

СТРИБУК ПАВЕЛ ВАЛЕРЬЕВИЧ

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПОЗДНИХ
ФОРМ СИФИЛИСА ЦЕФТРИАКСОНОМ И БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНА
НАТРИЕВОЙ СОЛЮ.**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Медицинском институте непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» Минобрнауки России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Лосева Ольга Казимировна

Официальные оппоненты:

Доля Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ», научно-практический отдел, главный научный сотрудник

Торшина Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра кожных и венерических болезней с курсом косметологии и ДПО, заведующая кафедрой

Ведущая организация:

ГБУ Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»

Защита диссертации состоится "____" _____ 2020 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119991 г. Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119034 г. Москва, Зубовский бульвар д 37/1 и на сайте <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан "____" _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В последнее десятилетие наблюдается неуклонное снижение заболеваемости сифилисом, в частности, в 2016 году снижение числа впервые выявленных случаев составило 10,7% (федеральная служба гос. статистики). Изменяется структура заболеваемости. Если раньше преобладали ранние формы сифилиса, то в последние годы все больше регистрируется скрытых и поздних форм (Аковбян В.А., Прохоренков В.И. 2007). Внедрение новых методов, в том числе метода иммунного блотинга, позволяет разобраться в спорных случаях (Дмитриев Г.А., Доля О.В., Василенко Т.И. М 2010; Кубанова А.А. 2008; Фриго Н.В., Дударева Л.А., Ротанов С.В., и др 2007). В последние годы отмечается значительный рост доли больных нейросифилисом: с 0,2% в 2002 г. до 0,9% в 2008 г. и 1,3% в 2015 (Долженицына Н.А., Мирошникова Н.А., 2003; Иванова М.А. и др., 2009; ЦНИИОИЗ, 2016). В то же время частота ликворологических исследований у пациентов с поздними формами сифилиса остается недостаточной. По статистике, это не более 30 % больных, нуждающихся в таком обследовании (Колоколов О.В. 2013). На протяжении нескольких столетий эффективность лечения сифилиса остается важнейшей проблемой сифилидологии. Говорить об оценке эффективности лечения поздних форм сифилиса только по динамике серологических тестов крайне затруднительно. (Brown ST., Zaidi A, 1985;). Данные об эффективности цефтриаксона при экспериментальном сифилисе и результаты опытов *in vitro* по определению минимальной трепонемотической концентрации были опубликованы в 1982 году. В дальнейшем в ряде работ определялась сравнительная эффективность цефтриаксона и бензилпенициллина при лечении сифилиса. Результаты были многообещающими, т.к. эффективность была сопоставима. (Johson R.C., Bey R.F 1982;Korting H.C., Walther D.,1986; Korting H.C., Walther D. 1987). Были проведены клинические исследования, в которых определялась сравнительная эффективность цефтриаксона и пенициллина в терапии раннего сифилиса [Harrison W.O. 1991; Hook E.W. 3d,1988].

Вырабатывались первые рекомендации по дозировке и кратности введения цефтриаксона. (Schofer Н., Vogt Н.І. 1989).

В дальнейшем были проведены научные изыскания его применения для лечения сифилиса как самостоятельного метода. Результатом исследования, проведенного Кубановым А.А. и соавторами, стали разработанные схемы лечения ранних форм сифилиса препаратом цефтриаксона - «роцефином».

(Кубанов А.А. 1998; Аковбян В.А. 1997). В этом исследовании преобладающее число больных лечились по поводу первичного сифилиса. Позже была изучена эффективность цефтриаксона при вторичном и скрытом раннем сифилисе, для лечения которых рекомендована разовая доза 1,0, которая обеспечивает трепонемоцидную концентрацию в СМЖ, что особенно важно с учетом высокой частоты асимптомного менингита даже при ранних формах сифилитической инфекции. (Лосева О.К., Ющенко О.М. 2009). Однако, при использовании цефтриаксона серорезистентность возникала достоверно чаще, а у 2,2% были зарегистрированы клинические рецидивы. (Ющенко О.М. 2004).

Цефтриаксон включен в зарубежные (США) инструкции по лечению сифилиса. (Augenbraun M.H. 2002; Woodward C., Fisher M.A. 1999).

В настоящее время цефтриаксон в России широко применяется для лечения сифилиса, в том числе и поздних форм, несмотря на отсутствие достаточной доказательной базы. Основными причинами этого являются удобство применения (1 раз в сутки), что позволяет проводить лечение амбулаторно, а также длительное отсутствие пенициллина (препарата выбора) в аптечной сети в России. Исследований по эффективности цефтриаксона при поздних формах сифилиса в России до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования

Изучить эффективность цефтриаксона при лечении больных поздними формами сифилиса в сравнении с эффективностью пенициллина.

Задачи

1. Провести сравнительное изучение эффективности лечения больных поздним скрытым сифилисом цефтриаксоном и пенициллина натриевой солью.

2. Проанализировать в сравнении эффективность лечения больных поздним асимптомным нейросифилисом цефтриаксоном и пенициллина натриевой солью.
3. Сравнить эффективность лечения поздних форм нейросифилиса с симптомами цефтриаксоном и натриевой солью пенициллина.
4. Оценить целесообразность применения цефтриаксона при поздних формах сифилиса и показания к его использованию.
5. Разработать методические рекомендации по лечению поздних форм сифилиса цефтриаксоном.

Научная новизна

Впервые в России проведено исследование, направленное на изучение эффективности цефтриаксона при поздних формах сифилиса (позднем скрытом, позднем асимптомном нейросифилисе, позднем нейросифилисе с симптомами). Рассмотрены и использованы в процессе исследования критерии оценки эффективности лечения поздних форм сифилиса. Проведено сравнение результатов лечения больных поздними формами сифилиса, получавших цефтриаксон и препараты пенициллина. Определены наиболее эффективные схемы терапии цефтриаксоном поздних форм сифилиса.

Практическая значимость

На основании проведенного исследования разработаны методические рекомендации для врачей – дерматовенерологов по применению цефтриаксона для лечения больных поздними формами сифилиса.

