

ЭПИДЕМИЯ СИФИЛИСА И ЕЁ УГАСАНИЕ: СТАРОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ – НОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Н.В. ЧЕБОТАРЁВА

Ставропольская государственная медицинская академия,
г. Ставрополь

Сифилитическая инфекция во все времена привлекала внимание как работников здравоохранения, так и общества в целом. Связано это не только с последствиями для заболевших, возможностью возникновения специфической патологии у потомства (врождённый сифилис), но экономическим ущербом для государства.

Нет специальностей, врачи которых не сталкивались бы в своей работе с проявлениями сифилиса. Это прежде всего терапевты, невропатологи, окулисты, психиатры, отоларингологи и другие.

Несмотря на то, что сифилис занимает третье место в структуре инфекций, передаваемых половым путём (ИППП), по своим последствиям он стоит на первом месте.

В связи с этим, следует помнить, какие проблемы волнуют в настоящее время дерматовенерологов относительно сифилиса и, что необходимо знать врачам других специальностей.

Демократизация общества совпала с резким ростом заболеваемости этой инфекцией. Как видно, на рисунке в благополучном 1991 г. она составляла в России 7,2 на 100 тыс. населения, в Ставропольском крае – 13,0. Рост заболеваемости начался в 1993-1994 г.г. и достиг пика в 1997 г. (РФ – 277, 3, Ставропольский край-236,8). Затем появилась тенденция к снижению уровня заболеваемости сифилисом: в 2002 г. показатель в РФ составил 143,6 на 100 тыс. населения, в Ставропольском крае – 120,2 в 2003 г. соответственно 95,3 и 68,2, в 2004 г. – 79,2 и 49,6. Как видим, несмотря на явное снижение уровня заболеваемости, показатель по РФ превышает тем не менее данные 1991 года в 11 раз. Кроме того, следует отметить, что истинная заболеваемость гораздо выше. Открытие частных структур, «подпольное» лечение не только венерологами, но и врачами или медицинскими работниками других специальностей приводит к отсутствию регистрации этих пациентов.

Изменилось ли течение сифилитической инфекции? В целом нет. Однако, наступившая в конце XX века эпидемия позволила увидеть те проявления её, которые действительно являются редкими и были описаны венерологами XVII и начала XIX веков, в частности, в трудах одного из основоположников сифилидологии, французского врача А. Фурнье [16]. Подобные казуистические случаи способствовали возникновению диагностических ошибок.

Первичные проявления сифилиса стали локализоваться не только на гениталиях, но и экстрагенитально: на губах (пероральная половая связь, поцелуй), прямой кишке (ректальная половая связь), на грудной железе (поцелуй), предплечье (укус) и т. д. Это приводило к диагностическим ошибкам, в частности, у стоматологов: твёрдый шанкр, за счёт выраженной инфильтрации в его основании, создавал впечатление раковой язвы.

Стали чаще встречаться атипичные формы твёрдого шанкра: шанкр-панариций (хирурги проводили его вскрытие), индуративный отёк (гинекологи расценивали как бартолинит), шанкр-амигдалит (лор-врачи удаляли миндалину).

У больных вторичным периодом сифилиса нередко стали выявляться висцеральные его формы, чаще всего поражение желудка по типу гастрита и язвенной болезни. Пациентам проводили фиброгастроскопию и соответствующее лечение без эффекта. При исследовании комплекса серологических реакций (КСР) он оказался положительным, и специфическое лечение препаратами пенициллинового ряда приводило к полному выздоровлению.

С поражением органа зрения сифилитического характера пациенты обращались к окулистам (эписклерит, увеит и др.), нервной системы – невропатологам (менинговаскулярная форма, базальный менингит и др.).

Заболевание сифилисом беременных, врождённый сифилис, к сожалению, стали нередким явлением. Если

в 1991 году заболеваемость врождённым сифилисом составляла в РФ 0,09 на 100 тыс населения, то в 1997 г. на фоне эпидемии – 2,4, в 2002 г. уровень достиг максимума – 2,6, в 2003 г. он составил 2,2, в 2004 г. – 1,8 [6]. Несмотря на тенденцию к снижению уровня заболеваемости, тем не менее, это – 400 детей с врождённым сифилисом в 2004 году.

Врождённый сифилис предотвратим, если своевременно начато лечение беременных адекватными препаратами. К сожалению, беременные, больные сифилисом, как правило, или вообще не наблюдались у акушеров-гинекологов, или диагноз им был впервые поставлен в родильном доме, либо они обращались к специалистам в конце беременности, не получив полноценного курса терапии. Лечение больных сифилисом, в том числе беременных, в последние годы в связи с внедрением в практику бензатин-бензилпенициллина стало представлять определённую проблему.

