

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ЦЕНТР ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА ВЕНЕРОЛОГІЇ
НАМН УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ
П.Л.ШУПИКА

СИФІЛІС

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Кузін Ігор Володимирович	заступник Міністра охорони здоров'я - головний державний санітарний лікар України;
Андріанова Ірина Володимирівна	завідувач референс-лабораторії з діагностики ВІЛ/СНІДу Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»;
Азарскова Маріанна Валеріївна	радник з питань лабораторної діагностики Центру контролю та профілактики захворювань, к.мед.н. (за згодою);
Бондаренко Гліб Михайлович	завідувач відділом інфекцій, що передаються статевим шляхом Державної установи «Інститут дерматології та венерології НАМН України», завідувач кафедри дерматовенерології і хірургічної дерматології Харківської академії післядипломної освіти, експерт МОЗ України за напрямками «Дерматовенерологія. Дитяча дерматовенерологія», д.мед.н., професор;
Дерев'янка Людмила Андріївна	доцент кафедри інфекційних хвороб, фтизіатрії і пульмонології приватного вищого навчального закладу «Київський медичний університет»; президентка міжнародної ГО «Дерматологи – Дітям»;
Жилка Надія Яківна	професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, д.мед.н., експерт МОЗ України за напрямками «Акушерство і гінекологія». «Дитяча гінекологія»;
Літус Олександр Іванович	завідувач кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, експерт МОЗ України за напрямками «Дерматовенерологія. Дитяча дерматовенерологія»; д.мед.н., професор;
Ліщишина Олена Михайлівна	завідуюча наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, к.мед.н.;
Марциновська Віолетта Анатоліївна	головний фахівець відділу управління та протидії ВІЛ-інфекції «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», с.н.с Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», к.мед.н.;

Морачов Олександр Володимирович	начальник Відділу ММСП та реагування на надзвичайні ситуації Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»;
Нізова Наталія Миколаївна	член Глобального та Регіонального (Європейського) Комітетів ВООЗ з валідації елімінації ВІЛ та сифілісу від матері до дитини, д.мед.н., професор (за згодою);
Свистунов Ігор Ваніфатійович	професор кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор;
Святенко Тетяна Вікторівна	завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб ДЗ «Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, експерт МОЗ України за напрямками «Дерматовенерологія. Дитяча дерматовенерологія», д.мед.н., професор;
Тарасова Тетяна Іванівна	консультант Представництва Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) в Україні (за згодою);
Хилинський Михайло Михайлович	заступник директора з медичної частини ТМО «Дерматовенерологія»;
Щербакова Юлія Валеріївна	вчений секретар ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», професор кафедри дерматовенерології і хірургічної дерматології Харківської академії післядипломної освіти, експерт МОЗ України за напрямками «Дерматовенерологія. Дитяча дерматовенерологія». д.мед.н., ст. досл.

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом:



Рецензенти

Мавров Геннадій Іванович	завідувач сектору вивчення впливу епідемії ВІЛ на проблему інфекцій, що передаються статевим шляхом ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», д.мед.н., професор
Дюдюк Анатолій Дмитрович	завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», д.мед.н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2025 рік

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	2
Зміст	5
Передмова мультидисциплінарної робочої групи	6
Список скорочень	9
UK national guidelines on the management of syphilis 2015	10
ЕТИОЛОГІЯ, ПЕРЕДАЧА ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ.....	12
КЛІНІЧНА ДІАГНОСТИКА.....	17
ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА.....	18
European guideline on the management of syphilis 2020	19
UK national guidelines on the management of syphilis 2015	21
ВЕДЕННЯ ХВОРИХ.....	32
UK national guidelines on the management of syphilis 2015	41
МЕДИЧНА ДОПОМОГА СТАТЕВИМ ПАРТНЕРАМ.....	53
ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ.....	54
ВИМІРЮВАНІ ПОКАЗНИКИ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТІ	56
Літературні джерела.....	57
Додаток 1. Введення препаратів бензатин бензилпеніциліну	68
Додаток 2. План сифілісних пологів	69

Передмова мультидисциплінарної робочої групи

Інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), включно з ВІЛ-інфекцією є однією з основних проблем громадського здоров'я в усьому світі, що погіршує якість життя та підвищує показники захворюваності та смертності. З ІПСШ пов'язані різні негативні ефекти, як прямі – погіршення репродуктивної функції дорослих і здоров'я дітей через безпліддя, рак і ускладнення вагітності, так й опосередковані - через полегшення статевої передачі вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). Щодня в світі відбувається понад мільйон випадків зараження ІПСШ.

Сифіліс належить до одного із трьох пріоритетних напрямків діяльності глобальної стратегії сектору охорони здоров'я щодо ІПСШ, який вимагає невідкладних дій, зокрема щодо елімінації вродженого сифілісу (ВС), що передбачає забезпечення скринінгу та лікування всіх вагітних жінок та контролю сифілісу в ключових групах населення [1, 2]. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) поширеність сифілісу сягає 18 мільйонів [3]. У межах стратегії ВООЗ у світі очікується скорочення числа випадків сифілісу на 90% до 2030 року у порівнянні з 2018 р. та елімінації його передачі від матері до дитини [1].

В Україні за останні 10 років було зареєстровано понад 40 тисяч нових випадків сифілісу (у 2011 році – 6446 випадків, а у 2019 – 2486). За даними офіційної статистики рівень захворюваності на сифіліс характеризується в цілому поступовим зниженням – з 14,1 на 100 000 населення (6 446 осіб) у 2011 р. до 5,9 на 100 000 населення у 2019 р. Показники захворюваності на сифіліс серед чоловіків у 2019 році вище ніж у жінок: відповідно 7,29 на 100 тисяч чоловічого населення (1419 осіб) та 4,74 на 100 тисяч жіночого населення (1067 осіб), гендерне співвідношення 1,5:1,0. У віковій структурі нових випадків сифілісу серед жінок та чоловіків переважали групи 30-39 років, у чоловіків інтенсивний показник-11,57, у жінок – 10.52, гендерної різниці майже нема.

У більшості хворих в структурі захворюваності на сифіліс виявляються ранній латентний, пізній та неуточнені форми сифілісу. За період 2011-2020 роки спостерігалось зменшення питомої ваги пацієнтів з раннім сифілісом з 83,3% до 65,2% (у т.ч. з раннім латентним – з 60,8% до 51,8% від випадків з ранньої формою) проти зростання частки випадків з пізнім сифілісом – з 7,2% до 14,4% та іншими та неуточненими формами – з 9,4% до 20,3%.

Захворюваність на сифіліс серед вагітних впала з 584 випадків у 2011 році до 159 випадків у 2019 році, серед новонароджених зафіксовано поодинокі випадки вродженого сифілісу (1-3 випадки) в цей період часу. Випадки мертвонародження, спричинені сифілісом, було зареєстровано у 2016 і 2018 роки.

В той же час справжня епідемічна ситуація з сифілісу залишається невідомою. Крім того, питання включення статистики з приватних медичних закладів до офіційної звітності з ІПСШ досі не врегульовано на належному рівні.

Покращення послуг з протидії ІПСШ є одним з науково підтверджених напрямків зниження інфікування ВІЛ статевим шляхом, особливо серед

ключових групах (КГ) населення з високою імовірністю передачі ВІЛ/ПССШ [4]. В Україні з 2008 р. зростає статевий шлях передачі ВІЛ-інфекції та в останні роки його питома вага перевищує 70%, що вимагає посилення заходів з профілактики ПССШ серед КГ. За результатами інтегрованого біоповедінкового дослідження 2020 року загальний рівень поширеності сифілісу серед людей, які вживають наркотики ін'єкційним шляхом (ЛВІН), складав 2,4%, у т.ч. серед чоловіків - ЛВІН – 1,9%, серед жінок-ЛВІН – 4,6%. За даними МБФ «Альянс громадського здоров'я» поширеність сифілісу серед секс-працівників та їх клієнтів у 2019 р становила 0,5%, у 2020 р. – 0,4%.

Наявність сифілісу збільшує ризик інфікування ВІЛ втричі або більше, а у вагітної - інфікування плода двома інфекціями. Отже, заходи з протидії сифілісу та іншим ПССШ серед загальної популяції та КГ слід розглядати як пріоритетні втручання, спрямовані на запобігання статевому поширенню ВІЛ-інфекції.

Стандартизація медичної допомоги з проблем сифілісу потребує міждисциплінарної співпраці. Багатьма країнами світу прийнято рішення про широку інтеграцію ведення хворих на ПССШ із різними службами - акушерсько-гінекологічною, неонатологічною, педіатричною, офтальмологічною, неврологічною, рентгенологічною службами, загальною практики-сімейної медицини, спеціалістами з планування сім'ї, репродуктивного та сексуального здоров'я, приватної медицини, центрів громадського здоров'я, громадських та волонтерських організацій.

Зважаючи на те, що в Україні більше 600 Центрів первинної медико-санітарної допомоги, з них у сільських адміністративних районах – 445, а також велика кількість лікарських амбулаторій, ФАПів, національна система охорони здоров'я має значний ресурс для своєчасного обстеження на сифіліс, в першу чергу жінок, зокрема вагітних, під час першого звернення за допомогою, сучасних тестів, бажано подвійних діагностичних експрес-тестів на ВІЛ/сифіліс, як це рекомендує ВООЗ.

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) (далі – Методика), та є синтезом настанов:

- ***UK national guidelines on the management of syphilis, 2015;***
- ***European guideline on the management of syphilis. 2020.***

Робочою групою додатково були використані такі інформаційні джерела:

World Health Organization Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis, 2nd edition (Глобальне керівництво щодо критеріїв та процесів валідації: ліквідація передачі від матері до дитини (ППМД) ВІЛ-інфекції та сифілісу, 2-е видання), 2017;

WHO guideline on syphilis screening and treatment for pregnant women. Geneva: World Health Organization; 2017;

World Health Organization. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis) 2016.

Крім того, робочою групою були враховані сучасні європейські підходи до визначення випадків сифілісу, які відповідають Рішенню № 2119/ЄС Європейського Парламенту та Ради (ЄС), що також відображені у наказі МОЗ України № 905 від 28.12.2015, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 12.03.2016 р. за № 379/28509 «Про затвердження критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації».

КН базується на сучасних даних у сфері профілактики, діагностики та лікування сифілісу, а також профілактики передачі сифілісу від матері до дитини (ППМД сифілісу) та відображає загальні світові тенденції, що базуються на доказової медицині.

Головною метою КН є сприяння скороченню кількості хворих на сифіліс та ускладнень, що можуть виникнути у зв'язку із сифілісом.

Дана КН не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Це **рекомендаційний** документ, що базується на узагальненому стратегічному баченні ВООЗ щодо сучасного розвитку галузі з організації медичної допомоги при сифілісі.

КН призначена для лікарів дерматовенерологів, лікарів-акушерів-гінекологів, лікарів загальної практики сімейної медицини, лікарів-неонатологів, акушерок та медичних сестер, викладачів профільних дисциплін і студентів медичних закладів II–IV рівнів акредитації.

Список скорочень

АРТ	антиретровірусна терапія
БДУ	без додаткових уточнень
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВН	вірусне навантаження
ВС	вроджений сифіліс
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ЕТС	експрес-тест на сифіліс
ЖКС	жінки комерційного сексу
ІБТ	імуноблотінг (Western Blot)
ІПСШ	інфекції, що передаються статевим шляхом
ІФА	імуноферментний аналіз
ІХГ	імунохроматографічний метод
ІХЛА	імунохемілюмінісцентний аналіз
КГ	ключові групи
ЛВІН	люди, які вживають наркотики ін'єкційним шляхом
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я України
НТТ	нетрепонемні тести
МТП	мікроскопія в темному полі
ППМД	профілактика передачі інфекції від матері дитині
ПФ	пряма імунофлюоресценція
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
РІБТ	реакція іммобілізації блідих трепонем
РІФ	реакція імунофлюоресценції
РІФ-абс	модифікація РІФ з абсорбцією (FTA abs)
РІФ-200	модифікація РІФ з розведенням сироватки в 200 разів
РІФ-ц	модифікація РІФ з цільним ліквором
РМП	реакція мікропреципітації
РПГА	реакція пасивної гемаглютинації <i>Treponema pallidum</i>
ТРРА	реакція аглютинації частинок <i>Treponema pallidum</i>
СМР	спинномозкова рідина
СТС	серологічні тести на сифіліс
ТТ	трепонемні тести
ХІПР	хибнопозитивні реакції
ЧСЧ	чоловіки, що мають секс із чоловіками
IUSTI	International Union against sexually transmitted infections
RPR	реакція визначення швидких плазмових реагінів (Rapid Plasma Reagin test)
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory test

UK national guidelines on the management of syphilis 2015

Мета

Головною метою є скорочення кількості інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПСП) і ускладнень, що можуть виникнути у людей, у яких виявляються ознаки й симптоми ПСП або вони обстежуються щодо можливої інфекції.