Проведенные исследования показали, что у части больных поздним скрытым сифилисом, не прошедших ликворологического исследования, в дальнейшем диагностируется нейросифилис, что указывает на необходимость проведения у таких пациентов ликворологического исследования до начала терапии, т.к. при лечении бензилпенициллином внутримышечно санация СМЖ невозможна.

У больных как асимптомным так и манифестным нейросифилисом предпочтительным методом лечения является пенициллинотерапия. При наличии показаний к применению цефтриаксона (подтвержденные аллергические реакции на пенициллины) у больных как асимптомным так и манифестным

нейросифилисом рекомендуется методика состоящая из 2 курсов внутривенного капельного введения препарата по 2,0 на инфузию в течение 20 дней на курс. При асимптомном течении заболевания суточная доза должна составлять 2,0, при нейросифилисе с симптомами 4,0. Интервал между курсами 2 недели.

Положения, выносимые на защиту

1. В ходе исследования выявлено преимущество бензилпенициллина натриевой соли над цефтриаксоном при лечении позднего скрытого и позднего нейросифилиса с симптомами, что подтверждено математической обработкой данных.
2. Проводить исследование СМЖ всем пациентам с поздним скрытым сифилисом следует перед назначением терапии, в случае отказа или невозможности исследования, целесообразно проводить лечение по схеме асимптомного нейросифилиса.
3. Увеличение дозы цефтриаксона до 2 г в сутки у пациентов с поздним скрытым сифилисом, поздним асимптомным нейросифилисом и до 4 г в сутки у пациентов с поздним нейросифилисом с симптомами приводит к повышению эффективности лечения.
4. Применение цефтриаксона для лечения поздних форм сифилиса оправдано в случаях непереносимости пенициллина.

Реализация и апробация работы

Основные теоретические положения и выводы диссертации, содержание ее отдельных этапов были доложены и обсуждены на конференциях: - VII Международный форум дерматовенерологов и косметологов IFDC 2014, 19 - 21 марта 2014г. Москва. - VIII Международный форум дерматовенерологов и косметологов IFDC 2015, 18 – 20 марта 2015г. Москва. - XXXII Юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 120-летию клиники кожных и венерических болезней им А.В. Рахманова. 30 января 2015 г. Москва. - IX Международный форум дерматовенерологов и косметологов IFDC 2016. 16 – 18 марта 2016г. Москва. - X Международный форум дерматовенерологов и косметологов IFDC 2017 15 – 17 марта 2017г. Москва. - Евразийский форум с

международным участием « Дерматовенерология: время реальных дел», 12 - 13 апреля 2018 год, Екатеринбург.

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» Минобрнауки России 29 января 2019 года.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни. Кожные и венерические болезни – область медицинской науки, изучающая кожный покров и видимые слизистые оболочки в норме и патологии. Основное внимание уделяется этиологии, эпидемиологии, патогенезу, диагностике, лечению и профилактике дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 9 работ, с том числе 2 в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ, для публикации результатов диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах компьютерного текста и состоит из введения 4 глав (обзор литературы, описание материалов и методов, исследования, собственные результаты и их обсуждение, клинические примеры), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 153 источников. Работа иллюстрирована 47 рисунками и 21 таблицей.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика обследованных больных

Базой для проведения исследования являлся Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер и Дубненская городская больница.

Объект исследования:

Пациенты с поздними формами сифилиса (скрытый поздний, поздний нейросифилис), получавшие лечение бензилпенициллина натриевой солью и цефтриаксоном.

Медицинская документация: 328 медицинских карт амбулаторных больных.

Пациенты были разделены на несколько групп в зависимости от диагноза и проводимого лечения.

Контрольной группой была избрана группа пациентов, получавших лечение бензилпенициллина натриевой солью по схемам МЗ РФ.

Методы исследования:

Клинический: сбор анамнеза, осмотр.

Лабораторный (серологический, ликворологический).

Инструментальные методы исследования: УЗИ, ЭКГ, МРТ, ЭХО-КГ.

Аналитический: анализ амбулаторных карт и историй болезни.

В дальнейшем пациенты формировались в группы в зависимости от диагноза и полученного лечения.

1 группа больных (270 человек) с диагнозом: сифилис скрытый поздний.

2 группа (31): поздний асимптомный нейросифилис.

3 группа (27): поздний нейросифилис с симптомами.

Каждая из групп была разделена на основную (лечение цефтриаксоном) и контрольную (лечение бензилпенициллина натриевой солью) подгруппы.

Критериями положительного эффекта лечения были выбраны: полный или частичный регресс клинических проявлений заболевания (если таковые наблюдались), санация ликвора (полная или частичная), снижение титров (или негативация) МРП и снижение титров РПГА в 4 и более раз.

1 группа - 270 человек с диагнозом: сифилис скрытый поздний (рис.1).

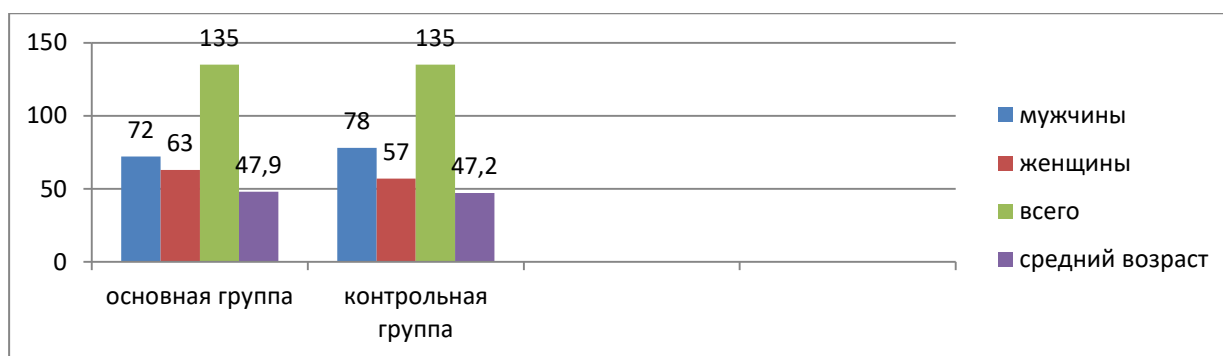


Рисунок 1. Характеристика I группы пациентов по полу и возрасту

В основной группе первичное лечение проводилось цефтриаксоном в разовых дозах от 1 до 2 г двумя курсами общей продолжительностью от 30 до 40 дней (рисунок 2).

