

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

СИФІЛІС

Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Степаненко Віктор Іванович	завідувач кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дерматовенерологія», заступник голови з клінічних питань (дорослі);
Корольова Жаннета Валентинівна	професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча дерматовенерологія», заступник голови з клінічних питань (діти);
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», ст.н.с., к.мед.н., заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
Айзятулов Рушан Фатіхович	завідувач кафедри дерматовенерології Донецького національного медичного університету імені М. Горького, д.мед.н, професор;
Болотна Людмила Анатоліївна	завідувач кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.мед.н., професор;
Бондар Сергій Анатолійович	завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.мед.н., професор;
Денисенко Ольга Іванівна	завідувач кафедри дерматовенерології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», д.мед.н., професор; модератор робочої групи;
Дюдюн Анатолій Дмитрович	завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», д.мед.н., професор;

Калюжна Лідія Денисівна	професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор;
Каменев Володимир Іванович	головний лікар Полтавського обласного шкірно- венерологічного диспансеру, к.мед.н, доцент;
Карпюк Леся Василівна	головний лікар Волинського обласного шкірно- венерологічного диспансеру;
Коваленко Юрій Борисович	головний лікар Комунальної установи «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» Запорізької обласної ради, к.мед.н, доцент;
Корнієнко Віктор Валентинович	директор Територіального медичного об'єднання «Дерматовенерологія» м. Києва;
Мавров Геннадій Іванович	завідувач кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.мед.н., професор;
Максимова Ірина Станіславівна	головний лікар Миколаївського обласного шкірно- венерологічного диспансеру Миколаївської обласної ради;
Маняк Наталія Володимирівна	головний лікар Рівненського обласного шкірно- венерологічного диспансеру;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний поза- штатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика - сімейна медицина»;
Пушкарєнко Сергій Вікторович	головний лікар Закарпатського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру, к.мед.н.;
Рибалко Микола Федорович	головний лікар Комунального закладу «Херсонський обласний шкірно венерологічний диспансер»;

Рощенюк Лариса Вадимівна	головний лікар Комунального закладу «Харківський Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер №1», к.мед.н.;
Свирид Сергій Григорович	професор кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор;
Святенко Тетяна Вікторівна	професор кафедри дерматовенерології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», д.мед.н., професор;
Сизон Оріся Орестівна	доцент кафедри сімейної медицини, поліклінічної справи та дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н, доцент;
Фомюк Анатолій Адамович	головний лікар Житомирського обласного шкірно-венерологічного диспансеру Житомирської обласної ради;
Франкенберг Аркадій Артурович	головний лікар Дніпропетровського обласного шкірно-венерологічного диспансеру, к.мед.н, доцент;
Хара Олександр Іванович	головний лікар Комунальної установи «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер», к.мед.н., доцент (за згодою);
Хилинський Михайло Михайлович	заступник директора Територіального медичного об'єднання «Дерматовенерологія», головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради зі спеціальності «Дерматовенерологія».

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.тех.н.;
-----------------------------	--

Мельник Євгенія Олександрівна	начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних
настанов)

Рецензенти

Дащук Андрій Михайлович	завідувач кафедри дерматології, венерології і СНІДу Харківського національного медичного університету, д.мед.н., професор;
Лебедюк Михайло Миколайович	завідувач кафедри дерматології, венерології Одеського національного медичного університету, д.мед.н., професор

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2020 рік.

ШКАЛИ ДОКАЗІВ І ГРАДАЦІЇ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Рівні доказовості

- Ia.** Докази, отримані з мета-аналізу рандомізованих контрольованих досліджень.
- Ib.** Докази, отримані щонайменше з одного рандомізованого контрольованого дослідження.
- IIa.** Докази, отримані принаймні з одного добре спланованого дослідження без рандомізації.
- IIb.** Докази, отримані щонайменше з одного іншого типу добре розробленого квазіекспериментального дослідження.
- III.** Докази отримані з добре розроблених, що не є експериментальними описовими, досліджень, таких як порівняльні дослідження, кореляційні дослідження і дослідження випадок-контроль.
- IV.** Докази, отримані зі звітів експертного комітету або думок і / або клінічного досвіду авторитетних фахівців.

Градація рекомендацій

A (рівні доказів Ia, Ib)

Вимагає наявності принаймні одного рандомізованого контрольованого дослідження як частина літературних джерел хорошої якості та узгодженості з урахуванням конкретних рекомендацій.

B (рівні доказів IIa, IIb, III)

Вимагає наявності добре проведених клінічних досліджень, але без будь-яких рандомізованих клінічних досліджень по темі рекомендації.

C (Докази IV)

Вимагає доказів з доповідей комітету експертів або думок і / клінічного досвіду авторитетних фахівців. Вказує на відсутність безпосередньо застосовних досліджень хорошої якості.

Перелік скорочень

АКН	адаптована клінічна настанова
АТ	антитіла
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВС	вроджений сифіліс
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ПІСШ	інфекції, що передаються статевим шляхом
ІФА	імуноферментний аналіз
ІХГ	імунохроматографія
ІХЛ	імунохемілюмінесценція
КСК	клініко-серологічний контроль
КСО	клініко-серологічне обстеження
НГУ	негонококовий уретрит
НС	нейросифіліс
НТТ	нетрепонемні тести
НУО	неурядові організації
ПШТ	простий швидкий тест
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
РІБТ	реакція іммобілізації блідих трепонем
РІФ	реакція імунофлюоресценції
РКС	робітники комерційного сексу
РМП	реакція мікропреципітації
РНК	рибонуклеїнова кислота
РПГА	реакція пасивної гемаглютинації
СІН	споживачі ін'єкційних наркотиків
ТТ	трепонемні тести
ХПР	хибно-позитивні реакції
ЦСР	цереброспінальна рідина
ЧСЧ	чоловіки, що мають статеві відносини з чоловіками
RPR	Rapid Plasma Reagins, тест швидких плазмових реагінів
TRUST	Toluidin Red Unheated Serum Test, тест з толуїдиновим червоним і непрогрітою сироваткою
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory test, тест дослідницької лабораторії венеричних захворювань
USR	Unheated Serum Reagins, тест на реагіни з непрогрітій сироваткою

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Клінічна настанова – документ, що містить систематизовані положення стосовно медичної допомоги при певній нозології чи при певному клінічному питанні. Клінічна настанова розробляється з дотриманням певної методології і має на меті максимально допомогти лікарю та пацієнту в прийнятті рішення в певних клінічних ситуаціях. В основу створення настанови покладено інформацію, що відповідає критеріям доказової медицини.

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України, за основу якої взято з наступних джерел доказової інформації:

- 1. European guideline on the management of syphilis (2014)**
- 2. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Centers for Disease Control and Prevention, USA (2014)**
- 3. BASHH Clinical Effectiveness Group. UK National Guidelines on Early and Late Syphilis (2008)**

Адапована клінічна настанова «Сифіліс», відповідно до свого визначення, має метою надання допомоги практикуючому лікарю в прийнятті раціонального рішення пацієнтам з сифілісом, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, лікарських засобів та організаційних засад медичної допомоги. Дані рекомендації являють собою результат синтезу зарубіжних досліджень і досвіду, накопиченого Українськими фахівцями та експертами з інших країн.

Запропонована адаптована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її неможна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретно клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі.

ВСТУП

Визначення

Сифіліс – інфекційне захворювання, яке викликається блідою трепонемой (*Treponema pallidum*), і передається переважно статевим шляхом, що характеризується ураженням шкіри, слизових оболонок, нервової системи, внутрішніх органів і опорно-рухового апарату.

Етіологія і епідеміологія

Збудник сифілісу відноситься до порядку *Spirochaetales*, сімейству *Spirochaetaeaceae*, роду *Treponema*, виду *Treponema pallidum*, підвиду *pallidum* (син. *Spirochaeta pallidum*). Бліда трепонема легко руйнується під впливом зовнішніх агентів: висихання, прогрівання при 55°C протягом 15 хв., вплив 50-56% розчину етилового спирту. У той же час низькі температури сприяють виживанню блідої трепонеми.

Бліда трепонема представляє собою мікроорганізм спіралевидної форми; число обертів спіралі від 8 до 12, її завитки рівномірні, мають ідентичну будову. Здійснює характерні види руху: обертальні, поступальні, хвилеподібні і згинальні. Розмножується переважно шляхом поперечного ділення на два або кілька сегментів, кожен з яких виростає потім в дорослу особину. Мікроорганізм також може існувати у вигляді цист і L-форм. Циста є формою виживання блідої трепонеми в несприятливих умовах середовища, розглядається як стадія спокою *T. pallidum* і володіє антигенною активністю. L-форма є способом виживання блідої трепонеми, має слабку антигенну активність.

За даними офіційної державної статистичної звітності, епідеміологічна ситуація щодо рівня захворюваності на сифіліс в Україні характеризується в цілому поступовим зниженням (у 2014р. – 3674 випадки (8,6 на 100 000 населення) в 2015 р. – 3228 випадків (7,6 на 100 000 населення).

Коментар робочої групи:

На фоні зниження загальної захворюваності на сифіліс відзначається збільшення числа зареєстрованих випадків нейросифілісу з переважанням його пізніх форм.

Епідеміологічні дослідження показують, що поширеність сифілісу серед населення України є нерівномірною. Чітко виділяються так названі уразливі групи, що відіграють ведучу роль у динаміці епідемічного процесу (робітники комерційного сексу (РКС), чоловіки, що мають статеві відносини з чоловіками (ЧСЧ), споживачі ін'єкційних наркотиків (СІН).

Приналежність до даних груп визначається на підставі збору анамнезу та даних об'єктивного дослідження (сліди від ін'єкцій, т. і.) лікарем, та/або на підставі даних про суб'єкта, надані неурядовими організаціями (НУО). При наданні дерматовенерологічної допомоги представникам уразливих щодо зараження ВІЛ груп населення рекомендується:

- проведення діагностики за допомогою швидких (cito test) тестів;*
- призначення превентивного лікування на підставі даних конфронтації (наявність підтвердженого сифілісу у статевого партнера);*
- призначення одноразових та скорочених схем лікування з метою покращення комплаєнтності.*

У зв'язку зі зростанням статевої передачі ВІЛ, взаємозалежності епідемії ВІЛ і ІПСШ та концентрації ІПСШ, зокрема заразних форм сифілісу серед певних маргінальних, груп, особливо уразливих до інфікування ВІЛ (робітники комерційного сексу, чоловіки, що мають секс з чоловіками, споживачі психоактивних речовин, та інші) надані нижче послідовність, та пріоритет в використанні діагностичних та лікувальних методів МОЖЕ БУТИ ЗМІНЕНО НА КОРИСТЬ ШВИДКИХ, ПРОСТИХ ЛАБОРАТОРНИХ ТЕСТІВ ТА ОДНОРАЗОВИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ при наданні лікувально-діагностичної допомоги представникам уразливих груп населення.

Класифікація

Коментар робочої групи:

На даний час в Україні використовується міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду (МКХ-10)

A50 Природжений сифіліс

A50.0 Ранній вроджений сифіліс з симптомами

Будь-яке вроджений сифілітичний стан, уточнений як ранній або проявився у віці до двох років.

Ранній вроджений сифіліс:

- шкіри;
- шкіри та слизових оболонок;
- вісцеральний.