Ці настанови містять рекомендації з діагностичних тестів, схем лікування і принципів пропаганди здоров'я, потрібні для ефективного ведення сифілісу, і охоплюють як ведення первинних проявів, так і профілактику передачі й подальшого інфікування.¹

Стратегія виявлення

Було переглянуто попередні настанови Великої Британії, США, Міжнародного Союзу по боротьбі з інфекціями, що передаються статевим шляхом (International Union against sexually transmitted infections (IUSTI)), ВООЗ із сифілісу.^{2,3}

Огляд літератури включав у себе аналіз баз Medline, Embase і Кокрейнівської бібліотеки за ключовими словами «сифіліс» та «сифіліс і ВІЛ», плюс додатково по рубриках MeSH «нейросифіліс», «кардіоваскулярний сифіліс», «латентний сифіліс» і «сифіліс і лікування».

Методи

Група розробки настанов апробувала оновлену версію «Порядку BASHH із розробки настанов». Попередня версія, опублікована в 2010, доступна за посиланням: <http://www.bashh.org/documents/2926> (станом на 19 січня 2013). Після апробування оновленого порядку роботи, отримавши коментарі від цієї та іншої групи розробників настанов, його буде опубліковано. Основною зміною є прийняття системи оцінки доказовості GRADE. (<http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>).

Градація рекомендацій за силою та якістю

1A	<ul style="list-style-type: none"> • сильна рекомендація • висока якість доказів • користь є явно більшою ніж ризик і витрати, або навпаки • збігаються результати добре організованих рандомізованих контрольованих досліджень або переважна доказовість одного з них; низька ймовірність того, що оцінку співвідношення ризик/користь у подальших дослідженнях буде переглянуто • беззастережно може бути застосовна до більшості пацієнтів за більшості обставин. Медичні працівники повинні застосовувати сильні рекомендації у всіх випадках, крім тих, коли є явні причини для вибору іншої тактики.
-----------	---

1B	<ul style="list-style-type: none"> • сильна рекомендація • середня якість доказів • користь є явно більшою ніж ризик і витрати, або навпаки • відомості отримані в ході рандомізованих контрольованих досліджень з істотними обмеженнями (результати, що не співпадають, методологічні недоліки, непрямі або неточні дані) або високоякісні дані досліджень іншого типу; подальші дослідження можуть змінити оцінку співвідношення ризик/користь • може бути застосована до більшості пацієнтів Медичні працівники повинні застосовувати сильні рекомендації у всіх випадках, крім тих, коли є явні причини для вибору іншої тактики.
1C	<ul style="list-style-type: none"> • сильна рекомендація • низька якість доказів • користь може бути більшою ніж ризик і витрати, або навпаки • дані спостережень, несистематизованого клінічного досвіду або рандомізованих контрольованих досліджень мають серйозні недоліки; оцінка ефекту невизначена • може бути застосована до більшості пацієнтів, але деякі дані, що її підтверджують, мають низьку якість
1D	<ul style="list-style-type: none"> • сильна рекомендація • дуже низька якість доказів • користь може бути більшою ніж ризик і витрати, або навпаки • дані обмежені дослідженнями окремих випадків • базується в основному на дослідженнях випадків і думці експертів
2A	<ul style="list-style-type: none"> • слабка рекомендація • висока якість доказів • різниця між користю і ризиком чи витратами невелика • збігаються результати добре організованих рандомізованих контрольованих досліджень або переважна доказовість одного з них; низька ймовірність того, що оцінку співвідношення ризик/користь у подальших дослідженнях буде переглянуто • слабо обґрунтована рекомендація, оптимальні дії залежать від обставин, пацієнта або соціальних факторів
2B	<ul style="list-style-type: none"> • слабка рекомендація • середня якість доказів • різниця між користю і ризиком чи витратами невелика, є деяка невизначеність оцінок • відомості отримані в рандомізованих контрольованих дослідженнях мають серйозні обмеження (результати, що не співпадають, методологічні недоліки, непрямі або неточні дані), подальші дослідження можуть змінити оцінку співвідношення ризик/користь • для деяких пацієнтів за певних обставин альтернативні підходи можуть бути більш корисними

2C	<ul style="list-style-type: none"> • слабка рекомендація • низька якість доказів • невизначеність оцінок користі, ризику або витрат, різниця між якими може бути невеликою • дані спостережень, несистематизованого клінічного досвіду або рандомізованих контрольованих досліджень мають серйозні недоліки; оцінка ефекту невизначена • може бути доцільним використання альтернативних підходів
2D	<ul style="list-style-type: none"> • дуже слабка рекомендація • дуже низька якість доказів • невизначеність оцінок користі, ризику і витрат, різниця між якими може бути невеликою • докази базуються на дослідженнях окремих випадків і думках експертів • в рівній мірі можуть бути використані альтернативні методи

Оцінка впливу на рівність

Її було проведено з використанням інструменту NICE за посиланням: http://www.nice.org.uk/media/4DC/76/Item62_NEquIATTopicSelectionSMTAppB221107.pdf, і додано до цього документу.

Залучення зацікавлених сторін, апробація та коментарі

Цей документ рецензовано групою клінічної ефективності BASHN, їхні коментарі було враховано. Проект настанов було опубліковано на веб-сайті BASHN, будь-які коментарі, отримані протягом двох місяців були розглянуті авторами та відповідно враховані. Документ також було апробовано цільовими користувачами та громадським комітетом BASHN, їхні коментарі враховані розробниками.

Етіологія, передача та епідеміологія

- Сифіліс спричиняється інфекцією спірохетної бактерії *Treponema pallidum*, підвид *pallidum*.⁴ Передається через прямий контакт із інфікованою виразкою або шляхом вертикальної передачі (трансплацентарно) під час вагітності⁵. Приблизно в третини статевих партнерів особи з інфекційним сифілісом розвиватиметься хвороба (наводяться показники передачі 10-60%).^{6,7}

- Місцем потрапляння бактерій зазвичай у гетеросексуальних пацієнтів є геніталії, проте 32-36% передач серед чоловіків, що мають секс із чоловіками (ЧСЧ) є екстрагенітальні (анальні, ректальні, оральні) локалізації шляхом орально-анального або генітально-анального контакту.⁸ В одному дослідженні 13,7% передач сифілісу відбувалося шляхом орального сексу, зокрема серед ЧСЧ.⁹ Вживання наркотиків ін'єкційно (спільні голки) та переливання крові (рідко, оскільки у Британії проводиться рутинний скринінг і виживання трепонеми довше 24-48 год при 4°C є малоймовірним) також є потенційними шляхами передачі.^{10,11}
- *T. pallidum* легко проникає через плаценту, вертикальна передача може

відбуватися на будь-якій стадії вагітності. Ризик передачі залежить від стадії сифілісу і є більший на ранніх стадіях захворювання.^{12,13} Відповідно, передача була асоційована з титрами швидких плазмових реактивів (RPR) >8 (RR 18,1, $p < 0,001$) у одному когортному дослідженні.¹⁴

- Сифіліс домінує серед білошкірих ЧСЧ віком 25-34 р., багато з яких (40%) коінфіковані ВІЛ-1. У 2014 р. було 4317 випадки інфекційного сифілісу, з яких 3477 випадки були в ЧСЧ. У порівнянні з 2013 р., це означає зростання серед ЧСЧ на 46% та в загальній популяції на 33%.¹⁵ 263 випадки спостерігалися в 2014 році серед жінок. Показники вродженого сифілісу, відповідно, нижчі (0,0025/ 1000 живонароджених у 2011), і переважно серед жінок із безладними статевими стосунками та гіршим соціоекономічним станом, що з'являються на антенатальний огляд у третьому триместрі.^{15,16}

Класифікація та клінічні ознаки

- Сифіліс є багатостадійним, мультисистемним захворюванням, що загалом визначається як вроджене чи набуте.

Набуте захворювання (у дорослих)

Ранні стадії

- Після контакту, *T. pallidum* проникає через поверхню слизової оболонки або через пошкоджену шкіру, і ділиться в точці входу, утворюючи шанкер первинного захворювання. Інкубаційний період зазвичай триває 21 день (в діапазоні 9-90), проте залежить від інфекційної дози — вищі рівні швидше призводять до появи виразок.^{7, 17} Первинний сифіліс характеризується однією папулою і помірною регіональною лімфаденопатією. З папули утворюється виразка, так званий шанкер, який класично є аногенітальним (пенільний, лабіальний, цервікальний або періанальний), поодиноким, безболісним та щільним, з чистою основою та незначними виділеннями прозорої сироватки, але не гною. Проте шанкери можуть бути й множинними, болісними, гнійними, деструктивними, екстрагенітальними (найчастіше оральними) і можуть спричиняти сифілітичний баланіт Фольмана.^{18,19} Безболісні шанкери в екстрагенітальних місцях можуть бути непомітними. У контексті коінфекції ВІЛ-1, вони можуть бути множинними, глибокими і персистувати у вторинний етап захворювання.²⁰ У подальшому після інфікування бактерії швидко поширюються кровотоком і лімфотокком. Через локальний імунний кліренс виразки загоюються через 3-8 тижнів.
- Без лікування у 25% пацієнтів розвиватимуться ознаки вторинного сифілісу, приблизно через 4-10 тижнів після появи первинного шанкеру.^{21,22} Вторинний сифіліс є мультисистемним, зазвичай настає через три місяці після інфікування.⁵ Його симптомами часто є поширені шкірно-слизові висипання і генералізована лімфаденопатія. Висипання можуть

бути макулопапульозні (50-70%), папульозні (12%) або макульозні (10%) і можуть викликати свербіж.^{21,23,24} Вони можуть також уражати долоні та підошви (11-70%) і волосяні фолікули, що призводить до алопеції. Дві важливі шкірно-слизові ознаки це ураження слизових оболонок (на губах, язика або геніталіях) і високоінфекційні широкі кондиломи, що вражають теплі вологі місця (переважно промежину та анус).^{8,23} Інфекція ВІЛ-1, схоже, не впливає на шкірно-слизові прояви вторинного сифілісу.²⁵ Вторинний сифіліс може призвести до гепатиту, гломерулонефриту (через відкладання антитіло-трепонемних комплексів) і спленомегалії.²⁶⁻²⁸ У невеликої частини пацієнтів (1-2%) розвиватимуться неврологічні ускладнення під час вторинного сифілісу.²¹ Зазвичай це гострий менінгіт (головний біль, ригідність потилиці, фотофобія, нудота) і параліч черепного нерву, в тому числі параліч восьмого нерву, що призводить до втрати слуху і можливого тінніту.²⁹ Ураження очей може призводити до увеїту (найчастіше заднього), оптичної нейропатії, інтерстиціального кератиту та ураження райдужки.³⁰

Латентне захворювання

- Вторинний сифіліс спонтанно проходить за 3-12 тижнів, і хвороба входить в асимптомну латентну стадію.²¹ Протягом двох років це вважається ранньою, а потім пізньою стадією (що завершується розвитком третинного сифілісу). Розпізнавання ранньої та пізньої латентної стадії є певною мірою довільним, проте важливо, що приблизно у 25% пацієнтів розвиваються рецидиви вторинного сифілісу протягом ранньої латентної стадії.²²

Пізнє (третинне) захворювання

- Пізнє захворювання настає приблизно у третини нелікованих пацієнтів десь через 20-40 років після початкової інфекції. Воно поділяється на гумозне захворювання (15% пацієнтів); кардіоваскулярне (10%) і пізні неврологічні ускладнення (7%).²² Клінічні прояви пізнього сифілісу дуже варіативні і рідко помічаються через використання трепонемоцидних антибіотиків за іншими показаннями. Клінічні риси симптоматичного пізнього сифілісу наведені в таблиці 1.

Гумозне захворювання

- У дослідженні в Осло, у 15% пацієнтів розвивалося гумозне захворювання.²² Гранульоматозні виразки з центральним некрозом можуть виникати протягом двох років латентної стадії, але зазвичай з'являються в середньому через 15 років.⁵ Вони можуть з'являтися будь-де, проте найчастіше вражають шкіру та кістки. Виразки швидко загоюються з початком лікування.

Кардіоваскулярне захворювання

- Кардіоваскулярний сифіліс зазвичай з'являється через 15-30 років після інфекції. Він стає симптоматичним або ускладненим лише в 10% пацієнтів.²² Висхідна аорта є переважним місцем ушкодження, що призводить до дилатації

та регургітації клапану аорти. Зрідка може бути уражене устя коронарної артерії та розвиваються мішкоподібні аневризми.³¹

Таблиця 1. Клінічні прояви симптоматичного пізнього сифілісу

Діагноз	Час після інфікування	Ознаки і симптоми
Нейросифіліс:		
1) асимптомний	ранній/пізній	Зміни в СМР без клінічних ознак / симптомів; це має непевне значення, враховуючи те, що вони виявляються у 30% хворих при первинному та вторинному сифілісу, проте це не стає клінічно значущим у більшості пацієнтів.
2) менінго-васкулярний	2-7 років	Осередковий артеріт, що викликає інфаркт / менінгеальне запалення; ознаки залежать від локалізації ураження судин. Іноді продромальні явища; головний біль, емоційна лабільність, безсоння.
3) паренхіматозний:		
– загальний параліч;	10-20 років	Втрата кортикальних нейронів; поступове зниження пам'яті та когнітивних функцій, емоційна лабільність, зміни особистості, психози і деменція. Судоми і геміпарез є пізніми ускладненнями.
– tabes dorsalis	15-25 років	Запалення заднього стовпа спинного мозку/корінців нервів; блискавичні болі, арефлексія, парестезія, сенсорна атаксія, суглоби Шарко, перфоративна виразка, атрофія зорового нерву, зміни зіниць (наприклад, зіниця Аргайла-Робертсона).
Кардіо-васкулярний	10-30 років	Аортит (зазвичай висхідної аорти); відсутність симптомів, за грудинний біль, регургітація аорти, серцева недостатність, стеноз коронарних артерій, стенокардія, аневризма.
Гумозний	1-46 років (у середньому 15)	Запальні гранульоматозні деструктивні ураження; можуть виникати у будь-якому органі, але найчастіше вражають кістки та шкіру.