Методики лечения пациентов в основной группе отличались выбором дозы и длительностью курсов лечения. Основной причиной увеличения дозы вводимого цефтриаксона были высокие титры НТТ и ТТ (рисунок 2).

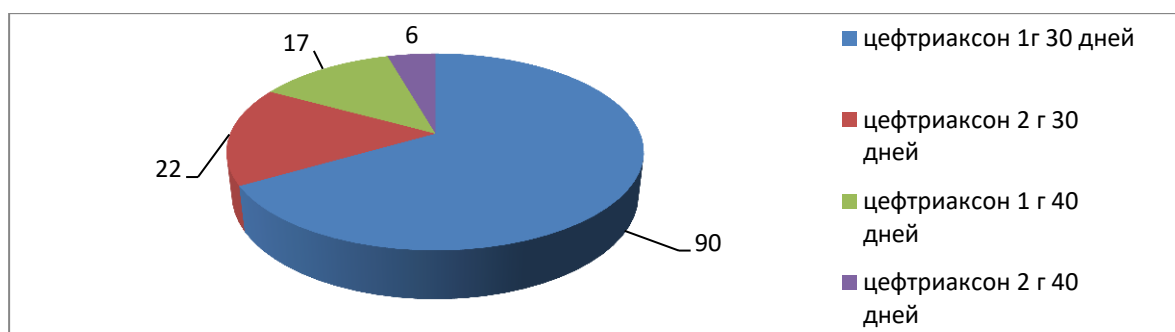


Рисунок 2. Схемы лечения в основной группе (n = 135)

Из данных, представленных на рисунке 2, видно, что в большинстве случаев разовая доза цефтриаксона была 1,0 г, на курс 30,0 г. В 16,3 % случаев для лечения позднего скрытого сифилиса разовая доза цефтриаксона повышалась до 2,0 г, при сохранении длительности лечения. У 12,6% больных были увеличены сроки терапии до 40 дней, при этом у 4,4% также увеличена доза цефтриаксона.

При анализе причин изменения рекомендованных доз и длительности применения цефтриаксона нами были проанализированы по данным амбулаторных карт некоторые аспекты анамнеза, такие, как предполагаемая длительность заболевания, отказ от дообследования (ЭХО-КГ, ликворологическое

исследование). После этого мы разделили больных, которые получали цефтриаксон в отличных от рекомендованных схем дозах, на подгруппы в зависимости от высоты титров НТТ и ТТ до лечения (рисунки 3,4).

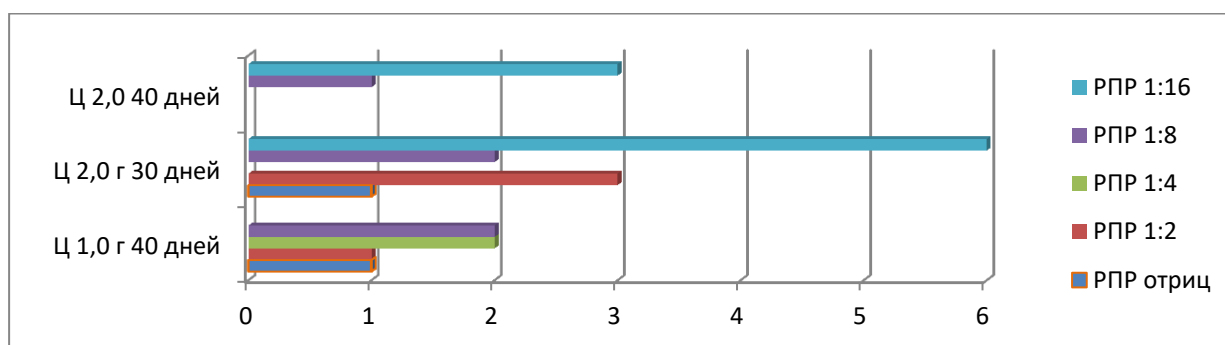


Рисунок 3. Изменения разовой и курсовой дозы в зависимости от титров РПР (n=22)

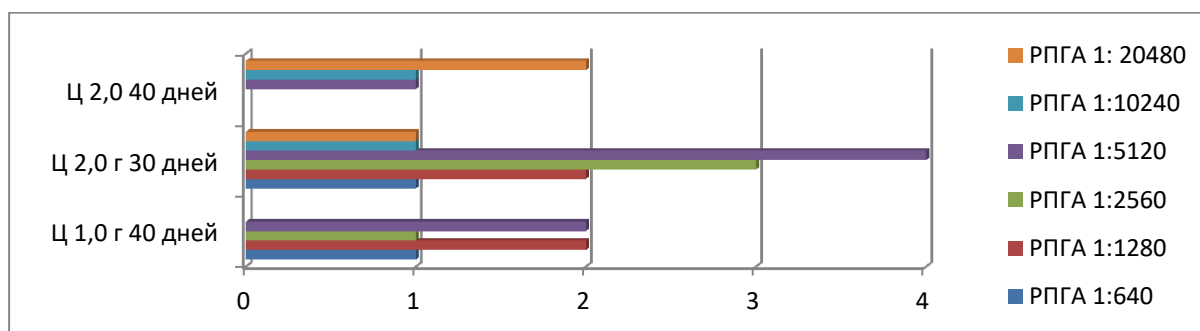


Рисунок 4. Изменения разовой и курсовой дозы в зависимости от титров РПГА

Из рисунков 3 и 4 можно сделать вывод, что изменение методики лечения в сторону увеличения дозы и длительности введения цефтриаксона определялись преимущественно титрами РПР и РПГА до начала лечения.

