|  |
| --- |
| ЗАТВЕРДЖЕНО наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23 жовтня 2009 р. N 769 |

### Клінічний протокол надання медичної допомоги дітям із підозрою на вроджений сифіліс

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БДВ - без додаткового визначення

ВІЛ - вірус імунодефіциту людини

ВС - вроджений сифіліс

ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я

ГПР - групи підвищеного ризику

ІПСШ - інфекції, що передаються статевим шляхом

КСР - комплекс серологічних реакцій

ІФА - імунофлюоресцентний аналіз

КСК - клініко-серологічний контроль

МКХ-X - міжнародна класифікація хвороб X перегляду

МР/РМП - мікрореакція з плазмою або інактивованою сироваткою/реакція мікропреципітації

ПЛР - полімеразно-ланцюгова реакція

РІФ - реакція імунофлюоресценції

РЗК (реакція Вассермана) - реакція зв'язування комплемента

РМП/МР - реакція мікропреципітації

СМП - спинно-мозкова пункція

СМР - спинно-мозкова рідина

ЦНС - центральна нервова система

IgM - імуноглобуліни класу M

IUSTI - міжнародна спілка для боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом

CDC - центри контролю та профілактики захворювань

RPR - тест швидких плазменних реагінів (Rapid Plasma Reagins)

### Клініко-статистична класифікація захворювання (МКХ 10)

**А50 Природжений (вроджений) сифіліс**

**А50.0 Ранній природжений сифіліс, симптоматичний**

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

**А50.1 Ранній природжений сифіліс, прихований**

Вроджений сифіліс без клінічних проявів, з позитивною серологічною реакцією та негативною пробою спинномозкової рідини, у віці до двох років.

**А50.2 Ранній природжений сифіліс, неуточнений**

Вроджений сифіліс БДВ у дитини до двох років.

**А50.3 Пізня природжена сифілітична офтальмопатія**

**А50.4 Пізній природжений нейросифіліс (підлітковий нейросифіліс)**

**А50.5 Інший пізній природжений сифіліс, симптоматичний**

Будь-який вроджений сифілітичний стан, визначений як пізній або як прояв через два і більше років після народження.

**А50.6 Пізній природжений сифіліс, прихований**

Вроджений сифіліс без клінічних проявів, з позитивною серологічною реакцією та негативною пробою спинномозкової рідини, у віці двох років і більше.

**А50.7 Пізній природжений сифіліс, неуточнений**

Вроджений сифіліс БДВ у віці з двох років чи більше.

• **Підтверджений ВС** - випадок, що лабораторно підтверджений знаходженням *T. Pallidum* при мікроскопії в темному полі чи шляхом ПЛР в плаценті, аутопсійному матеріалі, ексудатах з підозрілих висипів чи в тканинних рідинах (н-д, виділення з носа)

• **Передбачуваний ВС** - випадок встановлюється передбачувано, коли *T. Pallidum* не виявляється у клінічних зразках. Такий діагноз охоплює широкий спектр дітей від тих, у яких є очевидні ознаки чи симптоми ВС, до асимптомних - без клінічних чи лабораторних даних інфекції включно з випадками мертвонароджуваності:

• мертвонароджена дитина з позитивним трепонемним тестом на сифіліс;

• діти з позитивним трепонемним тестом на сифіліс у поєднанні з одним із нижчезазначеного:

- персистуючий риніт, широкі кондиломи, остеїт, періостит, остеохондрит, асцит, висипи на шкірі та слизових, гепатит, гепатоспленомегалія, гломерулонефрит, гемолітична анемія (ранній уроджений сифіліс);

- паренхіматозний кератит, сустави Клаттона, різці Гетчінсона, горбики (Корабеллі) на нижніх молярах, готичне піднебіння, рубці в кутиках рота, глухота, виступаючі лобні бугри, сідницеподібний череп, коротка верхня щелепа, виступаюча нижня щелепа, сідловидна деформація носа, потовщення грудинного кінця ключиці, відсутність мечовидного відростка грудини, шаблевидні гомілки, інфантильний мізинець, гемоглобінурія, неврологічні та гумозні ураження (пізній уроджений сифіліс);

- рентгенологічні зміни довгих кісток, що передбачають ВС;

- позитивна РМП/РЗК із кардіоліпіновим антигеном у СМР;

- збільшення в 4 або більше разів титру РЗК з кардіоліпіновим антигеном/ порівняно з титром матері (обидві сироватки);

- збільшення в 4 або більше разів титру РЗК із кардіоліпіновим/трепонемним антигеном упродовж 3-х місяців після народження;

- позитивний IgM-ІФА із *T.* *pallidum* у сироватці дитини;

- мати, у якої під час вагітності був підтверджений сифіліс, але яка не отримала адекватного лікування ні до, ні під час вагітності;

• дитина старша 12-місячного віку з позитивним трепонемним серологічним тестом.