Неврологічне захворювання

Менінговаскулярний сифіліс

- Зазвичай через 5-10 років після інфекції (може і раніше). Зазвичай не вважається третинним захворюванням
- Інфекційний артеріт, що може призвести до ішемічного інсульту (найчастіше вражається територія середньої церебральної артерії)
- Продромальні явища можуть з'являтися за тижні або місяці до інсульту, в тому числі головний біль, емоційна лабільність та безсоння

Загальний параліч

- Прогресивна деменція виникає через 10-25 років після інфікування, вторинна після втрати кортикальних нейронів
- Початкова забудькуватість та зміни особистості, що розвиваються у важку деменцію. Можуть виникати судоми і геміпарез (на пізній стадії)

Tabes dorsalis

- Виникає упродовж 15-25 років після інфікування (найдовше з неврологічних ускладнень).
- Характеризується сенсорною атаксією та блискавичними болями. Поширені зіничні аномалії (Аргайла-Робертсона). Втрата заднього стовпа спинного мозку (відсутні рефлекси, положення суглобів та відчуття вібрації)

Вроджений сифіліс

- ВС поділяється на ранній (діагностований протягом перших двох років життя) і пізній (із початком симптомів після двох років). Наявність ознак під час пологів залежить від тривалості материнської інфекції та часу лікування. Близько двох третин новонароджених із ВС будуть асимптомними, проте в них розвиватимуться ознаки до п'ятого тижня життя.^{32,33}

Ранній ВС (до двох років)

- Поширені прояви (зустрічаються у 40-60%), зокрема: висипання, геморагічний риніт (кривавий нежить), генералізована лімфаденопатія, гепатоспленомегалія та скелетні аномалії³³
- До інших ознак належать: широкі кондиломи, везикулобульозні висипи, остеохондрит, періостит, псевдопараліч, ураження слизових оболонок, периоральні тріщини, неімунна водянка, гломерулонефрит, неврологічні чи офтальмологічні ураження, гемоліз та тромбоцитопенія

Пізній ВС

- У дорослих схожі на гумозне захворювання ознаки розвиваються в результаті хронічного тривалого запалення. До характерних ознак вродженої інфекції відноситься: інтерстиціальний кератит; суглоби Клаттона; різці Гетчинсона; шовковичні моляри (вада розвитку жувальної поверхні перших молярів); високе піднебіння; заїди (периоральні тріщини); сенсоневральна глухота; «олімпійське» чоло; коротка верхня щелепа; виступаюча нижня щелепа; сідловидна деформація носу; грудинноключичне потовщення; пароксизмальна холодна гемоглобінурія; неврологічні ураження (розумова відсталість; параліч черепного нерву).^{33,34}

Коментар робочої групи:

Слід зазначити, що Європейський центр з профілактики та контролю захворювань (ECDC) визначає ранній сифіліс (інфекційний сифіліс) як сифіліс, набутий менше 1 року тому, а Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) як сифіліс, набутий менше 2 років тому. ПОСИЛАННЯ. ЗВІДКИ ЦЕ?

КЛІНІЧНА ДІАГНОСТИКА

Анамнез

- Повний і точний анамнез важливий для визначення потенційних ускладнень симптоматичної інфекції (як ранньої, так і пізньої) і для диференціації між пізньою прихованою, раніше лікованою таї невенеричною інфекцією *T. pallidum* (фрамбезія, пінта, беджель), які можуть мати ідентичні серологічні результати
- Повний статевий анамнез:
 - Для первинного сифілісу — включити всіх статевих партнерів за останні три місяці
 - Вторинний і ранній прихований сифіліс — визначаються усі партнери за останні два роки
 - Для пізнього сифілісу — відповідно до анамнезу і попередньої трепонемної серології, постійні партнери і, можливо, діти
- Прямі питання на наявність симптомів сифілісу
- Повне дослідження попередніх діагнозів сифілісу:
 - Рік і місце діагностики
 - Отримане лікування (препарат, шлях введення, тривалість)
 - Серологічні результати (за потреби та можливості необхідно звернутися у ЗОС, де проводили лікування)
- Попередні тести на сифіліс (із урахуванням скринінгових тестів, що використовувалися на той момент):
 - антенатальний скринінг;
 - донорство крові;
 - скринінг на статеве здоров'я.
- Попереднє зараження невенеричною інфекцією *T. pallidum*:
 - Шкірні інфекції в дитинстві (фрамбезія)
 - Попереднє проживання у ендемічній зоні чи країні
- Повний акушерський анамнез (за потреби):
 - Несприятливі результати вагітності (що можуть бути пов'язані з сифілісом)
 - Виявлення живонароджених і дітей, що можуть мати пізнє вроджене захворювання

Коментар робочої групи:

Прихований сифіліс: сифіліс з позитивними серологічними тестами на сифіліс без клінічних даних про трепонемну інфекцію. Класифікується як ранній, якщо зараження відбулося протягом двох років, або пізній (більш двох років), або з невстановленим строком зараження.

Підставою для встановлення діагнозів сифілісу прихованого «раннього», «пізнього» та «з невстановленим строком зараження» є позитивні результати тестів на сифіліс, та/або данні медичної документації та/або данні епіданамнезу (неоднозначні докази того, що хвороба була набута в певний час (на підставі клінічних ознак у пацієнта та партнерів)). посилання

Обстеження

- У разі раннього захворювання (первинного чи вторинного) слід провести за показаннями наступні обстеження:
 - Фізикальне обстеження геніталій
 - Обстеження шкіри, в тому числі очей, рота, волосяної частини голови, долонь і підшов
 - Неврологічне обстеження, у разі наявності неврологічних симптомів
- Симптоматичне пізніє захворювання (в тому числі підозра на пізніє вроджене захворювання); слід провести клінічне обстеження за показаннями, звертаючи увагу на стан:
 - Шкіри та слизових оболонок
 - Кістково-м'язової системи (вроджений сифіліс)
 - Серцево-судинної системи (для ознак регургітації аорти)
 - Нервової системи (загальний парез: дизартрія, гіпотонія, інтенційний тремор і аномалії рефлексів; *Tabes dorsalis*: аномалії зіниць, патологічні рефлекси, порушене відчуття вібрації та положення суглобів, сенсорна атаксія та атрофія оптичного нерву)

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Виявлення *T. pallidum* в виразках або інфікованих лімфовузлах

- Мікроскопія в темному полі.³⁵
 - Має проводитися досвідченими спеціалістами
 - Є менш надійним методом у дослідженні ректальних і непенільних генітальних виразок, і не застосовується для обстеження оральних виразок через наявність комменсальних трепонем
- Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)³⁶⁻³⁸:
 - Може використовуватися на оральних чи інших виразках, де можуть також бути присутні і комменсальні трепонеми
 - Доступна у референс-лабораторіях
 - За певних обставин. ПЛР може застосовуватись для діагностики *T. pallidum* у зразках тканин, рідкій частині скловидного тіла та спинномозковій рідині (СМР).³⁹⁻⁴²

Рекомендації

- За наявності досвіду та обладнання, необхідно проводити мікроскопію в темному полі можливих шанкерів (2А).
- Дослідження *T. pallidum* методом ПЛР є прийнятним методом у місцях, де можна очікувати її знаходження: (1А).

Серологічні тести на сифіліс

Тести на трепонемні антитіла не можуть диференціювати сифіліс (збудник *T. pallidum* підвид *pallidum*) від ендемічних трепонематозів, фрамбезії (збудник *T. pallidum* підвид *pertenue*), беджеля (ендемічний сифіліс, збудник *T. pallidum* підвид *endemicum*) і пінти (збудник *T. pallidum* підвид

carateum). Позитивне серологічне дослідження на трепонеми у пацієнтів з країни з ендемічною трепонемною інфекцією потребує розслідування і профілактичного лікування від сифілісу, окрім випадків, коли лікування було проведено адекватно раніше.⁴³

- Тести на трепонемні антитіла можна класифікувати таким чином:
 - Неспецифічні тести (кардіоліпінові, ліпоїдальні, реакінові або нетрепонемні): вуглецевий тест антигену дослідницької лабораторії венеричних захворювань (VDRL) / тест швидких плазмових реакінів (RPR).
 - Специфічні (трепонемні) тести: трепонемний імуоферментний аналіз (ІФА) або трепонемний хемілюмінесцентний аналіз (ІХЛА); Реакція пасивної гемаглютинації *Treponema pallidum* (РПГА); Реакція частинкової аглютинації *Treponema pallidum* (ТРПА), реакція абсорбції трепонемних антитіл (РІФ-abs), Імуоблотинг *Treponema pallidum*. Більшість із цих тестів ґрунтуються на рекомбінантних трепонемних антигенах і виявляють трепонемні антитіла IgG та IgM.
 - *T. pallidum* - специфічні тести антитіл IgM: ІФА антитрепонемного IgM та імуоблот.

European guideline on the management of syphilis 2020

Серологічні тести на сифіліс^{1, 2-15}

Серологічні тести на сифіліс забезпечують можливий діагноз сифілісу. Жоден із серологічних тестів на сифіліс не розмежовує венеричний сифіліс та невенеричні трепонематози (*T. pallidum subsp pertenue*; беджель - ендемічний сифіліс - *T. pallidum subsp endemicum* та пінта: *T. carateum*). Ці збудники є морфологічно та антигенно схожими, та їх можливо диференціювати лише за типом шляху передачі, епідеміологією, клінічними проявами та останнім часом на основі незначних відмінностей методами генетичного секвенування ДНК¹⁶⁻¹⁸. Особу з позитивним серологічними тестами слід обстежувати та лікувати від сифілісу як запобіжний захід, якщо раніше не зафіксовано адекватне лікування сифілісу. (1, D)

- Нетрепонемні тести (НТТ): базуються на використанні складного антигену, що складається з кардіоліпіну, лецитину та холестерину (ліпоїдні тести, реакінові тести), такі як тест дослідницької лабораторії венеричних хвороб (VDRL), тест швидких плазмених реакінів (RPR), тест з толуїдином червоним (TRUST) тощо. Усі ці тести виявляють суміш гетерофільних IgG та IgM і проводяться вручну, але вони дешеві, прості і, якщо належним чином виконані, мають відносно високу чутливість. Найчастіше НТТ стає позитивним приблизно через 10-15 днів після появи первинного шанкру (тобто приблизно через 6 тижнів після зараження). За відсутності лікування титр НТТ досягає піку між 1-2 роками після зараження і реакція залишається позитивною з низькими титрами при дуже пізньому захворюванні¹. Спонтанна серореверсія НТТ при третинному сифілісі майже не спостерігається. Титри НТТ в значній мірі співвідносяться з активністю захворювання і використовуються для контролю як активності захворювання,

так і ефективності лікування. Напівавтоматизовані тести RPR розроблені ¹⁹. Однак ці тести потребують подальшої оптимізації та подальших оцінок ²⁰.

- Трепонемні тести (ТТ): реакція пасивної гемаглютинації *T. pallidum* (РПГА), реакція поглинання флуоресцентних антитіл до трепонеми (РІФ-abs), імуноферментний аналіз (ІФА), імуноаналіз на хемілюмінесценцію (ІХЛА), імуноблотинг на IgG або IgM на *T. pallidum*. Більшість із цих тестів використовують рекомбінантні трепонемальні антигени та виявляють як IgG, так і IgM. Тест на РІФ-abs стає застарілим, оскільки він трудомісткий, дороговартісний і важко інтерпретується. РПГА та ТРРА є зручними та підлягають індивідуальним варіаціям інтерпретації, але вони більш дешеві і широко використовуються по всій Європі. Тести ІФА та ІХЛА найчастіше автоматизуються, але багато з них залишаються дороговартісними, а деякі можуть мати субоптимальну специфічність ^{1, 21}. ТТ в основному стають позитивними приблизно через 5-15 днів після появи шанкру. Примітка: результати ІФА/ІХЛА наведені в показниках / оптичної щільності, які відрізняються від кількісного титрування шляхом розведення сироватки; вони лише приблизно відображають кількість антитіл в одній сироватці. Кількісна оцінка ТТ не є значимим методом при діагностиці та лікуванні сифілісу (за можливим винятком ВС). ТТ не слід застосовувати для оцінки активності захворювання та результатів лікування і залишається позитивним протягом життя у більшості пацієнтів ¹.