Ранній вроджений сифілітичний (а):

- ларингіт;
- окулопатія;
- остеохондропатія;
- фарингіт;
- пневмонія;

- риніт.

A50.1 Ранній вроджений сифіліс прихований

Природжений сифіліс без клінічних проявів, з позитивною серологічною реакцією і негативним результатом при дослідженні цереброспінальної рідини, що проявився у віці до двох років.

A50.2 Ранній вроджений сифіліс неуточнений

Природжений сифіліс БДУ (без додаткових уточнень), що проявився у віці до двох років.

A50.3 Пізнє вроджене сифілітичне ураження очей

Пізній вроджений сифілітичний інтерстиціальний кератит (H19.2).

Пізня вроджена сифілітична окулопатія (H58.8).

Виключена тріада Гетчинсона (A50.5).

A50.4 Пізній вроджений нейросифіліс (ювенільний нейросифіліс)

Деменція паралітична ювенільна.

Ювенільний (а):

- прогресивний параліч;
- спинна сухотка;
- табопараліч.

Пізній вроджений сифілітичний (а):

- енцефаліт (G05.0);
- менінгіт (G01);
- поліневропатія (G63.0).

При необхідності ідентифікувати будь-який зв'язок із відповідним захворюванням психічний розлад використовують додатковий код.

Виключена: тріада Гетчинсона (A50.5).

A50.5 Інші форми пізнього вродженого сифілісу з симптомами

Будь-яке вроджений сифілітичний стан, уточнений як пізній або той, який проявився через два роки або більше з моменту народження.

Суглоби Клаттона (M03.1).

Гетчинсона:

- зуби;
- тріада.

Пізній вроджений:

- кардіоваскулярний сифіліс (198.);
- сифілітична:
 - артропатія (M03.1);
 - остеохондропатія (M90.2).

Сифілітичний сідлоподібний ніс.

A50.6 Пізній вроджений сифіліс прихований

Природжений сифіліс без клінічних проявів, з позитивною серологічною реакцією і негативним тестом цереброспінальної рідини, що проявився у віці двох і більше років.

A50.7 Пізній вроджений сифіліс неуточнений

Природжений сифіліс БДУ, що проявився у віці двох і більше років.

A50.9 Вроджений сифіліс неуточнений

A51 Ранній сифіліс

A51.0 Первинний сифіліс статевих органів

Сифілітичний шанкр БДУ.

A51.1 Первинний сифіліс анальної області

A51.2 Первинний сифіліс інших локалізацій

A51.3 Вторинний сифіліс шкіри та слизових оболонок

Широка кондилома.

Сифілітична (і):

- алопеція (L99.8);
- лейкодерма (L99.8);
- вогнища на слизових оболонках.

A51.4 Інші форми вторинного сифілісу

Вторинні сифілітичні (е) (а):

- запальне захворювання жіночих тазових органів (N74.2);
- іридоцикліт (H22.0);
- лімфаденопатія;
- менінгіт (G01);
- міозит (M63.0);
- окулопатія НКДР (H58.8);
- періостит (M90.1).

A51.5 Ранній сифіліс прихований

Сифіліс (набутий) без клінічних проявів з позитивною серологічною реакцією і негативною пробєю цереброспінальної рідини та давністю менше двох років після зараження.

A51.9 Ранній сифіліс, неуточнений

A52 Пізній сифіліс

A52.0 Сифіліс серцево-судинної системи

Кардіоваскулярний сифіліс БДУ (I98.0).

Сифілітична (ий):

- аневризма аорти (I79.0);
- аортальна недостатність (I39.1);
- аортит (I79.1);
- церебральний артеріїт (I68.1);

- ендокардит БДУ (I39.8);
- міокардит (I41.0);
- перикардит (I32.0);
- легенева недостатність (I39.3).

A52.1 Нейросифіліс з симптомами

Артропатія Шарко (M14.6).

Пізній сифілітичний (а):

- неврит слухового нерва (H49.0);
- енцефаліт (G05.0);
- менінгіт (G01);
- атрофія зорового нерва (H48.0);
- поліневропатія (G63.0);
- ретробульбарний неврит (H48.1).

Сифілітичний паркінсонізм (G22).

Спинна сухотка.

A52.2 немає симптомів нейросифіліс

A52.3 Нейросифіліс неуточнений

Гумма (сифілітична).

Сифіліс (пізній) центральної нервової системи БДУ.

Сифілома.

A52.7 Інші симптоми пізнього сифілісу

Сифілітичне ураження ниркових клубочків (N 08.0).

Гумма (сифілітична) будь-яких локалізацій, крім класифікованих в рубриках A52.0-A52.3.

Сифіліс пізній, або третинний.

Пізній сифілітичний (а):

- бурсит (M73.1);
- хориоретиніт (H32.0);
- епісклерит (H19.0);
- запальне захворювання жіночих тазових органів (N74.2);
- лейкодерма (L99.8);
- окулопатія НКДР (H58.8);
- перитоніт (K67.2).

Сифіліс (без уточнення стадії):

- кістки (M90.2);
- печінки (K77.0);
- легень (J99.8);
- м'язів (M63.0);
- синовіальний (M68.0).

A52.8 Пізній сифіліс прихований

Сифіліс (набутий) без клінічних проявів, з позитивною серологічної реакцією і негативною пробою цереброспинальної рідини, давністю два роки або більше після зараження.

*A52.9 Пізній сифіліс неуточнений****A53 Інші та неуточнені форми сифілісу****A53.0 Прихований сифіліс, неуточнений як ранній або пізній*

Прихований сифіліс БДУ.

Позитивна серологічна реакція на сифіліс.

A53.9 Сифіліс неуточнений

*Інвазія, викликана *Treponema pallidum*, БДУ. Сифіліс (набутий) БДУ.*

Виключений: сифіліс БДУ, що з'явився причиною смерті у віці до двох років (A50.2).

МКХ-10 не завжди відображає клінічні форми захворювання. Так, A51.4 (інші форми вторинного сифілісу) включає раннє ураження нервової системи, внутрішніх органів і опорно-рухового апарату. Немає поділу асимптомного нейросифілісу на ранній і пізній, внаслідок чого всі хворі з безсимптомним перебігом нейросифілісу незалежно від давності захворювання відносяться до пізнього сифілісу (A52.2). Шифр МКХ-10, що закінчується цифрою 9 (A50.9; A51.9, A52.9 і A53.9), а також A50.2 і A50.7 відображають форми інфекції, не підтверджені лабораторними методами діагностики.

Шляхи інфікування

Статевий (найчастіший і типовий шлях інфікування; зараження відбувається через пошкоджену шкіру або слизові оболонки);

Трансплацентарний (передача інфекції від хворої матері плоду через плаценту, яка веде до розвитку вродженого сифілісу);

Трансфузійний (при переливанні крові від донора, хворого на сифіліс в будь-якій стадії);

Контактно-побутовий (є рідкістю; зустрічається переважно у дітей при побутовому контакті з батьками, які мають сифілітичні висипання на шкірі і / або слизових оболонках);

Професійний (інфікування персоналу лабораторій, що працює з зараженими експериментальними тваринами, а також акушерів-гінекологів, хірургів, стоматологів, патологоанатомів, судмедекспертів при виконанні професійних обов'язків).

Коментар робочої групи

Можливе зараження сифілісом грудних дітей через молоко жінок, що годують, хворих на сифіліс. Також до заразних біологічних рідин відносяться слина і сперма хворих на сифіліс з клінічними проявами відповідних локалізацій. Випадків зараження через піт і сечу не спостерігалось.

КЛІНІЧНА КАРТИНА

Інкубаційний період починається з проникнення збудника сифілісу через пошкоджену шкіру або слизову оболонку і закінчується появою первинного афекту. У середньому тривалість інкубаційного періоду становить від 2 тижнів до 2 місяців, цей період може скоротитися до 8 днів або, навпаки, подовжитися до 190 днів. Скорочення інкубаційного періоду спостерігається при реінфекції і при попаданні збудника сифілісу в організм з декількох вхідних воріт, що прискорює генералізацію інфекції і розвиток імунних змін в організмі. Подовження інкубаційного періоду спостерігається в результаті застосування невеликих доз трепонемотичних антибактеріальних препаратів з приводу інтеркурентних захворювань.

Первинний сифіліс (A51.0-A51.2). У місці попадання блідих трепонем розвивається первинний афект — ерозія або виразка діаметром від 2-3 мм (*карликовий шанкр*) до 1,5-2 см і більше (*гігантський шанкр*), округлих обрисів, з рівними краями, гладким, блискучим дном рожевого або червоного, іноді сірувато-жовтого кольору, блюдцеподібної форми (*виразка*), з мізерним серозним виділенням, безболісна при пальпації; в основі первинної сифіломи — щільноеластичний інфільтрат. Первинний афект супроводжується регіонарним лімфаденітом, рідше лімфангітом; може бути типовим (*ерозивний, виразковий*) і атиповим (*індуративний набряк, шанкр-панарицій і шанкр-амигдаліт*); одиничним і множинним; генітальним, перигенітальним і екстрагенітальним; при приєднанні вторинної інфекції — ускладненим (вульвіт, вульвовагініт, баланіт, баланопостит, фімоз, парафімоз, гангренізація, фagedенізм). В кінці первинного періоду з'являється поліаденіт і загальна інфекційна симптоматика (*інтоксикаційний синдром*).

Вторинний сифіліс (A51.3). Обумовлений гематогенною дисемінацією інфекції на тлі розвитку інфекційного імунітету і проявляється: висипаннями на шкірі (*розеольозними (плямистими), папульозними (вузликовими), папулопустульозними (гнійничковими) і рідко везикулезними*) і / або слизових оболонках (*обмеженими і зливними розеольозними і папульозними сифілідами*); лейкодермою, алопецією. Можливі залишкові явища

первинного сифілісу, ураження внутрішніх органів, опорно-рухового апарату і нервової системи (A51.4).

Третинний сифіліс (A52.7). Може розвиватися безпосередньо за вторинним сифілісом, але в більшості випадків між вторинним і третинним періодами спостерігається *прихований період*. Поява симптомів третинного сифілісу можливо через багато років після зараження при безсимптомному перебігу інфекції. Виявляється висипаннями на шкірі / слизових оболонках (*бугорковий і гумозний сифіліди, третинна розеола Фурньє*), ураженнями внутрішніх органів, опорно-рухового апарату і нервової системи (A52.0-A52.7).

Прихований сифіліс. Розрізняють *ранній (A51.5)* (до 2 років з моменту інфікування), *пізній (A52.8)* (понад 2 років з моменту інфікування) і *неуточнений як ранній або пізній (A53.0) прихований сифіліс*. Характеризується відсутністю клінічних проявів. Хворих на ранній прихований сифіліс в епідемічному відношенні слід вважати небезпечними, так як у них можуть виникнути заразні прояви захворювання. Діагноз встановлюється на підставі результатів дослідження сироватки крові за допомогою серологічних методів (нетрепонемних і трепонемних тестів) і анамнестичних даних. У деяких випадках діагностиці сифілісу допомагають дані об'єктивного огляду (рубець на місці колишньої первинної сифіломи, збільшення лімфатичних вузлів), а також поява температурної реакції загострення (*реакція Яриша - Герксгеймера*) після початку специфічного лікування.