**Мета Протоколу** - поліпшення якості надання медичної допомоги дітям, які народжені від матерів, хворих на сифіліс, та тих, що хворіли на нього в минулому (зменшення кількості ін'єкцій та днів перебування в стаціонарі).

### Епідемічна інформація

Незважаючи на зменшення абсолютної кількості випадків вродженого ВС (1997 р. - 83, 2000 р. - 63, 2003 р. - 29, 2006 р.- 22, 2007 р. - 19, 2008 р. - 12), кількість вагітних жінок, хворих на сифіліс, є високою (2003 р. - 1940, 2006 р. - 1377, 2007 р.- 1305, 2008 р. - 1129).

Аналіз поданої до МОЗ України документації відповідно до наказу МОЗ від 17.01.2002 N 14 "Про заходи щодо профілактики випадків раннього вродженого сифілісу" (типова тимчасова карта випадку вродженого сифілісу) виявив такі фактори ризику виникнення випадків ВС, як відсутність/пізнє пренатального спостереження та лікування вагітних, затримка з діагностикою та лікуванням, проблеми із серодіагностикою, ятрогенні помилки, реінфікування.

За останні роки зростає кількість жінок із ГПР (жінки сексбізнесу, споживачі ін'єкційних наркотиків, ті, що зловживають алкоголем, без певних занять та місця проживання), які народили немовлят із ВС на тлі зростання статевого шляху передачі ВІЛ інфекції в Україні. Наявність у ВІЛ-інфікованої матері сифілітичної інфекції значно збільшує ризик інфікування плоду двома інфекціями. Збільшується кількість дітей, які померли від ускладнень сифілітичної інфекції внаслідок несвоєчасної діагностики ВС та затримки з лікуванням.

Враховуючи, що в чинній інструкції МОЗ України відсутні діагностичні критерії ВС та показання для проведення восьмидобового профілактичного лікування дітей, народжених від хворих на сифіліс, або тих, що хворіли на нього в минулому, складаються суб'єктивні передумови як для недореєстрації випадків ВС, так і для необґрунтованого лікування серопозитивних, але насправді не інфікованих немовлят, народжених від адекватно лікованих матерів.

### Загальна частина

Передача інфекції від матері до плоду в разі відсутності лікування може відбуватися протягом чотирьох років з часу її набуття матір'ю.

В перші 3 місяці життя дитини діагностика ВС ускладнена у зв'язку із трансплацентарною передачею материнських антитіл. При встановленні діагнозу необхідно враховувати ступінь позитивності КСР. Для ВС характерне 4-разове збільшення титрів у порівнянні з материнськими, проте відсутність такого не виключає наявності ВС. Серологічні тести дитини можуть бути негативними, якщо титри серореакцій матері низькі або якщо мати інфікувалася в пізні терміни вагітності.

Жодна дитина не повинна бути виписана з пологового будинку без встановлення серологічного статусу її матері протягом вагітності або в пологах, статус повинен бути документально підтверджений.

На всі випадки вродженої сифілітичної інфекції необхідно подавати екстренні повідомлення та типові тимчасові карти випадку вродженого сифілісу відповідно до наказу МОЗ від 17.01.2002 N 14 "Про заходи щодо профілактики випадків раннього вродженого сифілісу".

### Етапи діагностики і лікування

**Алгоритм обстеження новонароджених із підозрою на ВС**

Алгоритм клініко-лабораторного обстеження дітей, народжених від матерів із позитивними серологічними реакціями на сифіліс, повинен включати:

• клінічне обстеження з метою встановлення клінічних ознак сифілісу: гепатоспленомегалії (гепатомегалії, спленомегалії), риніту, шкірних висипів (бульозних, плямистих, папульозно-сквамозних, петехіальних, дифузної інфільтрації, широких кондилом), інтерстиціальної пневмонії, хоріоретиніту, псевдопаралічу кінцівок;

• серологічні реакції РМП/РЗК (кількісний аналіз), РІФ, ІФА з венозною кров'ю (пуповинна кров через вміст материнської крові може давати як псевдопозитивні, так і псевдонегативні результати); РІФ, ІФА можна не проводити, якщо діагноз у матері підтверджено;