- Специфічні анти-*T. pallidum* тести на антитіла IgM: ІФА / IgM, тест на 19S-IgM-РІФ-abs, IgM-імуноблот на *T. pallidum*. Чутливість таких тестів при активному сифілісі низька. IgM не допомагає точно ставити діагноз сифілісу і не слід покладатися на нього, щоб визначити тривалість лікування. Основна корисність IgM полягає в оцінці новонароджених та СМР ¹.

- За останні 25 років було розроблено чимало експрес тестів на сифіліс (ЕТС) з використанням антигенів трепонем. Спочатку тести мали субоптимальну чутливість порівняно з традиційними методами, але деякі новітні аналізи показали істотно поліпшену чутливість ^{12, 15, 22, 23}. Старі тести не виявляли антитіла до кардіоліпіну (тобто пацієнтів з активним інфекційним сифілісом). Нові ЕТС мають значно кращі показники для виявлення як трепонемних, так і нетрепонемних антитіл ²⁴⁻²⁹. Використання швидких ЕТС є дуже важливим у стратегії ВООЗ для глобальної ліквідації вродженого сифілісу та передачі від матері до дитини сифілісу та ВІЛ (ППМД), оскільки вони дозволяють проводити обстеження та лікування при одному відвідуванні на місцях та в периферійних клініках, віддалених від лабораторій. (1, D) В даний час, коли в Європі доступна відповідна лабораторна діагностика сифілісу, діагностику та лікування сифілісу за допомогою швидких тестів не рекомендується застосовувати. Тим не менше, вони значимі для тестування в атріч цільових групах на місцях та родопомічних ЗОЗ, де жінки, які не обстежені на сифіліс під час вагітності, можуть бути перевірені перед пологами.

UK national guidelines on the management of syphilis 2015

Первинні скринінгові тести

- Трепонемний тест ІФА/ІХЛА (тест, що виявляє і IgG, і IgM), або РПГА, який є пріоритетнішим, ніж ТРРА.
- Якщо є підозра на первинний сифіліс, призначте окремий тест на антитрепонемний IgM. Клінічна корисність тесту на IgM обмежується його субоптимальною чутливістю, його не варто використовувати для визначення стадії хвороби або визначення потрібної тривалості лікування.⁴³
- Швидкі трепонемні тести (ЕТС) можуть бути корисними у деяких заходах соціального охоплення (аутріч: особи, уразливі щодо зараження ПСШ та ВІЛ інфекцій: особи з ризикованою статевою поведінкою, споживачі психоактивних речовин, вимушені мігранти), для тестування в периферійних клініках, віддалених від лабораторій та в пологових будинках, де жінки, які не підтвердили тести на сифіліс під час вагітності, можуть бути перевірені перед пологами за умови підтвердження позитивних результатів лабораторними дослідженнями.⁴³

Підтверджувальні тести

- Позитивні скринінгові тести слід підтверджувати іншим трепонемним тестом.
- Імуноблотинг IgG рекомендується як додатковий підтверджуючий тест, коли стандартний підтверджуючий тест не підтверджує результат позитивного скринінгового тесту. РІФ-абс не рекомендується як стандартний підтверджувальний тест, хоча у нього своя роль у спеціалізованих лабораторіях.
- Другий зразок завжди потрібно тестувати для підтвердження позитивного результату, а також у день початку лікування для документування пікового титру RPR/VDRL.

Тести для оцінки серологічної активності сифілісу

- Коли трепонемні тести вказують на сифіліс, слід провести кількісний аналіз RPR/VDRL, оскільки це допоможе визначити стадію захворювання, і в деяких випадках покаже потребу в лікуванні, наприклад, якщо у пацієнта реінфекція після попереднього лікування.⁴³
- Початковий титр RPR/VDRL > 16 зазвичай вказує на активну хворобу і потребу в лікуванні, хоча серологічні результати слід інтерпретувати в світлі попереднього лікування і даних клінічного обстеження.⁴⁴
- Титр RPR/VDRL ≤ 16 не виключає активної інфекції, зокрема у пацієнта, в якого клінічні ознаки вказують на сифіліс, або в якого не задокументоване адекватне лікування сифілісу.
- Негативний тест на антитрепонемний IgM не виключає активної інфекції, особливо на пізній стадії захворювання.

Тести для моніторингу впливу лікування

- Для моніторингу серологічної реакції на лікування рекомендується кількісний тест RPR/VDRL, він має проводитися на зразках, що беруться в день початку лікування, оскільки вони дають точні вихідні дані для моніторингу реакції на лікування.

Рекомендовано повторний скринінг

- Через 6 і 12 тижнів після одиничного статевого контакту «з високим ризиком зараження» (незахищений оральний, анальний або вагінальний контакт).
- Серед осіб із постійним ризиком через часті «високоризиковані» контакти згідно з вищенаведеним рекомендовано проводити скринінг у рамках рутинного обстеження щодо ПСШ, в тому числі на ВІЛ, зазвичай щотримісяці та з урахуванням сексуальної поведінки.
- Через два тижні після появи симптомів у пацієнтів із виразковими ураженнями, які можуть бути спричинені сифілісом з негативними результатами в темному полі зору чи методом ПЛР.

Коментар робочої групи:

*Для скринінгової діагностики сифілісу в світі використовуються два алгоритми: **прямий і реверсійний**, або їх поєднання [21,22].*

***Прямий** полягає в використанні для скринінгу нетрепонемних тестів (RPR, VDRL та ін.). При негативному результаті НТТ, це може бути або дуже ранній нелікований сифіліс, або дуже пізній (третинний) сифіліс. Тому, як при негативному, так і при позитивному результаті НТТ проводиться тестування трепонемними тестами (ІФА, РПГА і ін.): При їх позитивності сифіліс вважається лабораторно підтвердженим, при негативному результаті діагноз сифілісу знімається.*

Перевагою прямого алгоритму є низька вартість тестів, технічна простота і швидкість отримання результату дослідження. Можливість постановки НТТ в кількісному варіанті з визначенням титру антитіл, дозволяє використовувати їх у разі реінфекції/рецидиву і для оцінки ефективності терапії.

Обмеженням їх застосування є можливість помилково позитивних результатів при скринінгу популяцій з низькою поширеністю захворювання та при вагітності. Нетрепонемні тести, починають показувати позитивний результат через чотири – шість тижнів після інфікування, або за чотири тижні після утворення твердого шанкру при первинному сифілісі. Під час тривалих стадій раннього та пізнього латентного сифілісу знижуються титри антитіл і за цих обставин навіть без лікування тести можуть показувати помилковонегативний результат.

*При **реверсійному** алгоритмі для первинного скринінгу використовуються трепонемні тести (ІФА IgM + IgG, або ЕТС, або ІХЛА). При негативному результаті сифіліс повністю виключається. Проте, негативний результат ТТ*

може бути при дуже пізній стадії сифілісу або при сифілісі у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією або імуносупресією. При позитивному результаті ТТ проводиться тестування НТТ: при їх позитивності сифіліс вважається лабораторно підтвердженим, при негативному результаті проводиться додатково другий ТТ (РПГА) (рисунок 1).

Перевагами реверсійного алгоритму скринінгу є раннє виявлення інкубаційного, первинного сифілісу і виявлення випадків прихованого сифілісу, які можуть бути пропущені при прямому алгоритмі через втрату реактивності НТТ.

Відносним недоліком реверсійного алгоритму є виявлення пацієнтів, які отримали лікування з приводу сифілісу в минулому. Всі випадки позитивних ТТ вимагають консультації дерматовенеролога.

Як показують епідеміологічні дослідження, в Україні у 2020 році 68,5 % пацієнтів з сифілісом складають хворі на ранній латентний, пізній та неуточнений сифіліс, більшість з яких не діагностується за допомогою НТТ. Дана ситуація спостерігається протягом останнього десятиріччя. Є очевидним, що дана статистика екстраполюється і на розподіл вагітних за формами сифілісу. Тому існує вірогідність що у разі застосування прямого алгоритму, велика частина хворих на сифіліс не буде виявлена. Тому епідеміологічно обґрунтованим в Україні є запровадження реверсійного алгоритму скринінгу за допомогою трепонемних тестів.

Залежно від мети серологічне обстеження населення на сифіліс здійснюється з використанням різних методів (таблиця 2):

Таблиця 2. Серологічні методи для проведення обстеження на сифіліс

№ з/п	Мета дослідження та групи населення	Серологічні методи, що рекомендуються
1.	<p>Обстеження окремих груп населення з метою виявлення хворих з активними формами сифілітичної інфекції:</p> <ul style="list-style-type: none"> вагітні; донори крові/плазми, сперми і біологічних тканин; хворі на інфекції, що передаються статевим шляхом; особи з ВІЛ; особи, які перебувають на передконтактній профілактиці; пацієнти з гепатитом В та / або гепатитом С; особи, які практикують незахищений секс; особи, які вживають ін'єкційні психоактивні речовини; особи, які були у статевому та тісному побутовому контакті з хворими на сифіліс; 	<p>Один ТТ (ІФА_{IgM+IgG} / РПГА / ІБ_{IgM+IgG} / ІХЛА / ЕТС)</p> <p>При позитивному результаті ТТ – обстеження за допомогою НТТ (RPR / VDRL)</p>

№ з/п	Мета дослідження та групи населення	Серологічні методи, що рекомендуються
	інши пацієнти за показаннями при підозрі на сифіліс	
2.	<p>Пацієнти з клінічною, епідеміологічною та анамнестичною підозрою на сифіліс.</p> <p>Діагностика ранніх і пізніх форм набутого сифілісу, диференційна діагностика прихованого сифілісу і хибнопозитивних результатів НТТ і ТТ, підозра на пізній вроджений сифіліс.</p> <p>Пацієнти з дискордантними і сумнівними серологічними результатами на сифіліс та з негативним результатом НТТ при позитивному ТТ.</p> <p>Пацієнти з підозрою на реінфекцію, клінічний або серологічним рецидив сифілісу.</p> <p>Новонароджені від матерів, які хворіли на сифіліс, або хворі на сифіліс, або мають позитивні серологічні тести на сифіліс.</p> <p>Новонароджені з підозрою на ранній вроджений сифіліс від матерів з невизначеною серологією.</p>	Комплекс НТТ (RPR / VDRL) в кількісній постановці та не менше <u>двох</u> ТТ (ІФА _{IgM+IgG} / ІБ _{IgM+IgG} та РПГА), в подальшому – динамічне спостереження за рівнем АТ
3.	Пацієнти з підозрою на нейросифіліс	Ліквор – комплекс НТТ (RPR / VDRL) в кількісній постановці та не менше <u>двох</u> ТТ (ІФА _{IgM+IgG} / ІБ _{IgM+IgG} та РПГА / РИФ _ц), в подальшому – динамічне спостереження за рівнем АТ
4.	Пацієнти, які знаходяться на клініко-серологічному контролі ефективності протисифілітичної терапії	Один із НТТ (RPR / VDRL) в кількісній постановці

Хибнонегативні результати серологічного дослідження на сифіліс

- Скринінгові трепонемні тести є негативними до розвитку шанкру, і можуть тривати і до двох тижнів після того.
- Хибнонегативні тести RPR/VDRL можуть траплятися у випадку вторинного або раннього латентного сифілісу явище прозони під час

тестування нерозведеної сироватки, у таких випадках негативні тести на нерозведеній сироватці слід повторити на розведених.⁴⁵ З більшою ймовірністю це стається із ВІЛ-інфікованими особами.⁴⁶

- RPR/VDRL та IgM можуть бути негативними у пізньому сифілісі.⁴²

Хибнопозитивні результати серологічного дослідження на сифіліс

- Періодично хибнопозитивні результати можуть бути в будь-яких серологічних дослідженнях на сифіліс.
- У цілому, хибнопозитивна реактивність більш імовірна у випадку аутоімунного захворювання, старості та споживання ін'єкційних наркотиків.
- За відсутності симптомів сифілісу, історії сифілісу або супутнього позитивного результату на антитрепонемний IgM; мінлива або постійна реактивність по одному тесту трепонемних антигенів слід вважати хибнопозитивним результатом.

Коментар робочої групи

Замість розділу щодо хибнонегативних та хибнопозитивних результатів серологічних досліджень настанови UK national guidelines on the management of syphilis, 2015 включено інформацію з European guideline on the management of syphilis. 2020, яка містить більш сучасні дані з цього питання.

2020 European guideline on the management of syphilis

Хибнонегативний результат серологічного дослідження на сифіліс^{4,22,37,38,43}

- Усі серологічні тести на сифіліс (СТС) (ТТ та НТТ) можуть бути негативними до появи шанкера та протягом перших приблизно 5-15 днів після появи шанкера. І ТТ, і НТТ можуть бути позитивними або негативними, або розбіжності можуть виникати наступним чином: позитивний ТТ / негативний НТТ (2/3 випадків при первинному сифілісі) або негативний ТТ / позитивний НТТ (1/3 випадків при первинному сифілісі).⁴³ Негативний НТТ (або присутній на плато з низьким титром) разом із позитивним ТТ часто спостерігається у пацієнтів з лікованим та вилікованим сифілісом. Варто зазначити, що НТТ, особливо при пізньому сифілісі, може залишатися позитивним, незважаючи на проведення адекватного лікування.
- Стійкий хибнонегативний ТТ під час захворювання є надзвичайно рідкісним явищем і зазвичай може бути пояснений технічними проблемами при лабораторному дослідженні або змішуванні зразків.
- Хибнонегативним НТТ (поряд із позитивним ТТ) може бути, особливо при ранньому сифілісі, через феномен прозони (надлишок антитіл) при використанні нерозведеної сироватки. Розведення сироватки для НТТ повинно проводитись у кожному випадку позитивного ТТ, принаймні до

1:8 або, краще, 1:16.⁷¹ Цей пункт може мати особливе значення, якщо одиниці індексу / оптичної щільності ІФА високі, а клініцисти та лабораторний персонал повинні забезпечити ефективне титрування НТТ (1, В).

