphilis, treatment with benzathine benzyl-penicillin, doxycycline, serological monitoring.

Мавров Геннадій Іванович – доктор медичних наук, професор, завідує відділом ІППП / ВІС Государственного учреждения «Інститут дерматології і венерології НАМН України», Харків, завідує кафедрою дерматовенерології і ВІС/СПІД Харьковской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины.

Каменєв Володимир Іванович – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішніх захворювань і медицини неотложних состояний с кожними і венерическими болезнями, Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия» МЗ Украины, Полтава

Миронюк Вікторія Ігорівна – врач-дерматовенеролог, соискатель Государственного учреждения «Інститут дерматології і венерології НАМН України», Харків.
uniidiv@gmail.com