• дослідження СМР (в неонатальному періоді цитоз вище 20 - 25 клітин у1 мм 3; білок вище 1,5 - 1,7 г/л; після неонатального періоду - цитоз вище 5 клітин у 1 мм 3, білок вище - 0,4 г/л; позитивні результати РМП/РЗК);

• рентгенографія довгих кісток (остеохондрит 2 - 3 ст., періостити та ін.);

• інші дослідження, які клінічно показані (рентгенографія органів грудної клітини, загальний аналіз крові, печінкові проби, електроліти);

• визначення антитрепонемних IgM (IgM-ІФА чи IgM-імуноблотинг у сироватці дитини);

• патогістологічне дослідження плаценти чи пуповини: збільшення маси плаценти, співвідношення маси плаценти до маси плода 1:3 - 1:4 (в нормі 1:5 - 1:6), патоморфологічно-запальні зміни судин і ворсинок плаценти та її оболонок; використання специфічного забарвлення або флюоресцентного світіння антитіл для виявлення T.Pallidum;

• офтальмологічне обстеження;

• кожна дитина з підозрою на ВС повинна пройти обстеження на ВІЛ.

Для визначення терапевтичної тактики слід використовувати епідеміологічні, клінічні та серологічні **діагностичні критерії**,що базуються на:

а) ідентифікації сифілісу у матері;

б) адекватності терапії матері;

в) наявності клінічних, лабораторних та рентгенологічних ознак сифілісу у дитини;

г) порівнянні титрів серореакцій дитини та матері.

### Варіанти лікування дітей із підозрою на ВС

**Варіант 1.** Діти з підтвердженим чи високопередбачуваним діагнозом ВС, у яких виявлено:

1) клінічні ознаки, які відповідають ВС;

2) нетрепонемні серологічні титри немовляти в 4 рази більші за материнські

\* чи

3) *T.pallidum* при мікроскопії в темному полі або при імунофлюоресцентній діагностиці в міхурах, носових виділеннях та аутопсійному матеріалі

\* відсутність чотириразового збільшення титрів у немовляти не виключає ВС.

**Рекомендоване обстеження:**

• серологічне (РЗК, РІФ, ІФА IgM);

• загальний аналіз крові;

• рентгенографія довгих кісток;

• СМП (білок, цитоз, РЗК);

• за показаннями (рентгенографія органів грудної клітини, печінкові проби, електроліти, дослідження слуху та зору, нейросонографія та інші).

***Рекомендовані схеми лікування:***

бензилпеніциліну натрієва сіль 100000 - 150000 ОД/кг/добу в/м або пеніцилін G в/в у разовій дозі 50000 ОД/кг кожні 12 годин у перші 7 днів життя (2 рази на добу) та з 8-го дня - кожні 8 годин (усього протягом 10 - 14 діб). (IV C).

**Варіант 2.** Діти без клінічних проявів та з нетрепонемними титрами серореакцій, однаковими чи меншими за материнські, та якщо:

1) мати не лікувалася, неадекватно лікувалася чи дані про лікування матері відсутні;

2) мати лікувалася еритроміцином чи іншими препаратами непеніцилінового ряду.

**Рекомендоване** **обстеження:**

• серологічне (РЗК, РІФ, ІФА IgM);

• загальний аналіз крові;

• рентгенографія довгих кісток;

• СМП (білок, цитоз, РЗК);

• за показаннями (рентгенографія органів грудної клітини, печінкові проби, дослідження слуху та зору та інші).

***Рекомендовані схеми лікування:***

бензилпеніциліну натрієва сіль або пеніцилін G 100,000 - 150,000 ОД/кг/добу в/м або в/в у разовій дозі 50000 ОД/кг кожні 12 годин у перші 7 днів життя (2 рази на добу) та з 8-го дня - кожні 8 годин (усього протягом 10 діб). (IV C).

**Варіант 3 (профлікування).** Діти без клінічних проявів ВС та із нетрепонемними титрами серореакцій однаковими чи меншими за материнські, та якщо:

1) мати отримала специфічне лікування до третього триместру вагітності у відповідності до стадії захворювання;

2) мати не має серологічних даних за рецидив чи реінфекцію.

**Рекомендоване обстеження:**

• серологічне (РЗК, РІФ);

• загальний аналіз крові.

***Рекомендовані схеми лікування:***

*-* бензилпеніциліну натрієва сіль або бензилпеніцилін G 100,000 - 150,000 ОД/кг/добу в/м або в/в у разовій дозі 50,000 ОД/кг кожні 12 годин перші 7 днів життя (2 рази на добу) та з 8-го дня - кожні 8 годин (усього протягом 8 діб). (IV C)

- бензатинбензилпеніцилін G 50000 ОД/кг в/м одноразово. (IV C).