- Хибнонегативний НТТ описаний у старих підручниках при активному (дуже) пізньому сифілісі (реакція Bordet-Wassermann). Це надзвичайно рідкісна ситуація, яка може не виникати із сучасними тестами.^{72,73}
- Тимчасово негативні НТТ та ТТ (реактивні при подальшому тестуванні) іноді спостерігаються при вторинному сифілісі (так званий злякисний сифіліс). Потім діагноз повинен підтверджуватись МТП, ПЛР *T. pallidum*, гістологічно та / або гістохімічно
- Повторне тестування за допомогою як ТТ, так і НТТ необхідне, коли виявляються суперечливі результати у пацієнта без симптомів захворювання. У випадку шанкеру (за відсутності клінічно явних везикул), якщо МТП позитивна або недоступна, лікування слід проводити у всіх випадках (синдромний підхід) до отримання лабораторних результатів (ПЛР *T. pallidum*, ПЛР *Herpes* та СТС) . Ця рекомендація є важливим захисним механізмом у багатьох умовах, де подальші дії не є оптимальними (2, С)

Хибнопозитивний результат серологічного дослідження на сифіліс^{4,22,37,38,74}

- Біологічні хибнопозитивні (ХПР) результати НТТ можуть бути пов'язані з різними клінічними станами, і, за оцінками, вони зустрічаються у 0,2-0,8% тестів (і навіть вище в деяких дослідженнях). Їх можна поділити на гострі (<6 місяців) та хронічні (≥6 місяців). Гострі ХПР можуть спостерігатися після імунізації, нещодавно перенесеному інфаркті міокарда, багатьох інфекційних хворобах, що супроводжуються гарячкою (наприклад, малярія, гепатит, вітряна віспа, кір тощо), а також під час вагітності. Хронічний ХПР можуть спостерігатися у споживачів ін'єкційних наркотиків, при аутоімунних захворюваннях, ВІЛ-інфекції та хронічних станах, таких, як проказа, злякисні пухлини, хронічна патологія печінки та старший вік. Більшість сироваток ХПР НТТ мають титри антитіл ≤1: 4. Позитивний НТТ повинен бути повторно перевірений на другому зразку разом з ТТ.
- Поодинокі ХПР ТТ (тест на РІФ-abs більш часто, ніж РПГА) можуть спостерігатися при аутоімунних захворюваннях, хворобі Лайма та, можливо, під час вагітності. Це можна виключити, наприклад, за допомогою імуноблот-тесту IgG на *T. pallidum*. Усі ТТ, що вимагають візуального зчитування результатів (тест на РІФ-абс, РПГА...), більш схильні до хибнопозитивних реакцій при низьких титрах антитіл. Повторне тестування на другій пробі необхідно у випадку негативного НТТ.

Рекомендації

- ІФА/ІХЛА, бажано з виявленням і IgM, і IgG є скринінговим тестом вибору (1 В).
- Позитивні скринінгові тести слід підтверджувати іншим трепонемним тестом (не РІФ-абс) і другим зразком отриманим для підтверджувального тестування (1 В).
- Кількісний тест RPR/VDRL потрібно проводити у випадку позитивних скринінгових тестів (1 А).
- Повторити негативний серологічний тест на сифіліс:
 - Через 6 та 12 тижнів після окремого епізоду, що створює високий ризик зараження сифілісом,
 - Через 2 тижні після виявлення можливого шанкеру, що є негативним при мікроскопії в темному полі або методом ПЛР (1В).

Коментар робочої групи:

Схожість втручань з попередження передачі ВІЛ-інфекції та сифілісу під час вагітності суттєво підвищує доцільність та користь синхронізованих та інтегрованих підходів до елімінації обох інфекцій [47].

З 2001 р. в Україні послуги з тестування на ВІЛ-інфекцію вагітним стали дворазовими та децентралізованими, а з 2016 р. – триразовими, у випадках, якщо вагітна відноситься до груп підвищеного ризику, серодискордантних пар. Для уникнення випадків інфікування ВІЛ під час вагітності впроваджено обстеження на ВІЛ-інфекцію чоловіка (партнера) ВІЛ-позитивної вагітної.

Доцільно синхронізувати підходи до кількості тестів та термінів вагітності при тестуванні сифіліс вагітних з тестуванням на ВІЛ відповідно до наказу МОЗ України від 26.04.2022р. № 692 «Про затвердження клінічної настанови, заснованої на доказах, «Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини» та стандартів медичної допомоги «Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини», а саме:

- серологічний скринінг вагітних на сифіліс проводиться при першому зверненні для антенатального спостереження (бажано до 12 тижня вагітності) та у 20-24 тижні вагітності;

- за необхідності (вагітна з групи поведінкового ризику щодо інфікування сифілісом (підлітки, у яких вагітність настала внаслідок звалтування, жінки з незахищеними ризикованими статевими стосунками, секс-робітниця) призначається обстеження на сифіліс за показаннями;

- при зверненні вагітної для антенатального спостереження за перебігом вагітності вперше у третьому триместрі (після 24-х тижнів), проводиться серологічний скринінг на сифіліс під час звернення. Друге обстеження проводиться з використанням швидких (експрес) тестів при надходженні до пологового стаціонару для розродження з подальшим підтвердженням ТТ та НТТ у випадку отримання позитивного результату;

- вагітним з груп поведінкового ризику щодо інфікування сифілісом (підлітки, у яких вагітність настала внаслідок звалтування, жінки з незахищеними ризикованими статевими стосунками, секс-робітниця) у разі

негативного результату скринінгового та повторного тестування на сифіліс проводиться третє обстеження у 32-36 тижнів вагітності або під час пологів з використанням інструментальних методів або швидких (експрес) тесті;

- у разі відсутності обстеження на сифіліс роділлі на час пологів або породіллі проводиться експрес-тестування з подальшим підтвердженням ТТ та НТТ у випадку отримання позитивного результату.

Оцінка неврологічних, серцево-судинних або офтальмологічних уражень

- Рентгенографія грудної клітини при пізньому прихованому сифілісі не рекомендується як рутинний засіб обстеження.⁴⁷ Пацієнти з сифілісом, що мають симптоми або ознаки кардіоваскулярного ураження повинні проходити повне кардіоваскулярне обстеження.
- Пацієнти мають пройти ретельне неврологічне обстеження, якщо є симптоми, що вказують на можливе неврологічне ураження.⁴⁸
- У разі появи симптомів або ознак, слід провести візуалізацію головного мозку методами комп'ютерної томографії або магніто-резонансної томографії, і проаналізувати перед люмбальною пункцією.
- Рутинне дослідження спинномозкової рідини пацієнтів з прихованим сифілісом не рекомендується.^{49,50}
- Титр RPR/VDRL у сироватці може допомогти визначити, чи варто проводити люмбальну пункцію. У ретроспективному дослідженні пацієнтів із прихованим сифілісом було показано, що негативний тест VDRL периферійної крові має 100% чутливість для виключення аномалій спинномозкової рідини (СМР), сумісних з діагнозом «нейросифіліс»⁵¹, у той час як RPR сироватки >1:32 доведено дозволяє спрогнозувати аномалії СМР, сумісні з нейросифілісом.⁵²
- Показання для дослідження СМР при пізньому сифілісі включають: випадки клінічної підозри на нейросифіліс або неефективність лікування.

Інтерпретація серологічних досліджень СМР

- Серологічне дослідження СМР має інтерпретуватися з урахуванням клінічних проявів у пацієнта. Наявні наразі тести краще допомагають виключити нейросифіліс, ніж діагностувати його. Проте жодний тест СМР не може остаточно виключити діагноз нейросифілісу.⁵³ Остаточний діагноз нейросифілісу є гістологічним, що на практиці зазвичай неможливо. Тести СМР можуть лише підтримати клінічний діагноз.
- Для того, щоб точно інтерпретувати ці тести, вкрай необхідно, щоб СМР не мала макроскопічних домішок крові.⁵⁴ Позитивні тести СМР на сифіліс слід інтерпретувати у поєднанні з біохімічним дослідженням СМР, а також клінічними ознаками та симптомами.
- Більшість осіб, що мають симптоматичний нейросифіліс, мають підвищені лейкоцити (>5 кл/мм) у СМР, хоча у випадку паренхіматозного нейросифілісу це може бути не так.⁴³ Загальна чутливість тестів VDRL/RPR для СМР

залежить від стадії сифілісу. RPR є менш чутливим ніж VDRL, з діапазоном від 10% для безсимптомних випадків до 90% для симптоматичних.⁵⁵ У СМР RPR є менш чутливим, ніж VDRL. Обидва тести є відносно нечутливі в СМР, тому часто трапляються хибнонегативні результати.⁵⁶

- Негативний трепонемний тест СМР робить діагноз нейросифілісу малоімовірним, проте не виключає його.⁵³ Позитивний тест є високочутливим до нейросифілісу, проте не має достатньої специфічності, оскільки реактивність може бути спричинена трансудацією імуноглобулінів з сироватки у СМР⁵⁷ або протіканням через ушкодження гематоенцефалічного бар'єру в результаті інших станів, ніж сифіліс.
- Субоптимальна чутливість і специфічність ПЛР *T. pallidum* на СМР означає, що зараз цей тест вважається некорисним за таких обставин.⁴³
- У ВІЛ-позитивних пацієнтів, які не коінфіковані сифілісом, лейкоцити в СМР >5 асоціюються з: CD4 < 200 або вірусним навантаженням ВІЛ (ВН) >40 або відмовою від прийому антиретровірусної терапії (АРТ). Таким чином плеоцитоз СМР серед пацієнтів на АРТ, або з ВН ВІЛ у плазмі < 40, або CD4 >200 у периферійній крові — з більшою ймовірністю спричинені нейросифілісом, а не ВІЛ-інфекцією.⁵⁸
- Критерії СМР на підтримку діагнозу нейросифіліс підсумовані в таблиці 3.

Таблиця 3. Критерії СМР на підтримку діагнозу нейросифіліс (58, 136).

Параметри СМР	У ВІЛ-негативних осіб	У ВІЛ-позитивних осіб
Лейкоцити	>5 мл	>20 мл АБО 6-20мл (на АРТ/ВН ВІЛ у плазмі виявляється, або CD4 у крові < 200)
Білок	>0,45 г/л	>0,45 г/л
RPR/VDRL	+	+
TPPA	>1:320	>1:320

АРТ: антиретровірусна терапія; TPPA: Реакція частинкової аглютинації *Treponema pallidum*; VDRL: тест дослідницької лабораторії венерології (Venereal Diseases Research Laboratory); RPR: rapid plasma reagin (тест швидких плазмових реагінів); СМР: спинномозкова рідина.

2020 European guideline on the management of syphilis

Лабораторні тести для підтвердження або виключення нейросифілісу³²⁻³⁵.