Контрольная группа.

Пациенты в группе контроля получали лечение бензилпенициллина натриевой солью внутримышечно по 1 млн ЕД 6 раз в сутки в течение 28 дней, затем через 10 дней - второй курс в аналогичной дозе продолжительностью 14 дней.

Пациенты в группе контроля были распределены в подгруппы по возрасту

При проведении клинико-серологического контроля оценивались результаты лабораторных тестов (РМП, ИФА, РПГА) через 6, 12, 18, 24 и 36 +/- 1,3 месяцев после окончания лечения. Пациенты, у которых не были выполнены

контрольные лабораторные исследования в указанные сроки, или исследование проводились в разных лабораториях, исключались из выборки. Пациенты, не получавшие дополнительного лечения за весь срок наблюдения, были выделены в отдельную группу.

Таким образом, были сформированы основная и контрольная группы. В таблицах 1, 2 представлены результаты клинико-серологического контроля пациентов из основной группы на разных сроках наблюдения, которым проводилось 2 курса лечения цефтриаксоном по 1,0 в/м 1 раз в сутки, общей продолжительностью 30 суток, не получавшие дополнительного лечения за все время наблюдения.

Таблица 1. Результаты клинико-серологического контроля (РПР) на разных сроках наблюдения, лечение цефтриаксоном по 1,0 в/м 1 раз в сутки (n =75)

Число больных	РПР до лечения	РПР через 6 мес.	РПР-12 мес.	РПР-24 мес.	РПР-36 мес.
23	1:4 (23)	1:4 (20) 1:2 (3)	1:4 (15) 1:2 (3) Отр. (5)	1:4 (11) 1:2 (5) Отр. (7)	1:4 (7) 1:2 (6) Отр. (10)
21	1:8 (21)	1:8 (17) 1:4 (1) 1:2 (3)	1:8 (7) 1:4 (7) 1:2 (6) Отр. (1)	1:4 (12) 1:2 (8) Отр. (1)	1:4 (11) 1:2 (8) Отр. (2)
19	1:16 (19)	1:16 (16) 1:4 (3)	1:8 (15) 1:4 (3) 1:2 (1)	1:8 (11) 1:4 (5) 1:2 (3)	1:8 (4) 1:4 (8) 1:2 (5) Отр. (2)
10	1:32 (10)	1:32 (5) 1:16 (2) 1:8 (3)	1:16 (5) 1:8 (3) 1:4 (2)	1:16 (3) 1:8 (4) 1:4 (3)	1:8 (5) 1:4 (3) 1:2 (2)
2	1:64 (2)	1:32 (2)	1:16 (2)	1:8 (2)	1:8 (1) 1:4 (1)

Данные таблицы 1 показывают, что диагностически значимое снижение титров РМП через 36 месяцев произошло у 47 пациентов (62,6%). Стоит отметить,

что более высокие титры снижались более быстрыми темпами. Это касается случаев, когда начальный уровень РМП был 1:8 и выше.

Таблица 2. Результаты клинико-серологического контроля (РПГА) на разных сроках наблюдения, лечение цефтриаксоном по 1,0 в/м 1 раз в сутки (n =75)

Число больных	РПГА до лечения	РПГА через 6 мес.	РПГА-12 мес.	РПГА-24 мес.	РПГА-36 мес.
21	1:1280(21)	1:1280 (16) 1:640 (5)	1:1280 (15) 1:640 (2) 1:320 (4)	1:1280(10) 1:640 (3) 1:320 (8)	1:1280 (9) 1: 640 (4) 1:320 (8)
16	1:2560(16)	1:2560 (12) 1:1280 (3) 1:640 (1)	1:2560 (11) 1:1280 (3) 1:640 (1) 1:320 (1)	1:2560 (10) 1:1280 (2) 1:640 (3) 1:320 (1)	1:2560 (4) 1:1280 (5) 1:640 (6) 1:320 (1)
18	1:5120(18)	1:5120 (11) 1:2560 (2) 1:1280 (5)	1:5120 (11) 1:2560 (2) 1:1280 (5)	1:5120 (8) 1:2560 (2) 1:1280 (6) 1:640 (2)	1: 2560 (8) 1:1280 (7) 1:640 (3)
13	1:10240(13)	1:10240 (4) 1: 5120 (4) 1:2560 (5)	1:10240 (1) 1:5120 (5) 1:2560 (7)	1:5120 (3) 1:2560 (8) 1:1280 (2)	1:5120 (2) 1: 2560 (7) 1: 1280 (4)
7	1:20480(7)	1:10240 (5) 1:5120 (2)	1:10240 (4) 1:5120 (3)	1:10240 (2) 1:5120 (3) 1:2560 (2)	1:10240 (1) 1:5120 (4) 1:2560 (2)

Из таблицы 2 можно сделать вывод о достоверно значимом снижении титров РПГА в 4 и более раз у 45 (56%) больных, причём, чем выше были начальные титры РПГА, тем в большем числе случаев произошло достоверное (в 4 и более раз) снижение титров.

В контрольную группу вошли пациенты с поздним скрытым сифилисом, получавшие терапию бензилпенициллина натриевой солью, без проведения дополнительного лечения за время КСК.