С момента появления пенициллина этот препарат стал ведущим в лечении данной категории больных. Уже в 1946 г. М.А. Розентул и Р.Л. Зеликова [14], применив растворимый пенициллин в терапии 37 больных ранними формами сифилиса, отметили, что среди специфических средств по переносимости и по силе воздействия на *Tr. pallidum* ему нет равных.

В дальнейшем появились дюранные препараты – бициллин-1, бициллин-3. Их эффективности были посвящены выступления на V Всесоюзном (1961) и I Всероссийском (1962) съездах дерматовенерологов. Однако, сдерживало их внедрение в практику – низкое качество препаратов. В различных клиниках отмечено волнообразное поступление антибиотика в кровь, причём в отдельные дни концентрация пенициллина падала ниже терапевтической, могла исчезнуть, а затем вновь поднималась. В большинстве публикаций было подчёркнуто, что регионарные лимфатические узлы рассасываются медленно, иногда лишь к началу 3-го курса, а известно, что это резервуар сохранения бледной трепонемы [8]. Введение бициллина-3 и, особенно, бициллина-1 сопровождалось подъёмом температуры тела до 39-40°C, которая держалась в течение 48 часов. Нередко наблюдались аллергические реакции, головные боли, боли в суставах, обморочные состояния и т.п. [3,12]. Хотя бициллин-1 и проникал в спинномозговую жидкость, но в дальнейшем, через 2-10 дней, он мог в ней не определяться [7].

Поэтому нет ничего парадоксального в том, что, будучи первооткрывателями бензатин-бензилпенициллина (бициллина-1), отечественные венерологи не пошли по пути его самостоятельного использования.

Даже спустя 10 лет на состоявшейся в Москве Всесоюзной научной конференции по вопросам современных методов терапии больных сифилисом (1971) приоритет вновь отдавали комбинированному, уплотнённому лечению: пенициллин + висмут, и приводили убедительные данные в его пользу на большом клиническом материале. Перманентный метод лечения рекомендовали только больным первичным и вторичным свежим сифилисом.

В 1981 году Б.А. Зениным [4] при лечении больных в стационаре был внедрён однокурсовой метод монотерапии растворимыми солями пенициллина, показавший высокую эффективность. Улучшилось и качество дюранных препаратов (бициллин-1,3,5), но и в вышедшей в 1988 году. «Инструкции по лечению и профилактике сифилиса» [7] не было места амбулатор-

ной терапии больных, кроме лиц с особыми условиями труда (длительное пребывание в море, в экспедициях и т.д.), исключающими возможность госпитализации. Таким образом, путь к амбулаторному лечению, особенно больных первичным и вторичным свежим сифилисом, уже был проложен отечественными исследователями.

Возможно, принцип «не вреди» довлел над венерологами. Они помнили, что залогом эффективности терапии является первый курс, пытались провести его под постоянным контролем в условиях стационара, принимали во внимание менталитет жителей страны в целом и, особенно, социально неадаптированных лиц. Они помнили, что водорастворимый пенициллин, по сравнению с дюранными препаратами, в большей степени проникает через гемато-энцефалический барьер и может санировать часто встречаемые изменения в спинномозговой жидкости при вторичном рецидивном и скрытых формах инфекции. Венерологи помнили о коварстве сифилиса и отсутствии, даже на сегодняшний день, абсолютных критериев его биологической излеченности.

Как видим, отечественная сифилидология имела традиции в лечении больных сифилисом: схемы и методы, используемые ранее, безусловно, доказали свою эффективность.

В декабре 2005 года исполнилось 10 лет как в нашей стране в лечении больных сифилисом наступила новая эра – венерологи перешли на амбулаторное лечение заболевания.

Способствовала этому эпидемия сифилиса, а также демократизация общества, появление зарубежных фирм на отечественном рынке, имеющих антибиотики для амбулаторного лечения, желание приблизиться к стандартам ВОЗ в лечении этой категории больных.

Каковы же результаты эффективности амбулаторного лечения больных ранними формами сифилиса экстенциллином и ретарпеном? Анализ первых результатов был оптимистичным. И это понятно: в период эпидемии преобладал первичный, вторичный свежий сифилис. При этих формах бензатин-бензилпенициллин мог быть эффективен, и за счёт этого показатель неудач в лечении всех ранних форм сифилиса был вполне приемлем – он колебался в пределах 2,5–5 % [1].

В дальнейшем стал нарастать удельный вес больных вторичным рецидивным, скрытым ранним сифилисом и тогда анализ эффективности (с учётом форм сифилиса) показал, что следует воздержаться от эйфории, о чём было впервые сказано на Всероссийской конференции в Москве [17].

Многие венерологи стали высказывать тревогу по результатам лечения больных вторичным рецидивным и скрытым ранним сифилисом бензатин-бензилпенициллином, заговорили о возможности развития на этом фоне нейросифилиса. [9,11].