Повне клінічне обстеження (неврологічне, офтальмологічне та отологічне обстеження) рекомендується кожному пацієнту з позитивним СТС. Однак, у тих, хто не має симптомів, це рідко щось виявляє.³⁵⁻⁴⁰

- Офтальмоскопія повинна бути виконана перед СМП
- Комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку рекомендована, якщо виявлені неврологічні проблеми.
- Оцінка ліквору не показана при ранньому сифілісі (незалежно від того пацієнт є ВІЛ-позитивним чи негативним), якщо немає неврологічних, офтальмологічних та отологічних симптомів (1, А)

- Оцінка ліквору показана пацієнтам із:
 - клінічними даними про неврологічні, офтальмологічні та отологічні порушення незалежно від стадії захворювання³⁶(1, C)
 - третинним сифілісом (серцево-судинний, гумозний) (1, D)
- Визначення безсимптомного нейросифілісу є надзвичайно складним і суперечливим. Більшість визначень залежать від комбінації лабораторних досліджень ліквору (білок, клітини, НТТ та ТТ СМР), але не існує консенсусного визначення.
 - Хоча рівень пеніциліну в СМЖ після ін'єкції бензатину пеніцилін G (BPG) часто знаходиться нижче відомого трепонемотидний рівня⁴¹, прогресування від безсимптомного до симптоматичного нейросифілісу відбувається надзвичайно рідко (навіть у ВІЛ-позитивних пацієнтів⁸⁶. Оскільки оцінка СМР складна, СМР не рекомендується в переважній більшості безсимптомних пацієнтів (1, D).
 - Хоча вагомих доказів бракує, деякі експерти все ж рекомендують оцінку ліквору у безсимптомних хворих для виключення безсимптомного нейросифілісу в таких ситуаціях (2, D):
 - у ВІЛ-позитивних пацієнтів із пізнім сифілісом і рівнем CD4 клітин ≤ 350 / мм³ та / або сироватковий титр VDRL / RPR > 1: 3287
 - у тих, у кого є серорезистентність (< чотириразового зменшення титру антитіл НТТ через 6–12 місяців після лікування раннього сифілісу) або є персистенція титру НТТ антитіл, наприклад ≤ 4 , через 1-2 роки після лікування раннього сифілісу
 - у тих, хто отримує альтернативне лікування (наприклад, тетрацикліни, доксициклін) при пізньому сифілісі
 - Обстеження ліквору повинно включати: загальний білок, кількість мононуклеарних клітин, ТТ (ТРНА / МНА-ТР / ТРРА) та НТТ (бажано VDRL та RPR)⁴²
 - нормальний рівень білка можливий при нейросифілісі
 - кількість мононуклеарних клітин у лікворі може бути нормальною при нейросифілісі, особливо при паренхіматозному нейросифілісі (tabes dorsalis, загальний парез).^{34,35,43} І навпаки велика кількість мононуклеарних клітин спостерігатися у ряді ситуацій, включаючи ВІЛ інфекцію за відсутності сифілісу.
 - Позитивний тест VDRL в СМР спостерігається лише приблизно в 1/3 випадків нейросифілісу, але позитивний тест за відсутності значної контамінації крові може бути ознакою нейросифілісу при пізніх стадіях захворювання. Однак при ранньому сифілісі значущість позитивного тесту в СМР менш зрозуміла.³⁸
 - Позитивні ТТ СМР (ТРНА / ТРРА) не підтверджують діагноз нейросифілісу, але при негативних результатах – нейросифіліс мало ймовірний.^{32,44,45}
 - Для оцінки значущості антитрепонемних імуноглобулінів СМР можна розрахувати кілька індексів, враховуючи їх передачу через гематоенцефалічний бар'єр. Однак жоден з них не виявився суттєвим для практичного використання.³⁰

- ПЛР-дослідження для виявлення *T. pallidum* у СМР для встановлення діагнозу нейросифілісу в даний час розглядаються як такі, що мають обмежене значення, оскільки вони демонструють низьку чутливість і неоптимальна специфічність.^{32,33,46}
- У разі патологічних змін СМР (високий рівень білка / або гіперцитоз), необхідно провести повторний контроль СМР після лікування (6 тижнів - 6 місяців).

Діагностика кардіоваскулярного сифілісу

Цей діагноз ставиться за наявності типових клінічних ознак кардіоваскулярного сифілісу (див. табл. 1) у поєднанні з позитивним серологічним дослідженням на сифіліс. Пацієнти з підозрою на кардіоваскулярний сифіліс потребують огляду кардіолога.

Діагностика гуми

Діагностика сифілітичної гуми зазвичай проводиться за клінічною картиною; типові вузли/бляшки або деструктивні виразки в осіб із позитивним серологічним дослідженням на сифіліс. Гістологічне дослідження виразки може дозволяти припустити цей діагноз, ідентифікувати *T. pallidum* у вузлах можна за допомогою ПЛР.

Рекомендації

- Пацієнти, що мають можливі гумозні, неврологічні або кардіоваскулярні симптоми або ознаки потребують дослідження і подальшої оцінки відповідним спеціалістом (1 С).

Діагностика вродженого сифілісу (ВС)

- Виявлення *T. pallidum* методом мікроскопії в темному полі та (або) ПЛР ексудатів з підозрілих виразок, або виділень, наприклад з носу.⁵⁹
- Серологічні тести слід проводити із кров'ю дитини, а не пуповинною кров'ю, у разі отримання позитивного результату, слід провести ІФА трепонемних IgM, кількісний RPR/VDRL і кількісний тест TPPA дитині і матері паралельно. Серологічні тести, що виявляють IgG можуть бути позитивними через пасивну передачу материнських антитіл незалежно від того ініфікована дитина чи ні.
- Наступні показники, якщо будуть підтверджені при тестуванні другого зразку крові новонародженого, вказують на діагноз вродженої інфекції
 - Позитивний ІФА IgM,^{59,60}
 - Позитивний тест RPR/VDRL в СМР,
 - Чотириразове (або більше) збільшення титру RPR/VDRL або TPPA за материнські,
 - Чотириразове (або більше) збільшення титру RPR/VDRL або TPPA протягом трьох місяців після пологів,
 - Позитивні трепонемні тести у дитини старше 18 місяців.
- Можуть знадобитися подальші дослідження:

- Крові: загальний аналіз крові, функції печінки, електроліти,
- СМР: клітини, білок, серологічні тести,
- Рентгенографія довгих кісток,
- Офтальмологічна оцінка за показаннями.

Рекомендації

- Новонароджений з можливими ознаками ВС потребує належної оцінки й тестування, з урахуванням стандартних серологічних тестів матері та історії її лікування (1A).

Діагностика ВІЛ-позитивних осіб

- Як трепонемні, так і нетрепонемні серологічні тести діють так само, як і у ВІЛ-негативних осіб. Проте у ВІЛ-інфікованих осіб спостерігалися незвичайні серологічні реакції, зокрема хибнонегативність або затримка серореактивності.⁶¹⁻⁶³
- Пацієнти з неврологічними ознаками та симптомами (в тому числі з офтальмологічними ураженнями) мають бути обстежені на нейросифіліс із дослідженням СМР. Плеоцитоз та підвищений рівень білків часто спостерігаються у ВІЛ-позитивних пацієнтів навіть без неврологічного ураження сифілісом.
- Пацієнти з пізніми стадіями ВІЛ-інфекції/з імуносупресією (показник CD4 <350 клітин/мм³) а також з вищим титром RPR/VDRL у сироватці (>1:32) з більшою ймовірністю мають клінічні та СМР аномалії, характерні для нейросифілісу.^{52,64,65}

ВЕДЕННЯ ХВОРИХ

Загальні принципи

- Усім пацієнтам слід запропонувати скринінг на інші ІПСШ, у тому числі ВІЛ.
- Пацієнтів слід детально інформувати про сифіліс, у тому числі про довгостроковий вплив на здоров'я їх самих та їхніх партнерів/родин. Інформацію слід підкріпити точними і зрозумілими письмовими пам'ятками.
- Є дуже мало доказових даних щоб рекомендувати певний період відмови від статевого життя після лікування, проте пацієнтам слід порадити утримуватися від статевих контактів будь-якого роду до повного загоювання виразок раннього сифілісу (якщо такі є) і протягом двох тижнів після завершення лікування.
- Слід досягнути трепонемоцидного рівня антимикробних препаратів у сироватці, а у випадку нейросифілісу, і в СМР. Рівень пеніциліну >0,018 мг/л вважається трепонемоцидним,⁶⁶ але краще використовувати вищі концентрації для більш швидкого виведення трепонем. Максимальний ефект елімінації досягається на рівні 0,36 мг/л.⁶⁷

- Відповідний трепонецидний рівень антимікробних засобів слід підтримувати принаймні сім днів для охоплення кількості періодів ділення (30-33 год) трепонем на ранній стадії сифілісу із субтрепонецидним інтервалом не більше 24-30 год.⁶⁶
- На пізніх стадіях сифілісу призначається більш тривале лікування, оскільки при пізньому сифілісі трепонеми діляться повільніше. Трепонеми можуть персистувати не зважаючи на начебто успішне лікування, що означає, що деякі трепонеми можуть бути «сплячими» або ділитися дуже повільно.⁶⁸⁻⁷³
- Недостатньо клінічних даних щодо оптимальної дози і тривалості лікування і довготермінової ефективності інших антимікробних препаратів крім пеніциліну. Рекомендації базуються переважно на лабораторних міркуваннях, біологічній імовірності, експертній думці, аналізах випадків і клінічному досвіді.
- Лікуванням вибору є радше парентеральне, ніж пероральне лікування, оскільки тоді лікування здійснюється під наглядом і біодоступність гарантується.
- Було оцінено непеніцилінові антибіотики, в тому числі доксициклін, еритроміцин і азитроміцин. Еритроміцин є найменш ефективним і не проникає добре у СМР чи через плацентарний бар'єр.^{74,75} Доксициклін замінив старіші тетрацикліни; хоча 100 мг один чи два рази на день протягом 14 днів є ефективним дозуванням,⁷⁶ були повідомлення про неефективність прийому доксицикліну один раз на день.⁷⁷ Два дослідження однієї дози 2 г азитроміцину показали ефективність при ранньому сифілісі, еквівалентну бензатин пеніциліну.^{78,79} Проте є занепокоєння щодо неефективності лікування азитроміцином, яка начебто пов'язана з макролідною резистентністю деяких штамів *T. pallidum*⁸⁰⁻⁸³. Внаслідок цього терапію макролідними засобами слід використовувати лише як останню надію, і в умовах забезпечення постійного нагляду.
- У невеликих дослідженнях показали ефективність деякі схеми з цефтріаксоном.⁸⁴⁻⁹¹
- Важливим фактором є імунна реакція організму, оскільки 60% нелікованих осіб впродовж життя не розвивають пізніх ускладнень.²²
- Хоча і бензатин пеніцилін G, і стандартні схеми прокаїн пеніциліну G не досягають трепонецидного рівня в СМР,⁹²⁻⁹⁷ а ураження СМР є поширеним при ранньому сифілісі, аномалії СМР зустрічаються рідко після рекомендованого лікування раннього сифілісу. Поширеність пізнього сифілісу, в тому числі нейросифілісу, залишається низькою, що означає ефективність лікування і дозволяє припустити, що імунна реакція організму під час раннього сифілісу грає важливу роль. Одна доза у 2,4 МО бензатин пеніциліну при безсимптомному нейросифілісі показала 21% рецидиву в СМР, що вдвічі більше, ніж для інших препаратів пеніциліну.⁹⁸
- Кардіоваскулярне та неврологічне ураження може прогресувати незважаючи на адекватне лікування сифілісу. З усіма антитрепонецидними антибіотиками при неврологічному і серцево-судинному сифілісі слід

призначати стероїди.

- Для нейросифілісу 2,4 г (2,4 МО) прокаїн пеніциліну в/м 1 р. д. протягом 10-14 днів (плюс пробенецид 500 мг перорально 4 р. д. такою ж тривалістю) є пріоритетним амбулаторним дозуванням у рекомендаціях CDC 2010,³ оскільки було показано, що ця схема забезпечує трепонемоцидні рівні у СМР,⁹⁹ хоча цей результат може бути суперечливим.¹⁰⁰ Ймовірно, що менші дози прокаїн пеніциліну є такі ж ефективні.¹⁰¹ Жодна зі схем лікування сифілісу не показала себе більш ефективною у профілактиці сифілісу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, ніж схеми лікування сифілісу, рекомендовані для ВІЛ-негативних пацієнтів (хоча були продемонстровані неефективності лікування¹⁰²).
- Як бензатин і прокаїн пеніцилін, так і пробенецид не ліцензовані у Великій Британії. На практиці це означає наступне:
 - при призначенні лікування слід розуміти, що засіб є неліцензованим, упевнитися у повній поінформованості про призначення та дію засобу, і в його якості та походженні;
 - використання неліцензованого лікарського засобу виправдовується клінічним станом пацієнта;
 - юридична відповідальність за призначення покладається на лікаря, що підписує призначення;
 - пацієнту необхідно пояснити про неліцензований статус препарату і дотриматися вимог політики інформованої згоди пацієнта;
 - у медичній картці пацієнта робиться запис про неліцензований засіб і показання для застосування;
- Випадки неочікуваних небажаних реакцій у пацієнта реєструються і повідомляються у Комітет із безпеки лікарських засобів шляхом схеми «жовтої картки», а також через звіт про критичний інцидент — у Траст.

Рекомендації

- Усім пацієнтам із сифілісом слід пройти скринінг на інші ІПСШ, в тому числі ВІЛ (1 A).
- Пацієнти мають отримати чітке пояснення свого діагнозу «сифіліс» (1D).
- Пацієнтам із раннім сифілісом слід поради утриматися від статевих контактів до загоєння будь-яких виразок (якщо такі є), або протягом лікування і двох тижнів після його завершення (1C).
- Парентеральне лікування відповідним препаратом пеніциліну є лікуванням вибору (1B).
- Макролідні антибіотики мають використовуватися лише якщо це єдиний наявний варіант, і коли можна забезпечити подальше спостереження (1B).

Ведення під час вагітності: Загальні принципи

- Усі вагітні мають пройти серологічний скринінг на сифіліс під час першого

антенатального огляду. Тести слід повторювати на пізніших етапах вагітності, якщо жінка мала ризик інфікування після першого негативного скринінгу.