Таблица 3. Результаты клинико-серологического контроля (РПР) на разных сроках наблюдения, лечение бензилпенициллина натриевой солью по 1 млн. ЕД в/м 6 раз в сутки (n=75)

Число больных	РПР до лечения	РПР через 6 мес.	РПР-12 мес.	РПР-24 мес.	РПР-36 мес.
25	1:4 (25)	1:4 (21) 1:2 (4)	1:4 (13) 1:2 (7) Отр. (5)	1:4 (10) 1:2 (2) Отр. (11)	1:4 (2) 1:2 (5) Отр. (18)
19	1:8 (19)	1:8 (12) 1:4 (5) 1:2 (2)	1:8 (5) 1:4 (9) 1:2 (3) Отр. (2)	1:4 (11) 1:2 (5) Отр. (3)	1:4 (6) 1:2 (5) Отр. (8)
21	1:16 (21)	1:16 (14) 1:8 (3) 1:4 (4)	1:8 (13) 1:4 (5) 1:2 (3)	1:8 (5) 1:4 (7) 1:2 (8) Отр. (1)	1:8 (2) 1:4 (6) 1:2 (10) Отр. (3)
7	1:32 (2)	1:32 (1) 1:16 (1)	1:16 (1) 1:8 (4) 1:4 (2)	1:8 (3) 1:4 (4)	1:4 (6) 1:2 (1)
3	1:64 (3)	1:36 (3)	1:16 (1) 1:8 (2)	1:8 (3)	1:8 (2) 1:2 (1)

Анализ данных, приведенных в таблице 3, показал, что диагностически значимое снижение титров РМП через 36 месяцев произошло у 59 (78,6%).

Таблица 4. Результаты клинико-серологического контроля (РПГА) на разных сроках наблюдения, лечение бензилпенициллина натриевой солью 1 млн. ЕД в/м 6 раз в сутки (n=75)

Число больных	РПГА до лечения	РПГА через 6 мес.	РПГА-12 мес.	РПГА-24 мес.	РПГА-36 мес.
20	1:1280 (20)	1:1280 (19) 1:640 (1)	1:1280 (16) 1:640 (2) 1:320 (2)	1:1280(11) 1:640 (2) 1:320 (7)	1:1280 (6) 1: 640 (2) 1:320 (12)
19	1:2560 (19)	1:2560 (15) 1:1280 (2) 1:640 (2)	1:2560 (15) 1:1280 (2) 1:640 (2)	1:2560 (10) 1:1280 (3) 1:640 (6)	1:2560 (3) 1:1280 (4) 1:640 (9) 1:320 (3)
17	1:5120 (17)	1:5120 (11) 1:2560 (2) 1:1280 (4)	1:5120 (9) 1:2560 (1) 1:1280 (7)	1:5120 (3) 1:2560 (2) 1:1280 (8) 1:640 (4)	1:2560 (5) 1:1280 (2) 1:640 (7) 1:320 (3)
11	1:10240(11)	1:10240 (3) 1: 5120 (2) 1:2560 (6)	1:10240 (2) 1:5120 (1) 1:2560 (8)	1:5120 (3) 1:2560 (6) 1:1280 (2)	1: 2560 (6) 1: 1280 (5)
8	1:20480(8)	1:10240 (3) 1:5120 (5)	1:10240 (2) 1:5120 (6)	1:5120 (8)	1:5120 (6) 1:2560 (2)

Из таблицы 4 можно сделать вывод о значимом снижении титров РПГА в 4 и более раз у 56 (74,6%) больных. Чем выше были начальные титры РПР и РПГА, тем в большем числе случаев произошло значимое снижение титров.

Для математического анализа полученных данных был применен метод сравнения долей, который представляет собой проверку нулевой гипотезы о равенстве долей. Для этого используется критерий z, аналогичный критерию Стьюдента t: разность выборочных долей. О статистически значимом различии

долей можно говорить, если значение z окажется «большим». Отличие состоит в том, что t подчиняется распределению Стьюдента, а z — стандартному нормальному распределению.

Расчеты для определения критерия z производятся по формуле

$$Z = \frac{|p_1 - p_2| - \frac{1}{2}\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}{\sqrt{p(1-p)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}$$

Где p_1 и p_2 — выборочные доли, а n_1 и n_2 - объемы двух выборок, тогда подставляя полученные данные, получаем значение Z , для оценки достоверности при исследовании РПР в основной и контрольной группах.

$$Z = \frac{|0,586 - 0,773| - \frac{1}{2}\left(\frac{1}{75} + \frac{1}{75}\right)}{\sqrt{0,680(1-0,680)\left(\frac{1}{75} + \frac{1}{75}\right)}} = 2,275$$

Для РПГА значение Z несколько ниже, но превышает необходимые критерии достоверности.

$$Z = \frac{|\hat{p}_1 - \hat{p}_2| - \frac{1}{2}\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}{\sqrt{p(1-p)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} = \frac{|0,560 - 0,747| - \frac{1}{2}\left(\frac{1}{75} + \frac{1}{75}\right)}{\sqrt{0,653(1-0,653)\left(\frac{1}{75} + \frac{1}{75}\right)}} = 2,23$$

Следовательно, есть все основания говорить о достоверных различиях в эффективности при использовании этих двух методов лечения, и о том, что лечение пенициллином позднего скрытого сифилиса достоверно эффективнее, чем лечение цефтриаксоном.

Пациенты, получавшие дополнительное лечение, были определены в отдельные группы в зависимости от кратности курсов дополнительного лечения и выбора препарата для их проведения.

Так, в основной группе один курс дополнительного лечения проводился в 57 (53,8%) случаях, в 6 (10,6%) препаратом выбора была бензилпенициллина натриевая соль, а в 51 (89,4%) цефтриаксон.

В контрольной группе дополнительное лечение проводилось в 38 случаях (37,8%), в 28 (73,6%) случаев был использован цефтриаксон, а в 10 (26,4%) - бензилпенициллина натриевая соль.

Таким образом, более часто используемым препаратом для проведения дополнительного лечения являлся цефтриаксон.

Анализ результатов дополнительного лечения позволил установить некоторые закономерности (рис 5,6).