Асимптоматичні діти з негативними результатами серологічного обстеження, народжені від матерів, які лікувалися за непеніциліновим режимом, повинні отримати профілактичне лікування за однією із вищезазначених схем, особливо коли нема впевненості у проходженні сероконтролю.

**Варіант 4.** Діти без клінічних проявів ВС та із нетрепонемними титрами серореакцій, однаковими чи меншими за материнські, та якщо:

1) мати отримала адекватне специфічне лікування до вагітності та титри її серореакцій залишалися низькими й стійкими перед і протягом вагітності та на час пологів (РМП  1:2, РЗК  1:5);

2) мати отримала адекватне специфічне лікування до вагітності та профілактичне лікування під час вагітності й титри серореакцій залишалися низькими на час пологів (РМП  1:2, РЗК  1:5).

**Рекомендоване обстеження:**

• серологічне (РЗК, РІФ);

• загальний аналіз крові.

***Рекомендоване лікування:***

бензатинбензилпеніцилін G 50,000 ОД/кг в/м одноразово (IV C).

Лікування дитини у вищезазначених випадках (варіант 4) можна не проводити, натомість рекомендувати КСК.

Обстеження дітей із позитивними серологічними реакціями після неонатального періоду **(старших ніж 1 місяць)** повинно проводитися з урахуванням серологічних показників матері, анамнестичних даних дитини та матері з метою диференціації вродженого та набутого сифілісу.

***Рекомендовані схеми лікування у дітей, старших ніж один місяць:***

бензилпеніциліну натрієва сіль або бензилпеніцилін G 200,000 - 300,000 ОД/кг/добу в/м або в/в у разовій дозі 50000 ОД/кг кожні 4 - 6 годин.

Терміни лікування ВС водорозчинним пеніциліном такі ж, як і у дітей до 1 місяця.

**Рівень доказовості**

Рівень доказовості IV C - дослідження отримані в результаті експертної оцінки або клінічного досвіду.

### Алгоритм диспансерного нагляду: клініко-серологічний контроль

Після закінчення лікування дитина виписується під нагляд фахівців районного шкірно-венерологічного диспансеру, куди направляється витяг з історії хвороби. В дитячу поліклініку за місцем проживання також направляється витяг з вказівкою на внутрішньоутробне інфікування та наявні у дитини симптоми та проведене лікування. Діагноз ВС у витязі для педіатра вказується тільки з письмової згоди матері.

Усі серопозитивні діти або діти, народжені від серопозитивних у пологах матерів, повинні кожні 3 місяці проходити ретельне клінічне та серологічне обстеження до негативації титру РЗК з кардіоліпіновим антигеном.

Титри нетрепонемних антитіл (РЗК з кардіоліпіновим антигеном) повинні знизитися до тримісячного віку і стати негативними до шестимісячного віку, якщо дитина була неінфікованою чи адекватно пролікованою. Серологічна відповідь на терапію може бути сповільненою у дітей після неонатального періоду. Якщо ці титри стабільні чи збільшуються після шести - дванадцятимісячного віку, дитина повинна пройти обстеження з проведенням спинномозкової пункції та пролікована за схемою лікування ВС із застосуванням водорозчинного пеніциліну. Дітям з патологією СМР при первинному обстеженні необхідно повторювати СМП кожні 6 міс. до нормалізації показників.

Серологічні реакції з трепонемним антигеном (РІФ, ІФА) не повинні використовуватися для оцінки ефективності терапії, оскільки після пасивної передачі материнських антитіл вони можуть залишатись позитивними в інфікованої дитини до 15-місячного віку. Позитивний трепонемний тест після 18-місячного віку може свідчити на користь ВС, тому в таких випадках необхідно проводити нетрепонемний тест (РЗК із кардіоліпіновим антигеном).

Якщо вона виявиться негативною, то дитина не підлягає подальшому обстеженню та лікуванню, а у разі позитивності трепонемного тесту у віці 18 міс. дитина повинна пройти повне обстеження та лікування з приводу ВС.

### Спеціальні застереження

Дітям, у яких розвинулася алергічна реакція передбачувано на пеніцилін, повинно бути проведена десенсибілізація, після чого лікування пеніциліном повинно бути продовжене. Недостатньо даних щодо застосування інших антимікробних препаратів (цефтріаксон), якщо такий препарат застосовувався, необхідно проводити ретельний серологічний контроль включно з СМП.

|  |  |
| --- | --- |
| **Директор Департаменту** **материнства, дитинства та** **санаторного забезпечення** | **Р. О. Моісеєнко** |