- Небажані результати вагітності при сифілісі:
 - Хоча зараження плода зазвичай трапляються на пізніх етапах вагітності, воно було продемонстровано навіть на 8-9 тижні гестації.¹⁰³ Це може призводити до полігідрамніозу, викидню, передчасних пологів, мертвонародження і водянки (набряк у двох чи більше порожнинах плода, наприклад, асцит, випіт у плевру чи перикард, набряк шкіри). Також може асоціюватися з набряком плаценти.
- Ведення материнської трепонемної серопозитивності.
 - Вкрай важливо, щоб жінки з позитивними скринінговими тестами якнайшвидше скеровувалися до лікаря-дерматовенеролога. Для цього потрібна чітка і своєчасна комунікація між скринінговою лабораторією, лікарями акушерами-гінекологами, дерматовенерологами та педіатрами.
 - Ведення випадків, у яких до поточної вагітності сифіліс був вилікуваний: слід перевірити титри RPR/VDRL під час першого антенатального огляду, у разі ризику реінфекції, повторити на пізніших стадіях вагітності. Якщо тест RPR/VDRL виключає реінфекцію, то жінка не потребує подальшого лікування.
- Направлення для проведення пренатальної діагностики стану плода:
 - Якщо сифіліс був лікований під час даної вагітності, особливо у випадку ранньої інфекції, то перед лікуванням рекомендовано направлення вагітної для проведення ультразвукової діагностики по досягненні 26 тижня гестації. Сифілісну інфекцію плода можна припустити на основі ультразвукового виявлення неімунної водянки або гепатоспленомегалії. Обстеження плода допоможе спланувати післяпологову допомогу і лікування новонародженого.
- Повторне лікування жінок із сифілісом у анамнезі, лікованим до зачаття. На це потрібно зважати у таких випадках:
 - Існує невпевненість щодо адекватності лікування в анамнезі,
 - Серологічне виліковування (чотириразове падіння титру RPR/VDRL, напр. з 16 до 4) не настало. Якщо низькі титри RPR/VDRL є вихідними показниками, таке падіння може не відбуватися, і титри можуть залишитися серорезистентними.
- Діагноз вагітної
 - Вкрай важливо, щоб дерматовенерологи провели чітку діагностику вагітної і повідомили результати до мультидисциплінарної команди. У додатку долучається типовий план пологів за наявності сифілісу у вагітної. Результатом може бути:
 - *Лікування вагітної не показане*
 - Біологічно хибнопозитивний тест,

- Попереднє адекватне лікування сифілісу до цієї вагітності.
 - Лікування вагітної показане
 - Активний сифіліс будь-якої стадії,
 - Нез'ясована історія сифілісу, лікованого до цієї вагітності.
 - Лікування матері
 - Одна доза бензатин бензилпеніциліну G 2,4 МО є ефективною у більшості випадків.^{14,105,106} Хоча неефективність лікування описана у клінічних випадках і з невеликими групами хворих, переважно вони серед людей з підвищеним ризиком передачі (вищі титри НТГ, материнський первинний і вторинний сифіліс, і коли лікування завершено в третьому триместрі).^{13,107}
- Фізіологічні зміни під час вагітності впливають на зміну фармакокінетики лікарських засобів і можуть спричинити зменшення концентрації пеніциліну в плазмі.¹⁰⁸ З цієї причини, якщо лікування починається в третьому триместрі, друга доза бензатин бензилпеніциліну рекомендована через тиждень після першої, із ретельним обстеженням новонародженого одразу після пологів.
- До непеніцилінових альтернатив відносяться цефтріаксон, для якого є обмежені дані¹⁰⁹ та еритроміцин або азитроміцин. Немає досліджень, що оцінюють азитроміцин у вагітних, також повідомлялося про неуспішність лікування еритроміцином^{110,111} і азитроміцином¹¹², із невизначеним проникненням цих антибіотиків через плаценту^{74,75}. Із цих причин, лікування дитини після пологів пеніциліном рекомендується після материнського лікування макролідами.
- Слід розглядати десенсибілізацію до пеніциліну з негайним подальшим лікуванням пеніциліном у тих, хто повідомляє про алергію.¹¹³
- Ведення вагітної, хворої на сифіліс має бути в тісній співпраці з лікарями акушерами-гінекологами та педіатрами.
- Під час вагітності рівень реакції Яриша-Герксгеймера є таким же, як і у невагітних, близько 40%, за даними з невеликої групи хворих.^{114,115} Крім того, вагітні можуть відчувати перейми (близько 40-65%), що проходять протягом 24 год. Перейми, схоже, відбуваються вторинно після розвитку гарячки. Повідомляється також про сповільнення частоти серцебиття плода у близько 40% супутньо з материнською гарячкою, що проходить протягом 24 годин після лікування матері пеніциліном. У одній групі жоден плід не потребував розродження через аномалії серцебиття плода.¹¹⁵ Таким чином може бути теоретично підвищений ризик спонтанних і ятрогенних передчасних пологів і смерті плода, асоційованих із реакцією Яриша-Герксгеймера, хоча такі ускладнення також асоційовані з сифілісною інфекцією матері та плода. Ведення реакції Яриша-Герксгеймера під час вагітності має бути підтримуючим, як у невагітних жінок, із жарознижуючими засобами. Немає доказових даних, що пероральне введення високих доз преднізолону скоротить появу маткових переймів або аномалій серцебиття плода.

- Подальше спостереження матері після лікування
 - На чотириразове падіння титрів НТТ може піти декілька місяців, у багатьох вагітних пологова діяльність настає до спливу цього періоду. Більше того, жінки з пізнім сифілісом можуть мати серорезистентні титри RPR/VDRL. Таким чином, можливо, серологічне виліковування ще не буде явним до народження дитини.

Рекомендації

- Усі вагітні мають пройти серологічний скринінг на сифіліс під час першого антенатального огляду, і якщо визначено ризик сифілісу, зробити повторний скринінг пізніше під час вагітності (1A).
- Коли жінка була вилікувана від сифілісу перед вагітністю, і немає ризику реінфекції, тестувати новонародженого не потрібно (1B).
- Повторне лікування під час вагітності показане, коли є невпевненість щодо лікування, або сумніви щодо серологічного виліковування (1B).
- Коли лікування раннього сифілісу починається у третьому триместрі, рекомендовано другу дозу бензатин бензилпеніциліну через тиждень після першої (1B).
- Для осіб з алергією на пеніцилін слід розглянути десенсибілізацію. За необхідності використання макролідів для лікування матері під час вагітності, новонароджений потребуватиме обстеження і лікування після пологів (1C).
- Ведення має бути в тісній співпраці з акушерами-гінекологами і педіатрами. Рутинне використання стероїдів для профілактики реакції Яриша-Герксгеймера не рекомендується (1C).
- Материнський діагноз і лікування має бути чітко пояснений відповідному лікарю акушеру-гінекологу, лікарю загальної практики і педіатричній бригаді, з інформованої згоди надається типовий план пологів (1C).

Ведення сифіліс-експонованих новонароджених

- У Великобританії ВС не є поширеним. Внаслідок цього, більшість педіатрів мають дуже мало або не мають жодного досвіду ведення цього стану. Діагностика вродженого сифілісу може бути складною: більшість інфікованих новонароджених видаються нормальними при народженні, а пасивна передача материнського IgG через плаценту може спричинити серологічну реактивність новонародженого навіть за відсутності ВС. Зважаючи на ці складнощі, важливо щоб лікарі педіатри та дерматовенерологи тісно співпрацювали у веденні новонароджених.
- До клінічних ознак ВС відносяться:
 - Жовтуха, анемія, генералізована лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, неімунна водянка, лихоманка, обмеженість рухів кінцівок (псевдопараліч Парро), мала вага при народженні.
 - Шкірні висипання (зазвичай макуло-папулярні, проте можлива майже

- будь-яка форма висипання); долоні та підошви можуть бути червоні, з мармуровістю і набряками. Можуть бути наявні везикули або пухирі.
- Широкі конділоми (плоскі, бородавкоподібні бляшки у вологих місцях, наприклад, у промежині).
 - Остеохондрит, періостит (лікть, коліна, зап'ястки).
 - Виразки на слизовій носі, риніт (після першого тижня життя зазвичай сопіння).
- Щоб діагностика ВС була більш специфічною, Кауфман та ін.¹¹⁶ перелічують комбінацію клінічних ознак і лабораторних тестів, описаних у таблицях 4 і 5. ПЛР-тестування на *T. pallidum* стало доступне через багато років після виходу статті Кауфмана, і додається як абсолютний діагностичний критерій. Слід зауважити, що в критеріях Кауфмана були відсутні мертвнонароджені, що призвело до зменшення чутливості діагнозу ВС за рахунок специфічності.
 - Типовий план пологів у вагітних з сифілісом було розроблено як додаток до даних рекомендацій і на підтримку відповідного ведення дітей, народжених від серопозитивних матерів (додається).

Таблиця 4. Критерії, що мають застосовуватися для діагностики вродженого сифілісу (у таблиці 5).

Абсолютний	Істотний	Неістотний	Серологія
<i>T. pallidum</i> ідентифікована темнопольною мікроскопією, ПЛР або у гістології	Широка конділома	Тріщини губ	А. Позитивний тест RPR/VDRL або РПГА
	Остеохондрит	Шкірні висипання	В. Позитивний IgM
	Періостеїт	Ураження слизових оболонок	С. Негативний тест RPR/VDRL або РПГА
	Геморагічний риніт	Гепатомегалія Спленомегалія Генералізована лімфаденопатія Неврологічні ознаки Гемолітична анемія Плеоцитоз СМР або підвищений білок	Д. Позитивний RPR/VDRL не стає негативним протягом чотирьох місяців Е. Зростання RPR/VDRL протягом трьох місяців

Таблиця 5. Надійність діагностики вродженого сифілісу шляхом оцінки новонародженого з використанням клінічних критеріїв у таблиці 4.

Впевнено	Ймовірно	Можливо	Малоймовірно
Один або кілька абсолютних	Серологія Е або D (табл 3)	Серологія А або В (табл 3) та	Серологія С (табл 3)

Впевнено	Ймовірно	Можливо	Малоймовірно
критеріїв	Один істотний критерій плюс серологія А або В Декілька неістотних критеріїв плюс серологія А або В Один істотний і один неістотний критерій	Немає клінічних критеріїв	Серологія А або В плюс відоме адекватне лікування матері

Коментар робочої групи:

Визначення випадків вродженого сифілісу в межах глобального епідагляду [47]

Цільові орієнтири профілактики передачі від матері дитині (ППМД) сифілісу використовують визначення випадків вродженого сифілісу в межах епідагляду, а не клінічне визначення випадків. Визначення випадку на основі епідагляду не завжди співпадає з клінічним визначенням і у ситуації з ВС лікарі не повинні керуватися ним для встановлення клінічного діагнозу чи призначення лікування.

Визначення випадків ВС в межах глобального епідагляду формулюється наступним чином:

1) живонародження або загибель плода після 20 тижнів вагітності або при масі тіла > 500 г (включаючи мертвонародження) у жінки з серопозитивним сифілісом та за відсутності адекватного лікування у неї сифілісу (адекватне лікування матері визначається як введення мінімум однієї ін'єкції 2,4 мільйона одиниць бензатину бензилпеніциліну внутрішньом'язово щонайменше за 30 днів до пологів)

АБО

2) живонародження, мертвонародження або дитина віком < 2 років, народжена жінкою з серопозитивним сифілісом чи невідомим серостатусом, а також лабораторне та/або рентгенографічне та/або клінічне підтвердження наявності інфекції сифілісу (безвідносно часу або адекватності лікування матері).

Дитина, яка народжується жінкою із задокументованим повноцінним лікуванням сифілісу до поточної вагітності, у якої не спостерігається фізичних чи лабораторних ознак повторного інфікування (напр., зростання нетрепонемних тестів у матері), не розглядається як випадок вродженого сифілісу.

В Україні унормовані критерії життєздатності з 22 тижня вагітності у відповідності до наказу МОЗ України 29.03.2006 N 179 «Про затвердження Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, Порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених». Тому критерій може застосовуватись у наступній редакції: живонародження або загибель плода після 22 тижня вагітності або при масі тіла > 500 г (включаючи мертвонародження) у жінки з серопозитивним сифілісом та за відсутності адекватного лікування у неї

сифілісу (адекватне лікування матері визначається як введення мінімум однієї ін'єкції 2,4 мільйона одиниць бензатину бензилпеніциліну внутрішньом'язово щонайменше за 30 діб до пологів).

Серологічне обстеження новонароджених на сифіліс слід проводити:

- Усі діти, народжені від трепонемно-серопозитивних матерів потребують клінічного обстеження та серологічного дослідження на сифіліс, із такими винятками:
 - материнська біологічно хибнопозитивна серологія;
 - материнський сифіліс виліковано до даної вагітності;
 - пасивна передача материнських нетрепонемних антитіл має зменшуватися до трьох і бути негативною у шість місяців, а трепонемних антитіл до 18 місяців.³
- Дітям, народженим від матерів, діагностованих та (або) лікованих від сифілісу під час поточної вагітності необхідно зробити тести RPR/VDRL та IgM під час народження та в три місяці, а потім щотримісяця до негативного результату. Якщо ці титри залишаються стабільними або зростають, то дитину слід обстежити та лікувати від ВС у наступних випадках:³
 - новонароджені з підозрою на вроджений сифіліс.
 - новонароджені, народжені від матерів, лікованих менше ніж за чотири тижні до пологів.
 - новонароджені від матерів, лікованих непеніциліновими схемами.
 - новонароджені, народжені від нелікованих матерів.
 - новонароджені, народжені від матерів, що були неадекватно ліковані, або не мали документації про лікування.