Природжений сифіліс (A50). Розвивається внаслідок інфікування плода під час вагітності. Джерелом зараження плода є тільки хвора на сифіліс мати. Розрізняють *ранній* (проявляється в перші 2 роки життя) і *пізній* (проявляється в більш пізньому віці) *вроджений сифіліс*, що протікає як з клінічними проявами (*маніфестний*) (A50.0; A50.3-A50.5), так і без них (*прихований*) (A50.1; A50.6).

Ранній вроджений сифіліс з симптомами (A50.0). Характеризується 3 групами симптомів:

1) *патогномонічні для вродженого* і не зустрічаються при набутому сифілісі (сифілітичний пемфігоїд, дифузна інфільтрація шкіри Гохзингера, специфічний риніт (суха, катаральна і виразкова стадії) і остеохондрит довгих трубчастих кісток Вегнера (I, II і III ступеня, виявляється при рентгенологічному дослідженні; I ступінь діагностичного значення не має, так як аналогічні зміни можуть спостерігатися і при рахіті);

2) *типові прояви сифілісу*, що зустрічаються не тільки при ранньому природженому, а й при набутому сифілісі (папульозна висипка на кінцівках,

сідницях, обличчі, іноді по всьому тілу; в місцях мацерації — ерозивні папули і широкі кондиломи; розеольозний висип (зустрічається рідко), рауцедо, алопеція, ураження кісток у вигляді періоститу, остеопорозу і остеосклерозу, кісткових гумм; ураження внутрішніх органів у вигляді специфічних гепатиту, гломерулонефриту, міокардиту, ендо- та перикардиту і ін., ураження центральної нервової системи у вигляді специфічного менінгіту, гідроцефалії і т. д.);

3) *загальні і локальні симптоми*, що зустрічаються і при інших внутрішньоутробних інфекціях: «старечий вид» новонародженого (шкіра зморшкувата, в'яла, брудно-жовтого кольору); мінімальна довжина і маса тіла з явищами гіпотрофії, аж до кахексії; гіпохромна анемія, лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, тромбоцитопенія; гепатоспленомегалія; хориоретинит (IV типу); оніхії і паронихии. Плацента при сифілісі збільшена, гіпертрофована; її маса становить 1:4-1:3 (в нормі 1:6-1:5) від маси плоду.

Пізній вроджений сифіліс з симптомами (A50.3; A50.4). Характеризується *достовірними ознаками* (тріада Гетчинсона: паренхіматозний кератит, лабіринтова глухота, зуби Гетчинсона), *ймовірними ознаками* (шаблевидні гомілки, хориоретиніти, деформації носа, променисті рубці навколо рота, ягодицеобразний череп, деформації зубів, сифілітичні жене, ураження нервової системи у вигляді гемипарезов і гемиплегій, розладів мови, недоумства, церебрального дитячого паралічу і джексоновської епілепсії) і *дистрофія* (потовщення грудинно кінця правої ключиці, дистрофії кісток черепа у вигляді «олімпійського» чола, високе «готичне» або «стрілчасте» небо, відсутність мечоподібного відростка грудини, інфантильний мізинець, широко розставлені верхні різці, горбок на жувальній поверхні першого моляра верхньої щелепи). Крім того, характерні специфічні ураження на шкірі і слизових оболонках у вигляді бугоркових і гумозних сифілідів шкіри, слизових оболонок, ураження органів і систем, особливо кісткової (періостит, остеоперіостит, гумозний остеомієліт, остеосклероз), печінки і селезінки, серцево-судинної, нервової та ендокринної систем.

Нейросифіліс. Розрізняють *асимптомним і маніфестний нейросифіліс*. По термінах від моменту зараження нейросифіліс умовно поділяють на *ранній* (до 5 років з моменту зараження) і *пізній* (понад 5 років з моменту зараження). Такий поділ повністю не визначає всіх сторін ураження нервової системи, так як клінічні прояви нейросифілісу представляють собою єдину динамічну систему з комбінацією симптомів ранніх і пізніх форм.

Асимптомним нейросифіліс (A51.4; A52.2) характеризується відсутністю клінічних проявів. Діагноз ґрунтується на патологічних змінах, виявлених при дослідженні цереброспінальної рідини.

Нейросифіліс з симптомами. Виявляється будь-якими неврологічними або психічними порушеннями, які мають гострий або підгострий розвиток і прогресують протягом декількох місяців або років. Найчастіше з *ранніх форм нейросифіліса* (A51.4) зустрічається менінговаскулярний сифіліс, в клінічній картині якого переважають симптоми ураження оболонок і судин мозку: сифілітичний менінгіт (гострий конвексітальний, гострий базальний, гостра сифілітична гідроцефалія), сифілітичний увеїт (хоріоретиніт, ірит), васкулярний нейросифіліс (ішемічний, рідше геморагічний інсульт), спинальний менінговаскулярний сифіліс (сифілітичний менінгомієліт). До *пізніх форм нейросифіліса* відносять прогресуючий параліч, спинну сухотку, табопараліч, атрофію зорових нервів (A52.1) і гумозний нейросифіліс (A52.3), в клінічній картині яких переважають симптоми ураження паренхіми мозку.

Сифіліс внутрішніх органів і опорно-рухового апарату за термінами від моменту зараження умовно поділяють на *ранні* (до 2 років з моменту зараження) і *пізні* (понад 2 років з моменту зараження) *форми*.

ДІАГНОСТИКА

Для лабораторної діагностики сифілісу застосовуються прямі і непрямі методи. **Прямі методи діагностики** виявляють самого збудника або його генетичний матеріал. До **непрямих методів діагностики** сифілісу відносяться тести, що виявляють антитіла до збудника сифілісу в сироватці крові і цереброспінальній рідині [54].

Абсолютним доказом наявності захворювання є виявлення блідої трепонеми в зразках, отриманих з вогнищ уражень, за допомогою:

- **мікроскопічного дослідження в темному полі зору;**
- **імуногістохімічного дослідження** з використанням моноклональних або поліклональних антитіл;
- виявлення специфічної ДНК і РНК збудника **молекулярно-біологічними методами** з використанням тест-систем, дозволених до медичного застосування в Україні.

Прямі методи використовуються для діагностики ранніх форм захворювання (первинний і вторинний сифіліс) з клінічними проявами (виразкові елементи), для підтвердження вродженого сифілісу (тканина

пуповини, плаценти, органи плоду, відокремлюване слизової оболонки носа, вміст везикул, виділення з поверхні папул) .

Коментар робочої групи

- *Рясна колонізація слизової оболонки рота і прямої кишки непатогенними трепонемами, морфологічно подібними до *T. pallidum* (*T. refringens*, *T. denticola* і ін.), робить малодостовірними результат мікроскопічного дослідження в темному полі зору в зазначених локалізаціях. У цих випадках рекомендовано використовувати метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [21].*
- *Перешкодою до широкого впровадження методу ПЛР для діагностики сифілісу є відсутність комерційних реагентів, які пройшли перевірку на міжнародному рівні. У Європі та США застосовують тест-системи, які розроблені в місцевих лабораторіях і дозволені до застосування на території відповідних держав [43].*
- *В даний час вважаються застарілими такі методи прямої візуалізації *T. pallidum*, як імпрегнація сріблом і пряма імунофлюоресценція [54]*
- *застосування методу імуногістохімічного дослідження в нашій країні обмежує відсутність сертифікованих діагностиків*

Серологічні методи діагностики, рекомендовані для дослідження сироватки крові.

НЕТРЕПОНЕМНІ ТЕСТИ:

• **Реакція мікропреципітації (РМП)** з плазмою і інактивованої сироваткою або її аналоги:

- **RPR** (Rapid Plasma Reagents) – тест швидких плазмових реагінів, або експрес-тест на реагіни плазми;

- **VDRL** (Venereal Disease Research Laboratory test) – тест дослідницької лабораторії венеричних захворювань;

- **TRUST** (Toluidin Red Unheated Serum Test) – тест з толуїдиновим червоним і непрогрітою сироваткою;

- **USR** (Unheated Serum Reagents) – тест на реагіни з непрогрітій сироваткою.

Загальна характеристика нетрепонемних тестів:

- застосовується антиген нетрепонемних походження (стандартизований кардіоліпіновий антиген);
- позитивними стають через 1-2 тижні після утворення первинної сифіломи;
- мають невисоку чутливість (до 70-90% при ранніх формах сифілісу і до 30% – при пізніх), можуть давати хибнопозитивні результати (3% і більше).

Переваги нетрепонемних тестів:

- низька вартість;
- технічна простота виконання;
- швидкість отримання результатів.

Показання до застосування нетрепонемних тестів:

- проведення скринінгу населення на сифіліс;
- визначення активності перебігу інфекції (визначення титрів антитіл);
- контроль ефективності терапії (визначення титрів антитіл).

Коментар робочої групи

НТТ можуть бути використані для скринінгу, оцінки активності сифілітичної інфекції та ефективності терапії, а також діагностики реінфекції і рецидиву сифілісу. Чотириразове зміна титру вважається значущим доказом адекватності проведеного лікування або відповідно реінфекції (рецидиву) захворювання за умови використання одного і того ж тесту в одній і тій же лабораторії.

ТРЕПОНЕМНІ ТЕСТИ:

• **ІФА (імуноферментний аналіз)** – високочутливий і специфічний тест. Чутливість при первинному і вторинному сифілісі – 98-100%, специфічність – 96-100%. Дає можливість диференційованого і сумарного визначення IgM і IgG антитіл до збудника сифілісу;

• **Імуноблотинг є модифікацією ІФА.** Чутливість і специфічність – 98-100%. Може застосовуватися для підтвердження діагнозу, особливо при сумнівних або суперечливих результатах інших трепонемних тестів.

Відносно новими для використання є методи виявлення трепонемоспецифічних антитіл, засновані на методах імунохемілюмінесценції (ІХЛ) і імунохроматографії (ІХГ).

- **Метод ІХЛ (іммунохемілюмінесценції)**, що володіє високою чутливістю і специфічністю (98-100%), дає можливість кількісного визначення рівня антитіл до збудника сифілісу, може бути використаний для підтвердження сифілітичної інфекції та скринінгу. Обмеження застосування: не може бути використаний для контролю ефективності терапії, може давати хибнопозитивний результат.

- **Метод ПШТ** (прості швидкі тести біля ліжка хворого, або іммунохроматографічні тести) дозволяють проводити швидко визначення змісту трепонемоспецифічних антитіл до збудника сифілісу в зразках сироватки і цільної крові без використання спеціального лабораторного обладнання і застосовуватися при наданні первинної медико-санітарної допомоги, в тому числі за епідеміологічними показаннями. Обмеження застосування: не можуть бути використані для контролю ефективності терапії, можуть давати хибнопозитивний результат.