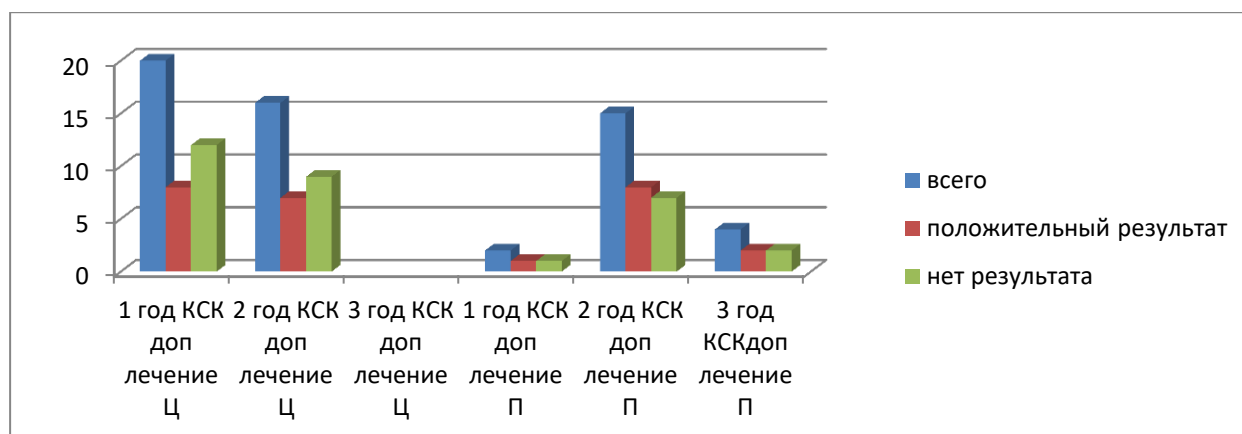


Рисунок 5. Результаты дополнительного лечения в основной группе

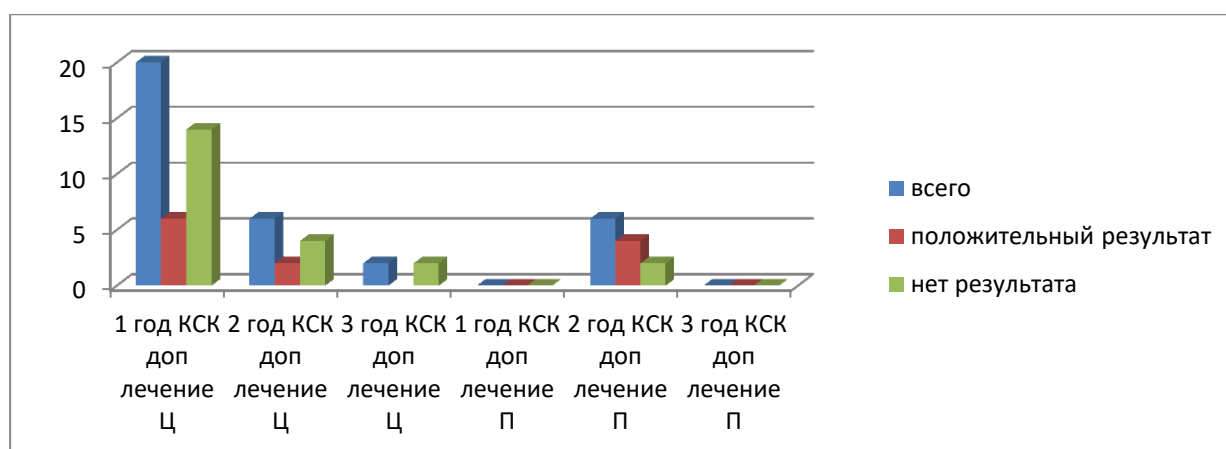


Рисунок 6. Результаты дополнительного лечения в контрольной группе

Из анализа рисунков 5 и 6 видно, что эффективность дополнительного лечения пенициллином, как в основной, так и в контрольной группах, была выше. При этом сроки его проведения не оказывали значительного влияния на результат. Учитывая вышесказанное, преимущественное использование цефтриаксона для дополнительного лечения при позднем скрытом сифилисе представляется необоснованным.

Поздний нейросифилис

В отдельные группы выделены пациенты с поздним нейросифилисом, также в зависимости от методов лечения.

Проанализирован катамнез 58 пациентов с поздним нейросифилисом. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от диагноза: в I группу отнесён 31 пациент с поздним асимптомным НС, во II группу - 27 больных с поздним НС с симптомами. Внутри групп больные распределялись в зависимости от полученного основного лечения (пенициллином или цефтриаксоном). Дополнительное лечение проводилось в сроки от 1 года до 2 лет после основного лечения. Выбор критериев эффективности лечения поздних форм сифилиса достаточно ограничен, однако, в случае нефросифилиса есть по крайней мере один несомненный критерий – это санация ликвора, а при манифестных формах – ещё и динамика клинических проявлений. В соответствии с этим для больных I группы критерием служила санация ликвора, а для больных II группы – санация ликвора и регресс клинических проявлений (больные осматривались неврологом/психиатром до начала лечения, в процессе клинико-серологического контроля и перед снятием с учета).

Поздний асимптомный нейросифилис

Пациенты первой группы с поздним асимптомным НС были разделены на 3 подгруппы. Подгруппа 1 состояла из 13 пациентов с установленным диагнозом «поздний асимптомный НС», получавших лечение пенициллином в/в капельно, в стандартных дозировках и длительности. Положительные результаты в виде санации ликвора и снижения позитивности НТТ были получены в 11 случаях: в 7 - после основного и в 4 - после дополнительного лечения.

В подгруппу II вошли 8 человек с диагнозом «поздний асимптомный НС», получавшие лечение цефтриаксоном в/в, в дозе 2,0 г/сутки, двумя курсами по 20 дней с интервалом 10 суток. Положительный результат был получен у 7 больных: у 4 после основного и у 3 - дополнительного лечения цефтриаксоном по 1.0 в/м ежедневно в течение 10 дней. В одном случае больной отказался от контрольной

пункции, и после дополнительного лечения у него не наблюдалось снижения позитивности НТТ, что было расценено как результат неопределённый.

Подгруппа III: 10 пациентов с диагнозом позднего асимптомного НС, ранее получавшие лечение по поводу скрытого позднего сифилиса. Лечение позднего асимптомного НС проводилось пенициллином в/в. Эта группа разделена на 2 подгруппы по методике предшествовавшего лечения:

А) Получавшие ранее в/м пенициллин по поводу скрытого позднего сифилиса (5 больных). После лечения в одном случае удалось добиться санации ликвора, при неизменных серореакциях. В четырех случаях от контрольного ликворологического исследования пациенты отказались, и относительные выводы о результатах проведенного лечения можно сделать лишь на основании снижения титров НТТ. В трех случаях титры снизились, и результат условно расценен как положительный, в одном не произошло изменений титров НТТ (результат условно неопределенный).