Был сделан вывод о том, что экстенциллин, как и бициллин-3, обеспечивая более низкую, чем при стационарном лечении водорастворимым пенициллином, концентрацию препаратов в сыворотке крови, могут оказывать негативное влияние на отдалённые результаты терапии, особенно у больных с недиагностируемыми в амбулаторных условиях скрытыми и субклиническими формами поражения центральной нервной системы.

В зарубежной литературе 80-90-х годов также участились публикации о впервые выявленных случаях прогрессивного паралича и прогнозировалось появле-

Динамика заболеваемости всеми формами сифилиса (на 100 тыс. населения)



ние в ближайшие годы других поздних форм нейросифилиса [19,20]. Не явилось ли это результатом того, что с 1980 года по рекомендациям ВОЗ экстенциллин стал ведущим препаратом в лечении большинства форм сифилиса?

Участились случаи раннего врождённого сифилиса при лечении беременных, особенно во второй, половине препаратами бензатин-бензилпенициллина.

Именно использование на протяжении последних лет бензатин-бензилпенициллина в лечении больных, в том числе беременных, всеми свежими формами сифилиса, особенно вторичным рецидивным и скрытым ранним, привело к увеличению случаев серорезистентности, клинических и клинико-серологических рецидивов, нейросифилиса, поражения органа зрения [2,5].

В связи с этим всё большее распространение получило лечение больных сифилисом препаратами средней дюрантности. Однако, учитывая двухкратное (с интервалом 12 часов) введение новокаиновой соли бензилпенициллина, препарат не может быть использован в амбулаторной практике. Помимо этого, появились случаи неудач в лечении: возникновение возвратных шанкров, серорезистентность и др. [18].

Поэтому особое внимание привлёк прокаин-пенициллин G 3 мега, назначаемый ежесуточно. Его апробация в различных регионах России показала эффективность, в том числе при лечении больных вторичным рецидивным и скрытым ранним сифилисом [10,15]. В то же время отмечена замедленная негативация серологических реакций.

Учитывая вышеизложенное, кафедрами дерматовенерологии и косметологии, клинической фармакологии, акушерства и гинекологии Ставропольской медицинской академии было проведено изучение клинико-серологической эффективности лечения больных ранними формами сифилиса, в том числе беременных, препаратами пенициллинового ряда (бензилпенициллин, бензатин-бензилпенициллин, новокаиновая соль бензилпенициллина, прокаин-пенициллин G). Изучена фармакокинетика по их содержанию в сыворотке крови, а также околоплодных водах в различные сроки беременности.

Анализ фармакокинетических данных показал, что причинами неудач лечения бензатин-бензилпенициллином является низкая средняя концентрация препарата

в сыворотке крови, превышающая минимальную подавляющую (МПК) для *Tr. pallidum* всего в 2,8 раза. В связи с этим он может быть эффективным лишь в лечении больных первичным периодом сифилиса. Оказалась низкой концентрация бензатин-бензилпенициллина и в амниотической жидкости: во второй половине беременности она превышала МПК в 3,1, в первой – в 1,5 раза.

На основании этого были даны рекомендации об исключении бензатин-бензилпенициллина из числа препаратов для лечения беременных больных сифилисом: в «Протокол ведения больных «сифилис»». (Приказ МЗ РФ от 25.07.2003 г. № 327) бензатин-бензилпенициллин не вошёл.

Что касается препаратов средней дюрантности, то их концентрация в сыворотке крови в достаточной степени превышает МПК для *Tr. pallidum* (новокаиновая соль бензилпенициллина в первой половине беременности в 61,1 раза, прокаин-пенициллин – в 78,9 раза), так же, как в амниотической жидкости (соответственно, в 48,3 и в 54,4 раза). Во второй половине беременности это превышение, соответственно, составляет в сыворотке крови в 63,9 и в 81,7 раза, в амниотической жидкости – в 42,8 и в 80 раз.

Однако, индивидуальные концентрации новокаиновой соли бензилпенициллина у 6% лиц превышают МПК для *Tr. pallidum* всего в 5,6 раза. Этим, вероятно, и можно объяснить некоторые неудачи в лечении (в том числе серорезистентность, рождение детей с неспецифическими признаками раннего врождённого сифилиса и др.) при лечении этим препаратом.

На основании полученных данных разработан алгоритм лечения больных ранними формами сифилиса.

«Золотым стандартом» в лечении больных сифилисом остаётся растворимый бензилпенициллин (его концентрация превышает МПК для *Tr. pallidum* в сыворотке крови в первой половине беременности перед очередной инъекцией в 16,1 раза, в амниотической жидкости в 72,2 раза, во второй половине беременности – в 20 раз и в 144 раза, соответственно).

Недостатком указанного метода является необходимость госпитализации больных. В связи с этим растворимый бензилпенициллин можно использовать в стационарах по социальным и медицинским показаниям, а также при дополнительном лечении в связи с серо-