- **РПГА (реакція пасивної гемаглютинації)** – високочутливий і специфічний тест. Чутливість методу при первинному сифілісі – 76%, при вторинному – 100%, при прихованому – 94-97%, специфічність – 98-100%;

- **РІФ (реакція імунофлуоресценції)**, в тому числі в модифікаціях РІФабс і РІФ200) – досить чутлива на всіх стадіях сифілісу (чутливість при первинному сифілісі – 70-100%, при вторинному і пізньому – 96-100%), специфічність – 94-100%. РІФ застосовується для диференціації прихованих форм сифілісу і хибнопозитивних результатів досліджень на сифіліс;

- **РІБТ (РІТ) (реакція іммобілізації блідих трепонем)** – класичний тест для виявлення специфічних трепонемним антитіл; чутливість (сумарно за стадіями сифілісу) становить 87,7%; специфічність – 100%. Трудомісткий і складний для постановки тест, що вимагає значних коштів для проведення тестування. Сфера застосування РІБТ звужується, проте вона зберігає свої позиції як «реакція-арбітр» при диференціальній діагностики прихованих форм сифілісу з хибнопозитивними результатами серологічних реакцій на сифіліс.

Коментар робочої групи:

- *Серед трепонемних тестів сьогодні в усьому світі найбільш широко поширена РПГА і її модифікації. Незважаючи на те, що ці тести не автоматизовані і можливий певний елемент суб'єктивності в їх інтерпретації, вони є найбільш чутливими, мають низьку собівартість, технічно прості.*
- *ІФА і ІХЛ виконуються в автоматичному режимі, дозволяють швидко отримувати результат, але більш дорогі і не завжди належним чином стандартизовані [21].*

- *ІХЛ-аналіз раніше не належав до тестів, регламентованих до застосування в Україні, тому поки що не накопичений належний досвід його використання*
- *Імуноблотинг використовують як додатковий тест в разі розбіжності результатів скринінгового і підтверджуючого трепонемних тестів. Його широкому застосуванню в лабораторній практиці перешкоджає висока вартість і довготривалість процедури дослідження [22, 66]*
- *ПШТ-тести дозволяють швидко визначати вміст антитіл в зразках цільної крові без використання лабораторного обладнання і відразу ж проводити лікування. Рекомендовано застосування ПШТ-тестів для скринінгу груп населення, вразливих для зараження ППСШ та ВІЛ (жінки комерційного сексу, чоловіки, що мають секс з чоловіками, споживачі ін'єкційних наркотиків, ув'язнені, особи, які мають множинні незахищені статеві контакти). [11, 56]*

Загальна характеристика трепонемним тестів:

- застосовується антиген трепонемною походження;
- чутливість – 70-100% (в залежності від виду тесту і стадії сифілісу);
- специфічність —94-100%.

РІФ, ІФА, імуноблотинг (ІБ) стають позитивними з 3-го тижня від моменту зараження і раніше, РПГА і РІБТ – з 7-8-й.

Переваги трепонемним тестів: висока чутливість і специфічність.

Покази до застосування трепонемним тестів:

- підтвердження позитивних результатів нетрепонемних тестів;
- підтвердження в разі розбіжності результатів скринінгового трепонемною тесту і подальшого нетрепонемних тесту, а також скринінгового і підтверджуючого трепонемного тестів;
- проведення методами ІФА, РПГА, ІХЛ, ПШТ скринінгу окремих категорій населення на сифіліс (донори, вагітні, хворі офтальмологічних, психоневрологічних, кардіологічних стаціонарів, ВІЛ-інфіковані).

Коментар робочої групи:

- *трепонемні тести не можуть бути використані для контролю ефективності терапії, тому що антитрепонемні антитіла тривало циркулюють в організмі хворого, який переніс сифілітичну інфекцію;*

- *трепонемні тести дають позитивні результати при невенеричних трепонематозах і спірохетозах;*
- *трепонемні тести можуть давати хибнопозитивні реакції у хворих з аутоімунними захворюваннями, лепри, онкозахворюваннями, ендокринною патологією і при деяких інших захворюваннях.*

Залежно від мети серологічне обстеження населення на сифіліс здійснюється з використанням різних методів:

Мета обстеження	Рекомендовані тести
Масовий скринінг населення з метою виявлення хворих з активними формами сифілітичної інфекції (поліклініки, стаціонари загального профілю за винятком спеціалізованих, декретовані контингенти).	Нетрепонемні тести (РМП, РПР, VDRL і інші аналоги) чи імунохроматографічні (трепонемні) тести.
Скринінг в особливих цільових групах для виявлення хворих на сифіліс чи осіб, які перенесли сифілітичну інфекцію: - вагітні, в тому числі ті, які направляються на штучне переривання вагітності; - донори крові, сперми і тканин; - пацієнти спеціалізованих стаціонарів (офтальмологічних, неврологічних, психоневрологічних, кардіологічних); - ВІЛ-інфіковані.	Комплекс нетрепонемних (РМП, РПР, VDRL і інші аналоги) і трепонемних (РПГА, ІФА, ІБ, ІХЛ, ІХГ) тестів.
Діагностика клінічних форм набутої сифілітичної інфекції.	Комплекс нетрепонемних (РМП, РПР, VDRL і інші аналоги) в кількісному варіанті постановки і трепонемних (РПГА, ІФА, ІБ, ІХЛ, ІХГ) тестів.
Діагностика прихованих і пізніх форм набутого сифілісу, диференційна діагностика прихованого сифілісу і хибнопозитивних результатів нетрепонемних і трепонемних тестів, підозра на пізній вроджений сифіліс.	Комплекс нетрепонемних (РМП, РПР, VDRL і інші аналоги) в кількісному варіанті і постановки не менше вох трепонемних (РПГА, ІФА _{IgM+IgG} , РІФ _{a6c/200} , РІТ, ІБ, ІХЛ) тестів.

Обстеження осіб, що були в статевому і тісному побутовому контакті з хворим на сифіліс, при давності першого контакту не більше 2 місяців.	Один із трепонемних тестів (ІФА _{IgM} , ІФА _{IgM+IgG} , РІФ _{а6с/200} , ІБ _{IgM})
Обстеження новонароджених з метою виявлення вродженого сифілісу.	Комплекс нетрепонемного (РМП, РПР, VDRL і інші аналоги) теста в кількісному варіанті постановки (+ порівняння титрів з аналогічними у матері) і трепонемного (РПГА, ІФА _{IgM} , ІФА _{IgM+IgG} , РІФ _{а6с/200} , ІБ _{IgM}) теста.
Дослідження цереброспінальної рідини.	Комплекс нетрепонемного (РМП, РПР, VDRL) і декількох трепонемних тестів (РПГА, РІФЦ, ІФА _{IgM} , ІФА _{IgM+IgG} , ІБ _{IgM} , ІБ _{IgG}) + визначення кількості формених елементів, рівня білка.
Контроль ефективності терапії.	Нетрепонемний тест (РМП, РПР, VDRL і інші аналоги) в кількісному варіанті постановки і один із трепонемних тестів (РПГА, ІФА _{IgG} , ІФА _{IgG+IgM} , РІФ _{а6с/200} , ІБ, ІХЛ, РІБТ).
Підтвердження реінфекції, диференційна діагностика реінфекції з клінічним і серологічним рецидивом.	Нетрепонемний тест (РМП, РПР, VDRL і інші аналоги) в кількісному варіанті постановки і трепонемні тести (РІФ _{а6с/200} , ІФА _{IgM} , ІФА _{IgM+IgG} , ІБ _{IgM} , РПГА), динамічне спостереження за рівнем антитіл.

Обстеження на сифіліс уразливих, щодо зараження ПСШ та ВІЛ, груп населення:

- діагностика з застосуванням швидких тестів

Хибно позитивні серологічні реакції на сифіліс (ХПР)

Хибнопозитивними, або неспецифічними, називають позитивні результати серологічних реакцій на сифіліс у осіб, які не страждають сифілітичною інфекцією, і не хворіли на сифіліс в минулому.

ХПР можуть бути обумовлені технічними похибками при виконанні досліджень і особливостями організму. Умовно ХПР поділяють на *гострі* (<6 місяців) і *хронічні* (> 6 місяців). Гострі ХПР можуть спостерігатися при вагітності і під час менструації, після вакцинації, після недавно перенесеного інфаркту міокарда, при багатьох інфекційних захворюваннях (лепра, малярія, респіраторні захворювання, грип, вітряна віспа, вірусний гепатит, ВІЛ-інфекція) і дерматозах; хронічні ХПР – при аутоімунних захворюваннях, системних хворобах сполучної тканини, онкологічних захворюваннях, хронічної патології печінки і жовчовивідних шляхів, при серцево-судинної і ендокринної патології, при захворюваннях крові, при хронічних захворюваннях легенів, при ін'єкційному застосуванні наркотиків, в старечому віці і ін.

Хибнопозитивні реакції трепонемних і нетрепонемних тестів можуть спостерігатися при ендемічних трепонематозах (фрамбезія, пінта, беджель), бореліоз, лептоспірози. Пацієнта з позитивними серологічними реакціями на сифіліс, який прибув з країни з ендемічними трепонематозами, необхідно обстежити на сифіліс і призначити противосифілітичне лікування, якщо воно раніше не проводилося.

Хронічні хибнопозитивні реакції можуть бути преклінічними проявами важких захворювань.

Кількість ХПР збільшується з віком. У віковій групі 80-річних осіб поширеність ХПР становить 10%.

Хибнонегативні серологічні реакції на сифіліс можуть спостерігатися при вторинному сифілісі внаслідок феномену прозони при тестуванні нерозведеної сироватки, а також при обстеженні осіб з імунодефіцитним станом, наприклад ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Діагностика нейросифілісу:

Вирішальну роль в діагностиці нейросифілісу грає дослідження цереброспінальної рідини (ЦСР).

Спинномозкова пункція для дослідження ЦСР показана хворим на сифіліс при наявності у них клінічної неврологічної симптоматики (незалежно від стадії захворювання); особам з прихованими, пізніми формами інфекції; хворим з проявами вторинного рецидивного сифілісу (зокрема, з лейкодерма, особливо в поєднанні з алопецією); при підозрі на вроджений сифіліс у дітей; при відсутності негативації нетрепонемних серологічних тестів у пацієнтів після проведеного повноцінного специфічного лікування.

Діагноз нейросифілісу з симптомами встановлюється на підставі поєднання клінічних проявів з позитивними результатами серологічних тестів з ЦСР і зміною складу останньої (числа клітин і рівня білка), а прихованого – на підставі лабораторного виявлення патологічних змін ЦСР.

До рекомендованих методів дослідження ЦСР відносяться:

- цитологічне дослідження з підрахунком кількості формених елементів, визначення кількості білка;
- серологічні тести для виявлення антитіл до *T. pallidum*: РМП, РІФц (РІФ з цільним ликвором), РПГА, ІФА, імуноблотинг.

Плеоцитоз і підвищення рівня білка в лікворі не є специфічними для нейросифіліса, але мають важливе діагностичне значення як критерії розвитку запальних процесів оболонки і органічних уражень речовини мозку. Визначення в 1 мм³ ліквору понад 5 клітин лімфоцитарного ряду свідчить про наявність патологічних змін в нервовій системі. Вміст білка в лікворі дорослої людини в нормі становить 0,16-0,45 г/л. Специфічність нетрепонемних тестів з ЦСР близька до 100%, проте їх чутливість недостатньо висока, а частота негативних результатів при різних формах нейросифілісу варіює від 30 до 70%. Трепонемні тести, навпаки, мають високу чутливість (90-100%), але недостатньо специфічні і можуть бути позитивними з ліквором при формах сифілісу, що не супроводжуються ураженням нервової системи, однак негативні результати трепонемних тестів з ЦСР виключають нейросифіліс.