Б) Пациенты (5 человек), получавшие ранее лечение по поводу позднего скрытого сифилиса в/м введением цефтриаксона, у которых при дальнейшем наблюдении был выявлен поздний асимптомный нейросифилис. В двух случаях результат был положительный (произошла санация ликвора и снижение позитивности НТТ). Трое пациентов отказались от проведения контрольного ликворологического исследования, им проводился курс дополнительного лечения цефтриаксоном внутримышечно. В одном случае результат может быть признан условно положительным (произошло снижение позитивности серореакций), в двух – неопределенным, ввиду отсутствия динамики НТТ.

Поздний нейросифилис с симптомами

Проведен анализ 27 амбулаторных карт больных поздним нейросифилисом с симптомами, получавших лечение в период с 2006 по 2010 годы. Пациенты разделены на 2 группы в зависимости от полученного лечения.

Критерием эффективности терапии были выбраны: регресс клинических проявлений и санация ликвора.

Основная группа: пациенты, получавшие лечение по поводу позднего нейросифилиса с симптомами в/в введением цефтриаксона - 9 человек (7 мужчин в возрасте от 28 до 67 лет, средний возраст 50.5 лет; 2 женщины 56 и 49 лет средний возраст 52.5 года).

Все пациенты получали основное лечение в/в цефтриаксон по 2.0 в сутки, двумя курсами по 20 дней с перерывом 10 суток. Дополнительное лечение проводилось в 5 случаях в/в введением бензилпенициллина натриевой соли 20 млн ЕД в сутки на 2 введения в течение 20 дней: во всех случаях ПП и в одном случае ПМВС.

В 4 случаях ПМВС положительный результат был достигнут после основного лечения. В одном случае для достижения положительного результата проводился 1 курс дополнительного лечения пенициллином. В случае ПП для достижения результата потребовалось проведение дополнительного лечения, после дополнительного лечения пенициллином отмечена санация ликвора.

Во всех 4 случаях ПП проводилось дополнительное лечение пенициллином. В 1 случае результат нами расценен как неудовлетворительный, т.к., несмотря на регресс симптомов, добиться полной санации ликвора не удалось, сохранялся повышенный уровень белка в ликворе до 0.65 г/л, несмотря на 2 курса дополнительного лечения.

Контрольная группа: пациенты, получавшие лечение по поводу позднего нейросифилиса с симптомами внутривенным введением пенициллина - 18 человек, разовые дозы варьировались от 10 до 12 млн ЕД на одно введение. Положительный результат основного лечения достигнут в 5 случаях ПМВС, в одном случае проводилось дополнительное лечение инфузиями пенициллина по 12 млн ЕД внутривенно 2 раза в сутки в течение 14 дней, поводом было отсутствие динамики НТТ и ТТ в крови при санации ликвора.

При ПП дополнительное лечение проводилось в 4 случаях, у двух пациентов в связи с отсутствием санации ликвора, у двух других - в связи с отсутствием динамики НТТ и ТТ в крови при санации ликвора после основного курса специфической терапии. Дополнительное лечение проведено пенициллином в

дозе 10 млн ЕД 2 раза в сутки внутривенно в течение 14 дней. После проведения дополнительного лечения санация ликвора зарегистрирована у всех пациентов. Стоит отметить, что в нашем исследовании увеличение разовой, а как следствие и курсовой дозы пенициллина не повлияло на результат лечения.

Вторая группа – пациенты с поздним НС с симптомами, которая разделена на подгруппы в зависимости от полученного лечения.

А). Пациенты, получавшие лечение по поводу позднего НС с симптомами внутривенным введением цефтриаксона - 9 человек. Распределение по диагнозам: поздний менингovasкулярный нейросифилис (ПМВС) – 5 больных и прогрессивный паралич (ПП) – 4 больных. Все пациенты получали лечение – цефтриаксон в/в по 2.0 в сутки, двумя курсами по 20 дней с перерывом 10 суток.

Дополнительное лечение проводилось в 5 случаях в/в введением бензилпенициллина натриевой соли 10 млн ЕД 2 раза в сутки в течение 20 дней: во всех 4 случаях ПП и в одном случае ПМВС.

В 4 случаях ПМВС положительный результат в виде регресса клинических проявлений (полного или частичного) и санации ликвора достигнут после основного лечения. В одном случае после основного лечения клинические проявления регрессировали полностью, а ликвор был санирован лишь частично. Ликвор санирован после проведения 1 курса дополнительного лечения.

Во всех 4 случаях ПП для достижения результата потребовалось проведение дополнительного лечения. После дополнительного лечения у 3 больных отмечена санация ликвора, при незначительном снижении выраженности психических расстройств в 2 случаях, у одного больного динамика психического статуса отсутствовала. В 1 случае после 2 курсов дополнительного лечения результат нами расценен как неудовлетворительный, поскольку, при частичном регрессе симптомов, полной санации ликвора не наступило: сохранялся повышенный уровень белка в ликворе (0.65 г/л).

Б). Пациенты, получавшие лечение по поводу позднего НС с симптомами в/в введением пенициллина - 18 человек. Распределение по диагнозам: ПМВС – 6 больных, ПП – 12 больных.

Основное лечение проводилось 2 курсами пенициллина в/в капельно 2 раза в сутки, продолжительность курсов - 28 и 14 дней. Дополнительное лечение проводилось в/в инфузиями пенициллина по 12 млн. ЕД 2 раза в сутки в течение 14 дней.

Положительный результат после основного лечения достигнут в 5 случаях ПМВС. Дополнительное лечение проведено одному больному. Из 12 больных ПП дополнительное лечение проводилось в 4 случаях. После проведения дополнительного лечения санация ликвора зарегистрирована у всех пациентов. Регресс психических расстройств отмечен в 8 из 12 случаев ПП (6 после основного и 2 после дополнительного лечения).