В даний час не існує універсального тесту, який дозволив би однозначно підтвердити або спростувати діагноз нейросифіліса, а також відрізнити антитрепонемні антитіла, пасивно проникають в центральну нервову систему з сироватки, від місцево синтезованих. Діагноз встановлюють на підставі комплексу критеріїв.

Коментар робочої групи:

Цитоз має місце при менінговаскулярному НС, але може бути відсутнім при паренхиматозному і прихованому. Позитивна динаміка цитоза після закінчення антибіотикотерапії - основний критерій ефективності лікування хворого НС. [49]

Для діагностики нейросифілісу може бути використаний реверсивний алгоритм, що включає послідовне застосування сучасних методів лабораторної діагностики: ІФА / імуноблотингу, РМП / РПР і РПГА. Тестування за допомогою даного алгоритму підлягають особи з підозрою на наявність нейросифілісу, в тому числі хворі сифілісом і особи, які перенесли

сифіліс в минулому, при збереженні позитивних нетрепонемних серологічних реакцій крові. Тестування починається з дослідження ліквору пацієнта методами ІФА або імуноблоттингу. При негативному результаті з високим ступенем ймовірності може бути зроблений висновок про відсутність у пацієнта нейросифілісу. При позитивному результаті ІФА / ІБ проводиться дослідження за допомогою одного з нетрепонемних тестів (РМП, РПР). Якщо ІФА / ІБ і РМП / РПР дають позитивний результат, хворому встановлюється діагноз нейросифілісу і подальше тестування припиняють. Якщо РМП / РПР дає негативний результат, проводиться тестування ліквору за допомогою другого високочутливого і специфічного трепонемного методу – РПГА. При позитивному результаті РПГА робиться висновок про наявність у хворого нейросифілісу. При негативному результаті РПГА робиться висновок про відсутність у пацієнта нейросифілісу і хибнопозитивні результати першого трепонемного тесту.

Для діагностики нейросифілісу додатково використовують інструментальні методи: магнітно-резонансну і комп'ютерну томографії, електроенцефалографію. Результати неінвазивних нейровізуалізаційних досліджень при нейросифілісі неспецифічні і застосовуються для оцінки об'єму ураження і топічної діагностики.

Діагноз нейросифілісу вважається підтвердженням при наявності у пацієнта серологічно доведеного сифілісу, незалежно від стадії і позитивному результаті РМП (РПР) з цереброспинальною рідиною.

Діагноз нейросифілісу вважається імовірним при:

- наявності у пацієнта серологічно доведеного сифілісу, незалежно від стадії;
- наявності неврологічної / психіатричної / офтальмологічної / отологічної симптоматики, яка не може бути пояснена іншими причинами;
- негативному результаті РМП (РПР) з цереброспинальною рідиною;
- наявності плеоцитозу (більше 5 клітин в 1 мм³) і / або підвищенні рівня білка (більше 0,5 г / л), які не можуть бути обумовлені іншими захворюваннями.

Діагностика вродженого сифілісу:

Діагноз встановлюється на підставі анамнезу матері, клінічних проявів, даних рентгенологічного дослідження і результатів серологічних реакцій (РМП / РПР, ІФА, РПГА, РІБТ, РІФ).

Відповідно до критеріїв ВООЗ (1999), випадок вродженого сифілісу вважається підтвердженням при виявленні *Tr. pallidum* методом темнопольної

мікроскопії, ПЛР або ІГХ в матеріалі, отриманому з виділень висипань, амніотичної рідини, тканини плаценти, пуповини або в аутопсійних зразках.

Мертворождення через вроджений сифіліс вважається смертю плоду, що настала після 20-го тижня вагітності або при масі тіла більше 500 грамів, при наявності нелікованого або неадекватно лікованого сифілісу у матері.

Природжений сифіліс вважається ймовірним, якщо:

- мати новонародженого не отримувала лікування або отримала неадекватне лікування (після 32 тижня вагітності або антибактеріальними препаратами резерву) під час вагітності (незалежно від наявності ознак захворювання у дитини);
- при позитивному результаті ТТ у дитини і наявності, принаймні, одного з наступних критеріїв:
 - проявів вродженого сифілісу при проведенні фізикального обстеження або рентгенографії довгих трубчастих кісток;
 - позитивної РМП в лікворі, плеоцитоза або гіперпротеїнарії (при відсутності інших причин);
 - виявленні 19S IgM в тесті РІФ-абс або РПГА, виявленні IgM методом ІФА або ІБ.

При діагностиці раннього вродженого сифілісу з симптомами слід мати на увазі, що остеохондрит I ступеня без інших симптомів вродженого сифілісу не може служити ознакою вродженого сифілісу, так як подібні зміни можуть спостерігатися при інших захворюваннях і навіть у здорових дітей.

Встановлення діагнозу раннього вродженого сифілісу необхідно проводити з урахуванням наступних основних критеріїв:

- виявлення у дитини клінічних проявів захворювання;
- виявлення блідої трепонеми за допомогою прямих лабораторних методів;
- позитивних результатів серологічних реакцій у дитини (кров беруть паралельно з кров'ю матері, досліджують в одних і тих же тестах, РМП / РПР і РПГА – в кількісному варіанті);
- наявності патологічних змін цереброспінальної рідини;
- наявності рентгенологічно встановлених змін довгих трубчастих кісток;
- виявлення макроскопічних і патоморфологічних ознак зміни плаценти, пуповини, внутрішніх органів;
- виявлення у матері маніфестного або прихованого сифілісу, підтвердженого результатами прямих і / або серологічних методів діагностики.

Необхідно пам'ятати, що у новонароджених рівень антитіл в сироватці низький, і навіть при явних клінічних ознаках раннього вродженого сифілісу деякі серологічні реакції можуть бути негативними.

Серологічні реакції можуть залишатися негативними протягом 4-12 тижнів життя новонародженого, якщо він заразився в пізні терміни вагітності. Разом з тим, позитивні результати серологічних реакцій можуть бути наслідком пасивного трансплацентарного транспорту материнських антитіл. Ці антитіла протягом 3-6 місяців після народження зникають, і серологічні реакції поступово негативіруються.

Якщо титр РМП / РПР з сироваткою новонародженого в 4 і більше разів вище титру цих реакцій з сироваткою матері або якщо протягом перших 3 місяців життя дитини спостерігається мінімум чотириразове збільшення титру РМП / РПР в порівнянні з вихідним, *це вважається індикатором вродженого сифілісу*. Однак така ситуація спостерігається лише у 30% дітей з раннім вродженим сифілісом, тому відсутність у дитини титру НТТ, чотирикратний перевищує материнський, не виключає вродженого сифілісу. Специфічні антитрепонемніе IgM-антитіла виявляють методами IgM-ІФА, IgM-ІБ, IgM-РІФ-абс лише у 75-80% новонароджених з клінічно маніфестних раннім вродженим сифілісом. Тому негативні результати IgM-тестів також не виключають вродженого сифілісу.

Коментар робочої групи

Відсутність у дитини титру нетрепонемних тестів, що чотирикратно перевищує материнський, не виключає ранній ВС. Серологічні методи дозволяють діагностувати ранній ВС лише імовірно, так як до 15-місячного віку позитивні результати реакцій можуть бути наслідком трансплацентарного транспорту материнських АТ. У новонароджених не рекомендують досліджувати кров, узятую з пупкової вени, оскільки є ризик її контамінації кров'ю матері і отримання хибнопозитивних результатів [45]

Пізній вроджений сифіліс може бути встановлений з урахуванням:

- клінічних проявів захворювання:
 - кожне з проявів, що входять в тріаду Гетчинсона, має діагностичне значення;
 - ймовірні ознаки і дистрофії (стигми дисморфогенеза) враховуються в поєднанні з достовірними або в комплексі з даними серологічного обстеження, анамнезом. Виявлення тільки одних дистрофій, без будь-яких інших ознак сифілісу не дозволяє підтвердити діагноз, так як дистрофії

можуть бути проявом інших хронічних захворювань і інтоксикацій у батьків (алкоголізм, токсоплазмоз, ендокринні захворювання та ін.) і дітей (туберкульоз, рахіт і ін.), а також у практично здорових людей.

- позитивних результатів серологічних реакцій: НТТ позитивні у 70-80% хворих, ТТ – у 92-100%;
- наявності у матері пізньої форми сифілісу;
- анамнезу матері, в тому числі акушерського, а також результатів обстеження батька, інших дітей у цій сім'ї.

Діагностика сифілітичного ураження внутрішніх органів і опорно-рухового апарату заснована на клінічних проявах, даних інструментальних досліджень (рентгенологічних, ультразвукових, магнітно-резонансної томографії, комп'ютерної томографії) і лабораторних досліджень (серологічних, патоморфологічних).

Критерії діагностики раннього вісцерального сифілісу:

- наявність у пацієнта серологічно доведеного сифілісу;
- наявність клінічної симптоматики ураження відповідного органу;
- виявлення при патоморфологічній дослідженні біоптату лімфогістіоплазмоцитарної запальної інфільтрації і блідих трепонем (методами ІГХ, сріблення) – доказ специфічної природи ураження;
- позитивна динаміка процесу на фоні специфічної терапії.

Критерії діагностики пізнього вісцерального сифілісу:

- наявність у пацієнта серологічно доведеного сифілісу;
- наявність клінічної симптоматики ураження відповідного органу;
- виявлення при патоморфологічній дослідженні біоптату гранулематозного запалення – доказ специфічної природи ураження;
- позитивна динаміка процесу на фоні специфічної терапії.

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА

Диференціальну діагностику проводять:

• **первинний сифіліс:** з ерозивним баланопоститом, генітальним герпесом, трихомоніазом, шанкриформної піодермією, раком шкіри, м'яким шанкр, венеричною лімфогранульомою, донованозом, гострою виразкою вульви Чапліна-Ліпшютца, блискавичною гангrenoю статевих органів, тромбофлебітом і флеболімфангітами статевих органів;

• **вторинний сифіліс:**

- **плямисті сифіліди** – з гострими інфекціями (краснуха, кір, черевний і висипний тифи), токсидермією, рожевим лишаєм, висівкоподібним лишаєм, мармуровістю шкіри, плямами від укусів комах;

- *папульозні сифіліди*– з каплевидним парасоріазом, червоним плоским лишаєм і псоріазом; при локалізації *папул на долонях і підошвах*– з псоріазом, екземою, мікозами стоп і кистей; *ерозивні папули геніталій* – з фолікулітами, контагіозним моллюском; *широкі кондиломи*– з загостреними кондиломами, вегетируючою пупирчаткою, гемороїдальними вузлами;

- *папуло-пустульозні сифіліди: вугревидні*– з вульгарними (юнацькими) вуграми, папулонекротичним туберкульозом шкіри, вузликовим алергічним васкулітом, йодистими або бромистими вуграми, олійними професійними фолікулітами; *віспоподібні*– з вітряною віспою; *імпетігоподібні* – з вульгарним імпетіго; *сифілітичну ектіму*– з ектімою вульгарною; *сифілітичні рупії*– з псоріазом;

- *везикульозні сифіліди*– з герпетичні висипання;

- *ураження слизових оболонок*– з лакунарною ангіною, дифтерією зів, ангіною Плаута-Венсана, червоним плоским лишаєм, лейкоплакією, червоним вовчаком, кандидозом, багатоморфною еритемою, бульозним ексфоліативним глоситом;

- *сифілітину лейкодерму*– з висівкоподібним лишаєм, лейкодермою після виключення інших дерматозів (псоріаз, парасоріаз і т. д.), вітіліго;

- *сифілітичну алопецію*– з дифузною алопецією неспецифічної етіології, крупновогниєвою алопецією, себореїним облісінням, рубцевою алопецією (псевдопеладом Брока), трихомікозами, дискоїдним і дисемінованим червоним вовчаком, червоним плоским лишаєм;

•*третинний сифіліс:*

- *бугорковий сифілід*– з туберкульозним вовчаком, туберкулоїдним типом лепри, конглобатним акне, кільцеподібною грануломою, базаліомою, саркоїдозом Бенъє-Бек-Шауманна, ектімою вульгарною, варикозними виразками гомілок, шкірним лейшманіозом, ліпоїдним некробіозом, васкулітом вузликовим некротичним, хронічної виразковою піодермією, псоріазом;

- *гуми* – зі скрофулодермою, індуративним туберкульозом шкіри, ектімою вульгарною, хронічною виразковою піодермією, спіноцеллюлярним раком, сифілітичною ектімою, базаліомою з виразкуванням, лепроматозними вузлами, варикозними виразками, вузлуватою еритемою, васкулітом вузлуватим алергічним, паннікулітом вузлуватим гарячковим Вебера-Крісчена, лейшманіозом шкіри, туберкульозними ураженнями і новоутвореннями;

- *третинну розеолу*– з різними еритема (стійкою фігурною еритемою Вейде, хронічної мігруючої еритемою Афцеліуса-Ліпшютца, відцентровою

кільцеподібною еритемою Дар'є), а також з плямистими висипаннями при лепрі;

• **позитивні результати серологічного обстеження при прихованих формах сифілісу**– з хибнопозитивними серологічними реакціями на сифіліс;

• **нейросифіліс**– з менінгітами будь-якої етіології, нейросенсорною приглухуватістю різного походження, гіпертонічним кризом, мієлітом іншої етіології, пухлиною спинного мозку, тромбозами судин спинного мозку, спінальної формою розсіяного склерозу;

- **психічні порушення при прогресуючому паралічі**– з неврастенію, маніакально-депресивним психозом, шизофренією, атеросклерозом, старечим психозом, пухлиною мозку (особливо лобових часток);

• **неврологічні розлади при спинній сухотці**– з травмою головного і спинного мозку, гострими інфекційними захворюваннями з ураженням нервової системи (черевний тиф, грип), тривалою хронічною інтоксикацією (миш'як, алкоголь);

- **первинну табетичну атрофію зорових нервів**– з атрофіями зорових нервів іншої етіології, частіше туберкульозної;

- **гуми**– з новоутвореннями головного і спинного мозку.

Консультації інших фахівців рекомендовані в наступних випадках:

- офтальмолога, невролога, оториноларинголога – дітям з підозрою на вроджений сифіліс;
- офтальмолога і невролога – всім хворим придбаним сифілісом;
- при підозрі на специфічне ураження внутрішніх органів, опорно-рухового апарату та ін. – консультації фахівців відповідно до скарг і / або патологічних змін при інструментальному обстеженні.

ЛІКУВАННЯ

Мета лікування

Специфічне лікування проводять з метою етіологічного лікування пацієнта шляхом створення трепонемоцидної концентрації антимікробного препарату в крові і тканинах, а при нейросифілісе – в ЦСР.

Превентивне лікування проводять з метою попередження сифілісу особам, які перебували в статевому і тісному побутовому контакті з хворими ранніми формами сифілісу, якщо з моменту контакту пройшло не більше 2 місяців.

Профілактичне лікування проводять з метою попередження вродженого сифілісу:

а) вагітним жінкам, лікувалися з приводу сифілісу до вагітності, але у яких в нетрепонемних серологічних тестах зберігається позитивність;

б) вагітним, яким специфічне лікування сифілісу проводилося під час вагітності;

в) новонародженим, народженим без проявів сифілісу від нелікованих або неадекватно лікованих під час вагітності матерів (специфічне лікування розпочато після 32-го тижня вагітності, порушення або зміна затверджених схем лікування);

г) новонародженим, матері яких, при наявності показань під час вагітності, не отримали профілактичного лікування.

Пробне лікування (лікування *ex juvantibus*) в обсязі специфічного проводять при підозрі на специфічне ураження внутрішніх органів, нервової системи і опорно-рухового апарату, коли діагноз не представляється можливим підтвердити переконливими серологічними та клінічними даними.

Загальні зауваження по терапії

Антибактеріальними препаратами, рекомендованими для лікування сифілісу є:

- **пеніциліни:**

- **дюрантні:** бензатин бензилпеніцилін вітчизняний – (Біцилін-1), бензатин бензилпеніцилін Гіноземного походження (Екстенцилін, ретарпен, пенадур та інш.)
- **середньої дюрантні:** Бензилпеніциліну новокаїнова сіль; прокаїн бензилпеніцилін Гіноземного походження
- **комбіновані:** Біцилін-5 (дібензілетілендіамінова і новокаїнова і натрієва солі пеніциліну в співвідношенні 4: 1);
- **водорозчинні:** Бензилпеніциліну натрієва сіль вітчизняного походження, Бензилпеніциліну натрієва сіль кристалічна іноземного походження (кристалінпеніцилін G);
- **напівсинтетичні:** Ампіциліну натрієва сіль, Оксациліну натрієва сіль.

- **тетрацикліни:** Доксидиклін [74, 76];

- **макроліди:** Еритроміцин, азітроміцин [59];

- **цефалоспорины:** Цефтріаксон [70, 71].

Коментар робочої групи

Еритроміцин, напівсинтетичні пеніциліни (оксацилін натрієва сіль або ампіциліну натрієва сіль) застосовуються в даний час вкрай рідко. При прийомі всередину ці препарати не створюють високих концентрацій в крові, майже не проникають через гематоенцефалічний і плацентарний

*бар'єри. Для підтримки терапевтичної концентрації в крові ці препарати необхідно приймати кожні 6 годин, що знижує комплаєнтність. Ефективність азитроміцину при лікуванні сифілісу була доведена в ході рандомізованих контрольованих досліджень [20, 44, 48, 59,64]. Однак азитроміцин погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр, створюючи низькі концентрації в спинномозковій рідині. Дослідження показують, що 11-88% штамів *T. pallidum* в різних географічних регіонах світу стійкі до азитроміцину та інших макролідів [55]*

Лікування хворих вісцеральним сифілісом рекомендовано проводити в умовах стаціонару – дерматовенерологічного або терапевтичного / кардіологічного з урахуванням тяжкості ураження. Лікування проводиться дерматовенерологом, що призначає специфічне лікування, спільно з терапевтом / кардіологом, які рекомендують супутню і симптоматичну терапію.

Лікування пацієнтів з клінічно маніфестних формами нейросифілісу проводиться в умовах неврологічного / психіатричного стаціонару в зв'язку з необхідністю активної участі невролога / психіатра в лікуванні і спостереженні пацієнта, тяжкістю його стану і ймовірністю посилення або появи неврологічної симптоматики на тлі антибактеріальної терапії. Специфічне лікування призначається дерматовенерологом.

Пацієнти з асимптомного формами нейросифіліса можуть отримувати в повному обсязі медичну допомогу в умовах дерматовенерологічного стаціонару. Питання про підготовчу і симптоматичної терапії вирішується спільно дерматовенерологом, невропатологом, психіатром і, при необхідності, окулістом.

Покази до госпіталізації:

- підозра на наявність або встановлений діагноз нейросифілісу;
- сифілітичне ураження внутрішніх органів і опорно-рухового апарату;
- вроджений і набутий сифіліс у дітей;
- ускладнений перебіг ранніх і пізніх форм сифілісу;
- сифіліс у вагітних;
- вказівка в анамнезі на непереносимість антибактеріальних препаратів;
- соціальні покази, зокрема, для осіб без певного місця проживання.

СХЕМИ ЛІКУВАННЯ

Превентивне лікування

Бензатину бензилпеніцилін 2,4 млн. ОД внутрішньом'язово одноразово (препарат вводиться по 1,2 млн. ОД в кожний великий сідничний м'яз, розводиться 1% розчином лідокаїну)

або

Азитроміцин 1 г перорально

або

Доксициклін 100 мг перорально два рази на день або протягом 14 днів

Ранній сифіліс (первинний, вторинний і ранній латентний)

Бензатину бензилпеніцилін 2,4 млн. ОД внутрішньом'язово одноразово

За наявності алергії на пеніциліни альтернативні схеми:

Доксициклін 100 мг перорально два рази на день або протягом 14 днів

Азитроміцин 2 г перорально або азитроміцину 500 мг протягом 10 днів

Еритроміцин 500 мг перорально чотири рази на добу протягом 14 днів

Цефтриаксон 500 мг внутрішньом'язово протягом 10 днів (якщо немає анафілаксії до пеніциліну)

Пізній латентний, ураження серцево-судинної системи та гумозний сифіліс

Бензатину бензилпеніциліну 2,4 млн. ОД внутрішньом'язово щотижнево протягом двох тижнів (3 дози)

Альтернативні схеми:

Доксициклін 100 мг перорально два рази на день протягом 28 днів

Нейросифіліс включаючи неврологічні / офтальмологічні прояви

Бензилпеніцилін 18-24 млн. ОД внутрішньовено щодня, 3-4 млн. ОД кожні 4 год протягом 17 днів

Альтернативні схеми:

Доксициклін 200 мг перорально два рази на день протягом 28 днів

Цефтриаксон 2 г внутрішньом'язово (розводиться 1% розчином лідокаїну) або внутрішньовенно (розводиться вода для ін'єкцій) протягом 10 - 14 днів (якщо немає анафілаксії до пеніциліну)

Ранній сифіліс під час вагітності

Бензатину бензилпеніцилін 2,4 млн. ОД внутрішньом'язово одноразово в перший і другий триместр.

Коли лікування вагітної розпочато в третьому триместрі, друга доза *Бензатину бензилпеніциліну 2,4 млн. ОД внутрішньом'язово повинна бути введена через тиждень (на 8-й день).*

Цефтриаксон 500 мг внутрішньом'язово протягом 10 днів (якщо немає анафілаксії до пеніциліну)

Еритроміцин 500 мг перорально чотири рази на добу протягом 14 днів або азитроміцин 500 мг 500 мг протягом 10 днів + оцінка і лікування новонародженого пеніциліном

Пізній сифіліс під час вагітності

Бензатину бензилпеніциліну 2,4 млн. ОД внутрішньом'язово щотижнево протягом двох тижнів (3 дози)

Сифіліс у ВІЛ-інфікованих осіб

Лікування в залежності від стадії інфекції; ті ж схеми лікування, що у інших осіб з сифілісом

Коментар робочої групи.