Санация ликвора после основного лечения ПМВС отмечена в 4 из 5 случаев в основной группе и во всех 6 случаях в контрольной. Всем пациентам с ПП в основной группе для санации ликвора потребовалось дополнительное лечение, и в 1 из 4 случаев оно оказалось неэффективным. В группе контроля для нормализации ликворологических показателей только 2 из 12 пациентов потребовалось дополнительное лечение.

Эффективность пенициллина в части санации ликвора у больных поздним нейросифилисом с симптомами значительно выше. А если учесть то, что дополнительное лечение в основной группе проводилось в 5 из 9 случаев, и только пенициллином (в 4 из 5 с эффектом), то преимущество пенициллинотерапии становится ещё более очевидным.

ВЫВОДЫ

1. Лечение позднего скрытого сифилиса более эффективно при использовании бензилпенициллина натриевой соли в сравнении с цефтриаксоном, что подтверждается полученными в настоящем исследовании данными и результатами их математической обработки.
2. Согласно данным настоящего исследования, эффективность лечения позднего асимптомного нейросифилиса внутривенным введением пенициллина и цефтриаксона сопоставимы. Внутримышечное введение как пенициллина, так и цефтриаксона для лечения/профилактики позднего асимптомного нейросифилиса

неэффективно, поскольку у части леченых больных поздним скрытым сифилисом, не прошедших ликворологического исследования, в дальнейшем диагностировали асимптомный нейросифилис.

3. При сравнении результатов обращает на себя внимание значительно большая эффективность пенициллина у больных поздним НС с симптомами. Это касается как санации ликвора, так и снижения позитивности серологических тестов, и возникновения показаний к дополнительному лечению.

4. Представляется нецелесообразным назначение цефтриаксона для лечения поздних форм сифилитической инфекции при отсутствии непереносимости пенициллина, особенно учитывая, что все пациенты с этим диагнозом получают лечение в условиях стационара. Цефтриаксон служит препаратом резерва в случаях противопоказаний к применению пенициллина.

5. Разработанные и выпущены методические рекомендации «Цефтриаксон в лечении больных поздними формами сифилиса».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Поскольку проведённое исследование выявило преимущество бензилпенициллина натриевой соли над цефтриаксоном при лечении позднего скрытого и позднего нейросифилиса с симптомами, то при этих формах сифилиса следует отдавать предпочтение пенициллину. У больных поздним скрытым сифилисом, получающих цефтриаксон, рекомендуется увеличение его суточной дозы до 2,0, что повышает эффективность лечения.

2. Рекомендуется обязательное проведение исследования цереброспинальной жидкости всем больным с поздним скрытым сифилисом, для исключения/выявления нейросифилиса. При отказе или противопоказаниях для исследования СМЖ рекомендуется проведение лечения по схемам позднего асимптомного нейросифилиса.

3. Цефтриаксон при лечении поздних форм сифилиса является препаратом резерва. Лечение сифилитической инфекции цефтриаксоном показано при непереносимости препарата выбора – пенициллина.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Стрибук П.В.**, Ельцова Н.В., Юдакова В.М., Лосева О.К. Сравнительная оценка эффективности лечения больных поздними формами сифилиса цефтриаксоном и бензилпенициллина натриевой солью. // VII Международный форум дерматовенерологов и косметологов. Программа. Каталог выставки. Сборник тезисов. М., «Крокус экспо», 19 – 21 марта 2014 года, С. 115 – 116.
2. **Стрибук П.В.**, Лосева О.К., Юдакова В.М. Асимптомный нейросифилис: эффективность лечения пенициллином и цефтриаксоном. // Сборник тезисов XXXII Юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 120-летию клиники кожных и венерических болезней имени В.А.Рахманова 30 января 2015г., Москва. С. 100 - 103.
3. **Стрибук П.В.**, Лосева О.К., Залевская О.В. Поздний нейросифилис Сравнение эффективности лечения цефтриаксоном и пенициллином. // Сборник тезисов докладов VIII Международного форума дерматовенерологов и косметологов – Москва, 18-20 марта 2015г., с. 92-93.
4. **Стрибук П.В.**, Лосева О.К., Юдакова В.М. Особенности течения позднего менингovasкулярного сифилиса на фоне ВИЧ-инфекции (клинический пример). Материалы V Московского Форума «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» 14 – 16 октября 2015 года. М. 2015. С. 69-70.
5. **Стрибук П.В.**, Лосева О.К., Залевская О.В. Эволюция методик и эффективности лечения сифилиса. IX Международный форум дерматовенерологов и косметологов «Перспективы дерматовенерологии и косметологии XXI века – приоритет эффективности и персонализированной медицины». Москва, «Крокус Экспо». 16-18 марта 2016года. Сборник тезисов. С. 117-118.
6. **П.В. Стрибук**, О.К. Лосева, В.М. Юдакова. Сравнительная эффективность лечения позднего нейросифилиса пенициллином и цефтриаксоном. **Клиническая дерматология и венерология**. 2016. №1. Том15. С. 18-22.
7. **Стрибук П.В.**, Лосева О.К. Случаи позднего нейросифилиса у больных, получавших специфическую терапию. // Рахмановские чтения: наследие наших

учителей в современной отечественной дерматологии. XXXIV научно-практическая конференция с международным участием. Москва. 27 января 2017 г. Сборник тезисов. С. 158-161.

8. Лосева О.К., **Стрибук П.В.**, Залевская О.В., Зюзя Ю.Р. Клинический случай третичного сифилиса, сочетанного с туберкулёзом лёгких. Сборник тезисов VII Межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов 19-20 октября 2017года, Москва. С. 64-65.

9. Лосева О.К., Залевская О.В., Зюзя Ю.Р., **Стрибук П.В.** Поздний нейросифилис у пациента с туберкулезом легких (клинический случай). **Клиническая дерматология и венерология**. 2018. №4. С. 35-45.