Деякі експерти вважають ризик раннього сифілітичного ураження нервової системи на тлі ВІЛ-інфекції високим, в зв'язку з чим рекомендують проводити дослідження ЦСР всім ВІЛ-інфікованим, хворим на сифіліс. Вони підкреслюють, що після лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів клініко-серологічний контроль повинен бути особливо ретельним: його слід проводити кожні 3 міс. протягом першого року спостереження, в той час як ВІЛ-негативних пацієнтів досить обстежити один раз в 6 міс. Супутня ВІЛ-інфекції може перекручувати серологічний відповідь на проведену терапію [40, 41, 51, 75, 80], коли за результатами тестів не завжди можна оцінити ефективність лікування

Вроджений сифіліс

Бензилпеніцилін 100000 -150000 ОД / кг на добу внутрішньовенно (розділені на 6 доз кожні 4 години) протягом 10-14 днів

Очікувані побічні ефекти і ускладнення противосифілітичної терапії:

Пацієнтів слід попередити про можливу реакцію організму на лікування. У медичних організаціях, де проводиться терапія, повинні бути засоби для надання невідкладної допомоги.

1. Реакція загострення (Яриша – Герксгеймера.)

Реакція загострення спостерігається у 30% хворих на ранній сифіліс. У більшості пацієнтів клінічні прояви реакції загострення починаються через 2-4 години після першого введення антибактеріального препарату, досягають максимальної вираженості через 5-7 годин, протягом 12-24 годин стан нормалізується. Основними клінічними симптомами є озноб і різке підвищення температури тіла (до 39 ° С, іноді вище). Іншими симптомами

реакції є загальне нездужання, головний біль, нудота, біль в м'язах, суглобах, тахікардія, часте дихання, зниження артеріального тиску, лейкоцитоз. При вторинному сифілісі розеолезні і папулезні висипання стають більш численними, яскравими, набряклими, іноді елементи зливаються за рахунок великої кількості (так звана місцева реакція загострення). У деяких випадках на тлі реакції загострення вторинні сифіліди вперше з'являються на місцях, де їх не було до початку лікування. Зрідка у хворих можуть розвинути психоз, інсульт, судомний синдром, печінкова недостатність.

Швидко мінуща реакція загострення зазвичай не вимагає ніякого спеціального лікування. Однак розвитку вираженої реакції загострення слід уникати:

- при лікуванні вагітних, так як вона може спровокувати передчасні пологи, токсичні порушення у плода та мертвонародження;
- у хворих нейросифілісом, так як реакція загострення може спровокувати прогресивний розвиток неврологічної симптоматики;
- у хворих з ураженням органу зору;
- у хворих з вісцеральним сифілісом, особливо сифілітичним мезаортитом.

Висока лихоманка і виражений інтоксикаційний синдром може становити небезпеку у хворих з хронічною патологією серцево-судинної системи, важкими соматичними захворюваннями в стадії декомпенсації. Щоб уникнути реакції загострення, рекомендується в перші 3 дні пеницилінотерапії призначати перорально або внутрішньом'язово преднізолон 60-90 мг на добу (одноразово вранці) або в нижчій дозі - 75-50-25 мг на добу.

2. Реакція на внутрішньом'язове введення пролонгованих препаратів пеніциліну (синдром Хайна).

Може виникнути після будьякої ін'єкції препарату. Характеризується запамороченням, шумом у вухах, страхом смерті, блідістю, парестезіями, порушенням зору, підвищеним артеріальним тиском, можуть бути короткочасна втрата свідомості, галюцинації або судоми відразу після ін'єкції. Триває в межах 20 хвилин.

3. Анафілактичний шок

Характеризується страхом смерті, почуттям жару в усьому тілі, втратою свідомості, блідістю шкіри, холодним липким потом, загостреними рисами обличчя, частим поверхневим диханням, ниткоподібним пульсом, низьким артеріальним тиском. Лікування: адреналін 0,5 мл 0,1% розчину ввести в місце ін'єкції препарату; адреналін 0,5 мл 0,1% розчину в/в або в/м; преднізолон 60-90 мг або дексаметазон 4-8 мг в/в або в/м; хлоропірамин або

діфенгідрамін 1 мл 1% розчину в/м; кальцію глюконат 10 мл 10% розчину в/м, при скруті дихання амінофиллін 10 мл 2,4% розчину в/в повільно.

КЛІНІКО-СЕРОЛОГІЧНИЙ КОНТРОЛЬ ВИЛКОВНОСТІ (КСК)

КСК після закінчення лікування здійснюється 1 раз на 3 місяці протягом 1-го року спостереження і 6 міс в наступні роки з постановкою нетрепонемних тестів (НТТ) через 1 рік з постановкою відповідного трепонемного тесту (ТТ), який використовувався при постановці діагнозу.

Дорослі та діти, які отримали превентивне лікування після статевого або тісного побутового контакту з ранніми формами сифілісу, підлягають однократному клініко-серологічному обстеженню (КСО) через 3 місяці після закінчення лікування.

Хворі з ранніми формами сифілісу, що мали до лікування позитивні результати РМП (або аналогів), повинні перебувати на КСК до негативації серологічних НТТ, а потім ще протягом 6 міс (2 обстеження). Тривалість КСК визначається індивідуально в залежності від результатів лікування.

Хворі з пізніми формами сифілісу, у яких результати НТТ після лікування нерідко залишаються позитивними, повинні перебувати на КСК не менше 3 років. Рішення про зняття з обліку або продовження контролю приймається індивідуально.

Хворі нейросифилисом (незалежно від стадії) перебувають на КСК протягом 3 років з обов'язковим контролем ЦМР, яку досліджують 1 раз в 6-12 міс. Збереження патологічних змін (з урахуванням НТТ) є показанням до додаткового лікування.

Показання для проведення додаткового курсу терапії після лікування нейросифилиса:

- кількість клітин не повертається до норми протягом 6 міс або, повернувшись до нормального стану, знову збільшується;
- протягом 1 року не відбувається зниження позитивності РСК (РМП / РПР) в спинномозковій рідині;
- протягом 2 років не відбувається істотного зниження утримання білка.

Рівень білка в спинномозковій рідині змінюється повільніше, ніж цитоз і серологічні реакції, і іноді потрібно до 2 років для його нормалізації. Збереження підвищеного рівня білка при нормальних показниках цитоза і негативних результатах серологічних тестів не служить показанням для проведення додаткового курсу терапії.

Стійка нормалізація спинномозкової рідини навіть при збереженні залишкових клінічних проявів є показанням до зняття з обліку.

Діти, що народилися у серопозитивних матерів, без вродженого сифілісу незалежно від наявності або відсутності профілактичного лікування підлягають спостереженню протягом 1 року. Перше КСО проводиться у віці 3 міс і включає огляд педіатра, консультації невропатолога, окуліста, отоларинголога, комплексне серологічне обстеження. Якщо результати обстеження негативні і клінічні симптоми захворювання відсутні, обстеження повторюють перед зняттям з обліку в віці 1 року. В інших випадках обстеження проводять у віці 6, 9 і 12 міс. Діти, які одержували специфічне лікування, проходять КСК протягом 3 років. При виникненні клінічного або серологічного рецидиву, а також у випадках збереження стійкою позитивності або уповільненій негативації серологічних реакцій хворих доцільно обстежити у терапевта, невропатолога, окуліста, отоларинголога, провести спинно-мозкову пункцію (за показаннями), КСО статевого партнера.

Зняття з обліку

Після закінчення терміну спостереження проводяться повне клініко-серологічне обстеження, що включає РМП (або аналоги), РПГА, ІФА, при необхідності РІБТ, РІФ. Бажана консультація терапевта / педіатра, невропатолога, окуліста, отоларинголога.

До роботи в дитячих установах, на підприємствах громадського харчування хворі на сифіліс, які отримали стаціонарне лікування, допускаються після виписки зі стаціонару, а ті що отримали амбулаторне лікування - після регресу клінічних симптомів захворювання.

Діти, які отримують специфічне лікування з приводу сифілісу, можуть відвідувати дитячий заклад після зникнення клінічних проявів

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аковбян В.А., Кубанова А.А., Топоровский Л.М. и др. Бензатин-бензилпенициллин (экстенциллин) в лечении больных сифилисом: опыт 5-летних наблюдений. Вестн дерматол венерол, 1998; 4: 61-64.
2. Аковбян В.А., Фёдорова Л.Д. Размышления о бензатин бензилпенициллине. ЗППП, 1996; 3: 33-38.
3. Дмитриев Г.А., Борисенко К.К., Беднова В.Н. и др. Фармакокинетическое обоснование применения бициллина-1 при лечении больных ранними формами сифилиса. ЗППП, 1997; 2: 16-17.
4. Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А.Аковбяна, В.И.Прохоренкова, Е.В.Соколовского // М., Медиасфера, 2007. – С. 324-337.
5. Корепанова М.В., Коробейникова Э.А., Крюкова О.И. Клиническая эффективность цефтриаксона в терапии ранних форм сифилиса. Клинич дерматол венерол, 2011; 1: 55-58.
6. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Современные стандарты диагностики сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение I) // Вестник дерматологии и венерологии 2015; (2): 11 - 22.
7. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Современные стандарты терапии сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение II) // Вестник дерматологии и венерологии 2015; (2): 23—40.
8. Лосева О.К. Современные проблемы лечения сифилитической инфекции. Эффективная фармакотерапия, 2011; 10: 42-45.
9. Лосева О.К., Клусова Е.В. Опыт применения прокаин-пенициллина при ранних формах сифилиса. Вестн дерматол 1998; 1: 42-44.
10. Лосева О.К., Скопинцева Д.А., Николенко Ю.А. и др. Об эффективности доксициклина при лечении больных ранними формами сифилиса. Вестн дерматол венерол, 2004; 6: 57.
11. Мавров Г.І. Діагностика інфекцій, що передаються статевим шляхом, в групах населення, уразливих стосовно ВІЛ-інфекції / Г.І. Мавров, О.Є. Нагорний // Журнал дерматовенерології і косметології ім. Н.А. Торсуєва. – 2009. – № 1–2 (18). – С. 39–48.
12. Мишанов В.Р. Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения пациентов с ранними формами сифилиса бензилпенициллина натриевой солью и бензатина бензилпенициллином в Нижегородской области. Совр пробл дерматовенерол иммунол врач косметол, 2012; 1: 17-22.

- 13.Соколовский Е.В. Серологическая резистентность после лечения сифилиса (причины и факторы развития, профилактика и лечение): автореф. дис. докт. мед. наук: 14.00.11 – СПб, 1995. – 40 с.
- 14.Чеботарев В.В., Батулин В.А. Сифилис: современный алгоритм лечения больных и диспансеризации, основанный на фармакокинетике пенициллинов. – Ставрополь, Изд-во Ставроп. гос. мед. акад., 2010. – 178 с.
- 15.Чеботарев В.В., Чеботарева Н.В. Последствия эпидемии сифилиса в России и пути ее решения. Совр пробл дерматовенерол иммунол врач косметол, 2010; 5: 5-9.
- 16.Чеботарева Н.В. Современная антибиотикотерапия сифилиса пенициллинами на основании фармакокинетических исследований: Автореф. дис. ... доктора мед. наук. – М., 2007. – 38 с.
- 17.Ahmed K.A., Fox S.J., Frigas E., Park M.A. Clinical outcome in the use of cephalosporins in pediatric patients with a history of penicillin allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158 (4): 405—410.
- 18.Albin S., Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35 (6): 489—494
- 19.Alexander J.M., Sheffield J.S., Sanchez P.J. et al. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1999; 93 (1): 5-8.
- 20.Bai Z.G., Yang K.H., Liu Y.L. et al. Azithromycin vs. benzathine penicillin G for early syphilis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J STD AIDS*, 2008; 19 (4): 217-221.
- 21.Ballard R., Hook E.W. III. Syphilis. In: Unemo M., Ballard R., Ison C., Lewis D., Ndowa F., Peeling R., eds. *Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus*. World Health Organization (Ballard), Geneva, Switzerland, 2013: 107—129.
- 22.BASHH Clinical Effectiveness Group. UK National Guidelines on Early and Late Syphilis 2008. www.BASSH.org.uk.
- 23.Blank L.J., Rompalo A.M., Erbelding E.J. et al. Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature. *Sex Transm Infect*, 2011; 87 (1): 9-16.
- 24.Blank L.J., Polydefkis M.J., Moore R.D., Gebo K.A. Herpes zoster among persons living with HIV in the current antiretroviral therapy era // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2012 Oct 1;61(2):203-7.
- 25.Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. 2010; *MMWR*59 (No RR-12): 1-110.

- 26.Clement M.E., Okeke N.L., Hicks C.B. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA*, 2014; 312 (18): 1905-1917.
- 27.Dabis R, Radcliffe K. What is the role of a full physical examination in the management of asymptomatic patients with late syphilis? *Int J STD AIDS* 2012; 23: 901–902
- 28.Dayan L., Ooi C. Syphilis treatment: old and new. *Expert Opin Pharmacother*, 2005; 6 (13): 2271-2280.
- 29.Donders GG, Desmyter J, Hooft J, DeWet H. Apparent failure of one injection of benzathine penicillin G for syphilis during pregnancy in HIV-seronegative African women. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 94–101.
- 30.Douglas J.M. Jr. Penicillin treatment of syphilis: clearing away the shadow on the land. *JAMA*. 2009; 301 (7): 769-771.
- 31.Dowell D., Polgreen P.M., Beekmann S.E. et al. Dilemmas in the management of syphilis: a survey of infectious diseases experts. *Clin Infect Dis*, 2009; 49 (10): 1526-1529.
- 32.Dowell M.E., Ross P.G., Musher D.M. et al. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med*, 1992; 93: 481-488.
- 33.Dunlop EMC, Al-Egaily SS, Houang ET. Penicillin concentrations in CSF during repository treatment for syphilis. *Genitourin Med*, 1990; 66: 227-228.
- 34.Dunlop EMC. Survival of treponemes after treatment, comments, clinical conclusions and recommendations. *Genitourin Med* 1985; 61: 293-301.
- 35.Fiumara N. Treatment of primary and secondary syphilis: serologic response. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:3:487-491.
- 36.French P., Gomberg M., Janier M. et al. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *International Journal of STD & AIDS*, 2009; 20: 300-309.
- 37.Frohlich-Knaute D, Graf N, Lautenschlager S, Weber R, Bosshard PP. Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1615–1622
- 38.Ghanem K.G., Moore R.D., Rompalo A.M. et al. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2008; 22 (10): 1145-1151.
- 39.Ghanem K.G., Workowski K.A. Management of adult syphilis. *Clin Infect Dis*, 2011; 53 Suppl 3: S110-S128.
- 40.Ghanem KG, Erbeling EJ, Cheng WW, Rompalo AM. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *CID* 2006; 42: e45-e49.
- 41.Ghanem KG, Erbeling EJ, Wiener ZS, Rompalo AM. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually

- transmitted diseases clinics. *Sex. Transm. Infect.*, 2007; 83 (2): 97-101.
42. Goh B.T., Smith G.W., Samarasinghe L. et al. Penicillin concentrations in serum and cerebrospinal fluid after intramuscular injection of aqueous procaine penicillin 0,6 MU with and without probenecid. *Br J Vener Dis*, 1984; 60 (6): 371-373.
 43. Grange P.A., Gressier L., Dion P.L. et al. Evaluation of a PCR test for detection of *Treponema pallidum* in swabs and blood. *J Clin Microbiol*, 2012; 50 (3): 546—552
 44. Hashisaki P., Wertzberger G.G., Conrad G.L., Nichols C.R. Erythromycin failure in the treatment of syphilis in a pregnant woman. *Sex. Transm. Dis.* 1983; 10 (1): 36-38.
 45. Holman K.M., Hook E.W. 3rd. Clinical management of early syphilis. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2013; 11 (8): 839-843.
 46. Hook E.W. 3rd, Behets F., Van Damme K. et al. A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine penicillin for treatment of early syphilis. *J Infect Dis*, 2010; 201 (11): 1729-1735.
 47. Hook EW 3rd, Baker-Zander SA, Moskovitz BL, et al. Ceftriaxone therapy for asymptomatic neurosyphilis. Case report and Western blot analysis of serum and cerebrospinal fluid IgG response to therapy. *Sex Transm Dis* 1986;13 (3 Suppl): S185-188.
 48. Hook EW 3rd, Roddy R.E., Handsfield H.H. Ceftriaxone therapy for incubating and early syphilis. *J. Infect. Dis*, 1988; 158 (4): 881–884. [Hook-1]
 49. Hooshmand H., Escobar M.R., Kopf S.W. Neurosyphilis. A study of 241 patients. *JAMA*, 1972; 219 (6): 726—729.
 50. Janier M., Hegyi V., Dupin N. et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014; 28 (12): 1581-1593.
 51. Jinno S., Anker B., Kaur P. et al. Predictors of serological failure after treatment in HIV-infected patients with early syphilis in the emerging era of universal antiretroviral therapy use. *BMC Infect Dis*, 2013; 13; 605.
 52. Katz K.A., Klausner J.D. Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. *Curr Opin Infect Dis*, 2008; 21 (1): 83-91.
 53. Löwhagen GB, Brorson J-E, Kaijser B. Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid and serum after intramuscular, intravenous and oral administration to syphilitic patients. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1983; 63: 53-57.
 54. Luger AF, Schmidt BL, Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD & AIDS* 2000; 11: 224-34.
 55. Lukehart SA, Godornes C, Molini B, Sonnett P, Hopkins S, Mulcahy F, et al.

- Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 2004; 351: 154-158.
56. Manavi K., McMillan A. The outcome of treatment of early latent syphilis and syphilis with undetermined duration in HIV-infected and HIV-uninfected patients. *Int J STD AIDS*, 2007; 18 (12); 814-818.
 57. Marra C, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004; 189: 369-76.
 58. Marra C.M., Maxwell C.L., Tantalo L. et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clin Infect Dis*, 2004; 38 (7): 1001-1006.
 59. Montgomery C.H., Knox J.M., Sciple G.W., Vander Stoep E.M. Erythromycin in treatment of early syphilis. *Arch. Intern. Med.* 1961; 107: 164-167.
 60. Nathan L., Bawdon R.E., Sidawi J.E. et al. Penicillin levels following the administration of benzathine penicillin G in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1993; 82 (3): 338-342.
 61. Pao D., Goh B.T., Bingham J.S. Management issues in syphilis. *Drugs*, 2002; 62 (10): 1447-1461.
 62. Park M.A., Koch C.A., Klemawesch P. et al. Increased adverse drug reactions to cephalosporins in penicillin allergy patients with positive penicillin skin test. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153 (3): 268—273
 63. Pichichero M.E., Casey J.R. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136 (3): 340—347
 64. Riedner G.M., Rusizoka J., Todd J. et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005; 353 (12): 1236—1244
 65. Salojee H, Velaphi S, Goga Y, Afadapa N, Steen R, Lincetto O. The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendation. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 424-430.
 66. Sambri V., Marangoni A., Eyer C. et al. Western immunoblotting with five *Treponema pallidum* recombinant antigens for serologic diagnosis of syphilis. *Clin Diagnost Lab Immunol*, 2001; 8 (3): 534—539.
 67. Schoth PEM, Wolters EC. Penicillin concentrations in serum and CSF during high-dose intravenous treatment for neurosyphilis. *Neurology* 1987; 37: 1214-1216.
 68. Seña AC, Wolff M, Behets F et al. Response to therapy following retreatment of serofast early syphilis patients with benzathine penicillin. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56 (3): 420-422.

69. Seña AC, Wolff M, Martin DH et al. Predictors of serological cure and serofast state after treatment in HIV-negative persons with early syphilis. Clin. Infect. Dis. 2011; 53 (11): 1092-1099.
70. Shann S., Wilson J. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone. Sex Transm Infect, 2003; 79: 415-416.
71. Smith N.H., Musher D.M., Huang D.B. et al. Response of HIV-infected patients with asymptomatic syphilis to intensive intramuscular therapy with ceftriaxone or procaine penicillin. Int J STD AIDS, 2004; 15 (5); 328-332.
72. Stamm L.V. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. Antimicrob Agents Chemother, 2010; 54 (2): 583-589.
73. Stoner BP. Current controversies in the management of adult syphilis. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 3): S130-46.
74. Tsai J.C., Lin Y.H., Lu P.L. et al. Comparison of serological response to doxycycline versus benzathine penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: a multi-center observational study. PLoS One, 2014; 9 (10): e109813.
75. Walter T., Lebouche B., Mialhes P. et al. Symptomatic relapse of neurologic syphilis after benzathine penicillin G therapy for primary or secondary syphilis in HIV-infected patients. Clin Infect Dis, 2006; 43 (6): 787-790.
76. Whiteside Yim C, Flynn NM, Fitzgerald FT. Penetration of oral doxycycline into the cerebrospinal fluid of patients with latent or neurosyphilis. Antimicrobial Agents Chemother
77. Wong T, Singh AE, De P. Primary syphilis: serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. Am J Med 2008;121:903-908.
78. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep 2010; 59: 1–110
79. World Health Organisation. Sexually Transmitted Infections Management Guidelines 2004. http://www.who.int/HIV_AIDS.
80. Yang C.J., Lee N.Y., Chen T.C. et al. One dose versus three weekly doses of benzathine penicillin G for patients co-infected with HIV and early syphilis: a multicenter, prospective observational study. PLoS One, 2014; 9 (10): e109667.
81. Zhou P., Gu Z., Xu J., Wang X., Liao K. A study evaluating ceftriaxone as a treatment agent for primary and secondary syphilis in pregnancy. Sex. Transm. Dis, 2005; 32 (8): 495–498.

НАУКОВА ДОКАЗОВА БАЗА

Стратегія пошуку

Пошук Medline був проведений в травні 2016 року зі використанням PubMed і NeLH Guidelines Database searches. Пошук включав такі терміни в назвах або в анотаціях: *Treponemapallidum*, Management of Syphilis, Congeitalsyphilis, Natural history of Syphilis, Neurosyphilis, Syphilis screening, Syphilistreatment, Syphilis notification, Syphilissequelae, Syphilisserology, Syphilistreatment failure, Syphilisdiagnostics, SyphilisandHIV, Syphilisandpregnancy, щоб вивчити епідеміологію, діагностику, чутливість до протимікробних препаратів, терапію, клінічні випробування, профілактику та контроль. Були розглянуті публікації та тези на англійській, українській та російській мовах. Був проведений пошук всіх записів, пов'язаних з *Treponemapallidum* та Syphilis, використовуючи бібліотеку Cochrane. Клінічні рекомендації щодо інфекцій, що передаються статевим шляхом, Центрів США з контролю і профілактики захворювань (www.cdc.gov/std/) і Британської асоціації сексуального здоров'я та ВІЛ (www.bashh.org) також були розглянуті.