Лікування ВС слід призначати за описаними нижче схемами. Подальше обстеження показане відповідно вищенаведеної деталізації.

- Новонароджених, яких народили матері, що проліковані пеніцилінвмісними схемами більше ніж за 4 тижні до пологів без явної реінфекції або рецидиву, рекомендовано вищенаведений моніторинг.
- Необстежені старші брати й сестри цього новонародженого мають пройти обстеження на вроджений сифіліс.
- ВС, діагностований у старшої дитини або в дорослому віці, слід вести як випадок пізнього сифілісу, проте слід провести обстеження батьків, усіх братів і сестер та статевих партнерів на сифіліс.

Рекомендації

- Діти народжені від матерів, лікованих від сифілісу під час поточної вагітності, потребують критичної оцінки та скринінгового серологічного дослідження на сифіліс (1A).
- Серологічне дослідження на сифіліс має включати НТТ з визначенням титрів та IgM при народженні і в три місяці, потім щотримісяця до негативності. Пасивно перенесені материнські трепонемні антитіла дадуть позитивний результат і будуть невирішальними в таких

обставинах (1B).

- Нетестовані брати й сестри мають пройти скринінг на сифіліс під час діагностики матері або ВС (1A).

Ведення ВІЛ-позитивних осіб

- Більшість експертів і настанов рекомендують такі самі схеми лікування/протоколи, що й для ВІЛ-неінфікованих осіб.^{3,43,101}
- ВІЛ-інфіковані особи можуть мати вищий ризик неефективності лікування у порівнянні з ВІЛ-негативними особами. Водночас, цей ризик вважається дуже малим. Пролонговане лікування або додаткова антибіотикотерапія не була асоційована зі значно кращими результатами.¹⁰¹
- Рекомендується продовжувати подальші серологічні обстеження з особливою увагою, особливо якщо використовувалися непеніцилінові схеми.
- Пацієнти на ефективній АРТ можуть показувати кращі клінічні результати і зменшення рівнів серорезистентності.¹¹⁷⁻¹¹⁹
- Подальше збільшення титрів НТТ найчастіше пов'язане з реінфекцією, а не з неефективністю лікування.
- Ефективність непеніцилінових схем у ВІЛ-позитивних пацієнтів не була добре досліджена. Пацієнтам з алергією на пеніцилін, у яких прихильність до лікування або повторних обстежень не можна забезпечити, варто призначити десенсибілізацію і лікування пеніциліном. Непеніцилінові схеми мають використовуватися лише у поєднанні з постійними повторними серологічними і клінічними обстеженнями.
- Деякі клінічні дослідження дають підставу стверджувати можливу ефективність цефтріаксону.^{90,120,121} Проте оптимальна доза і тривалість цефтріаксонової терапії не була визначена.

Рекомендації

- Тестування і лікування сифілісу є однакове для ВІЛ-позитивних і ВІЛ-негативних осіб (1B).

UK national guidelines on the management of syphilis 2015

Рекомендовані схеми лікування (підсумовані в таблиці 6)

Епідеміологічне лікування/потенційно інкубуючого сифілісу

1. Одна доза бензатин бензилпеніциліну G 2,4 МО в/м: (1 C).
2. Доксциклін 100 мг перорально 2 р.д. x 14 днів (1 C).
3. Азитроміцин 2г перорально одноразово: (2 C) (Див. розділ «Застереження щодо макролідної терапії сифілісу»).

Ранній сифіліс (первинний, вторинний і ранній латентний)

1. Одна доза бензатин бензилпеніциліну G 2,4 МО в/м^{78,101}: (1 B).

Альтернативні схеми

1. Прокаїн пеніцилін G 600 000 одиниць в/м x 10 днів.^{66,122-124} 1С.
2. Доксидиклін 100 мг перорально 2 р.д. x 14 днів: 1С.
3. Цефтріаксон 500 мг в/м щоденно x 10 днів (якщо немає анафілактичної реакції на пеніцилін): 1С.
4. Амоксицилін 500 мг перорально 4 р. д. плюс Пробенецид 500 мг 4 р.д. x 14 днів^{125,26}: 1С.
5. Азитроміцин 2г перорально одноразово^{78,79} або Азитроміцин 500 мг щоденно x 10 днів: 2 В. (Див. розділ «Застереження щодо макролідної терапії сифілісу»).
6. Еритроміцин 500 мг перорально 4 р. д. x 14 днів¹²⁷: 2 В. (Див. розділ «Застереження щодо макролідної терапії сифілісу»).

Пізній латентний, кардіоваскулярний і гумозний сифіліс

1. Бензатин бензилпеніцилін 2,4 МО в/м щотижнево три тижні (три дози): 1С.

Альтернативні схеми

1. Доксидиклін 100 мг перорально 2 р.д. протягом 28 днів¹²⁸: 2D.
2. Амоксицилін 2 г перорально 3 р.д. плюс пробенецид 500 мг 4 р. д. протягом 28 днів¹²⁹: 2С.
 - З усіма антитрепонемними антибіотиками при серцево-судинному сифілісі слід призначати стероїди; 40-60 мг преднізолону один раз на день протягом трьох днів, починаючи за 24 години до антибіотиків.

Нейросифіліс, включаючи неврологічне/офтальмологічне ураження при ранньому сифілісі.

3. Прокаїн пеніцилін 1,8 МО — 2,5 МО в/м 1 р.д. плюс пробенецид 500 мг перорально 4 р. д. протягом 14 днів^{3,99}: 1С.
4. Бензилпеніциліна натрієва сіль 10,8 — 14,4 г щоденно, призначається в/в 1,8—2,4 г кожні 4 години протягом 14 днів: 1С.

Альтернативні схеми

1. Доксидиклін 200 мг перорально 2 р.д. протягом 28 днів¹²⁸: 2D.
2. Амоксицилін 2 г перорально 3 р.д. плюс пробенецид 500 мг перорально 4 р. д. протягом 28 днів¹²⁹: 2D.
3. Цефтріаксон 2г в/м або в/в протягом 10-14 днів^{3,84-86,90,130,131}: 2D.
 - З усіма антитрепонемними антибіотиками при нейросифілісі слід призначати стероїди; 40-60 мг преднізолону один раз на день протягом трьох днів, починаючи за 24 години до антибіотиків.

Ранній сифіліс при вагітності

- Перший і другий триместри (до 27⁺⁶ тижнів):
 - Бензатин бензилпеніцилін G 2,4 МО в/м. Одна доза: 1В.
- Третій триместр (з 28 тижня до завершення вагітності):
 - Бензатин бензилпеніцилін G 2,4 МО в/м, у дні 1 та 8: 1В.

Альтернативні лікування (усі три триместри)

1. Прокаїн пеніцилін G 600 000 одиниць в/м. Щоденно протягом 10 днів: 1С.
2. Амоксицилін 500 мг перорально 4 р.д. плюс пробенецид 500 мг перорально 4 р. д. протягом 14 днів: 2С.
3. Цефтріаксон 500 мг в/м щоденно протягом 10 днів: 2С.
4. Еритроміцин 500 мг перорально 4 р.д. протягом 14 днів: 2С (Див. розділ «Застереження щодо макролідної терапії сифілісу»).
5. Азитроміцин 500 мг перорально щоденно протягом 10 днів: 2С (Див. розділ «Застереження щодо макролідної терапії сифілісу»).

Пізній сифіліс при вагітності

- Пізній латентний, кардіоваскулярний і гумозний сифіліс
1. Бензатин бензилпеніцилін G 2,4 МО в/м, щотижнево у дні 1, 8 та 15 (три дози): 1С.
- З усіма антитрепонемними антибіотиками при серцево-судинному сифілісі слід призначати стероїди; 40-60 мг преднізолону один раз на день протягом трьох днів, починаючи за 24 години до антибіотиків.

Альтернативне лікування

1. Прокаїн пеніцилін G 600 000 одиниць в/м 1 р.д. протягом 14 днів: 1С.
2. Амоксицилін 500 мг перорально 4 р.д. плюс пробенецид 500 мг 4 р. д. протягом 28 днів: 2С.

Нейросифіліс при вагітності

1. Прокаїн пеніцилін G 1,8-2,4 МО в/м 1 р. д. плюс пробенецид 500 мг перорально 4 р.д. протягом 14 днів³: 1С 2010.
2. Бензилпеніциліна натрієва сіль 10,8 — 14,4 г щоденно, призначається в/в 1,8—2,4 г кожні 4 години протягом 14 днів: 1С.

Альтернативні схеми

1. Амоксицилін 500 мг перорально 4 р.д. плюс пробенецид 500 мг перорально 4 р. д. протягом 28 днів: 2D.
2. Цефтріаксон 2 г в/м (розводиться лідокаїном) або в/в (розводиться водою для ін'єкцій, а НЕ лідокаїном) протягом 10-14 днів (якщо немає анафілаксії на пеніцилін): 2D.
3. З усіма антитрепонемними антибіотиками при нейросифілісі слід призначати стероїди; 40-60 мг преднізолону один раз на день протягом трьох днів, починаючи за 24 години до антибіотиків.

Сифіліс у ВІЛ-позитивних осіб

- Лікування відповідне до стадії інфекції; ВІЛ-позитивним особам слід призначати такі ж самі схеми лікування, що й ВІЛ-негативним: 1В.

Вроджений сифіліс

- Бензилпеніциліна натрієва сіль 60-90 мг/кг/добу щоденно в/в (у розділених дозах по 30 мг/кг кожні 12 годин перші 7 днів життя, і потім кожні 8 годин протягом 10 днів: 1С.

Альтернативна схема

- Прокаїн пеніцилін 50 000 од/кг щоденно в/м x10 днів

У дітей рекомендовано в/в терапію (перший з наведених тут варіантів) через біль, асоційований з в/м ін'єкціями: 1С.

Таблиця 6. Рекомендовані схеми лікування

Клінічна стадія	Рекомендовані схеми	Альтернативна схема	Клінічні примітки
Інкубаційний сифіліс/епідеміологічне лікування	1. Бензатин бензилпеніцилін 2,4 МО в/м однодозово 2. Доксициклін 100 мг перорально 3. 2 р.д. x 14 днів: 4. Азитроміцин 2 г перорально, одноразово		Резистентність обмежує використання макролідних антибіотиків, і їх слід використовувати як засіб резерву, лише якщо можна забезпечити подальше спостереження.
Ранній (первинний/вторинний/ранній латентний) сифіліс	Бензатин бензилпеніцилін 2,4 МО в/м одноразово	1. Прокаїн пеніцилін G 600 000 одиниць в/м щоденно x 10 днів. 2. Доксициклін 100 мг перорально 2 р.д. x 14 днів: 3. Цефтріаксон 500 мг в/м щоденно x 10 днів 4. Амоксицилін 500 мг перорально 4 р. д. плюс Пробенцид 500 мг x 14 днів 5. Азитроміцин 2 г перорально, одноразово або Азитроміцин 500 мг щоденно x 10 днів	Резистентність обмежує використання макролідних антибіотиків, і їх слід використовувати як засіб резерву, лише якщо можна забезпечити подальше спостереження.

Клінічна стадія	Рекомендовані схеми	Альтернативна схема	Клінічні примітки
		6. Еритромицин 500 мг перорально 4 р. д. х 14 днів	
Пізній латентний, кардіоваскулярний і гумозний сифіліс	1. Бензатин бензилпеніцилін 2,4 МО в/м щотижнево три тижні (три дози):	1. Прокаїн пеніцилін G 600 000 одиниць в/м 1 р.д. протягом 14 днів 2. Доксидиклін 100 мг перорально 2 р.д. протягом 28 днів 3. Амоксицилін 2 г перорально 3 р.д. плюс пробенецид 500 мг 4 р. д. протягом 28 днів	З усіма антитрепонемними антибіотиками при серцево-судинному і неврологічному сифілісі слід призначати стероїди; 40-60 мг преднізолону один раз на день протягом трьох днів, починаючи за 24 години до антибіотиків.
Нейросифіліс	1. Прокаїн пеніцилін 1,8 МО — 2,4 МО в/м 1 р.д. плюс пробенецид 500 мг перорально 4 р.д. протягом 14 днів 2. Бензилпеніциліна натрієва сіль 10,8 — 14,4 г щоденно, призначається в/в 1,8—2,4 г кожні 4 години протягом 14 днів: 1С.	1. Доксидиклін 200 мг перорально 2 р.д. протягом 28 днів 2. Амоксицилін 2 г перорально 3 р.д. плюс пробенецид 500 мг перорально 4 р. д. протягом 28 днів 3. Цефтріаксон 2г в/м або в/в 1 р.д. протягом 10-14 днів	
Лікування раннього сифілісу при вагітності	1. Бензатин бензилпеніцилін 2,4 МО в/м одноразово у перший і другий триместр. Коли лікування раннього сифілісу починається у третьому триместрі, рекомендовано другу дозу бензатин пеніциліну 2,4 МО в/м після першого	1. Прокаїн пеніцилін G 600.000 одиниць в/м х 10 днів. 2. Амоксицилін 500 мг перорально 4 р. д. плюс пробенецид 500 мг перорально 4 р. д. х 14 днів 3. Цефтріаксон 500 мг в/м щоденно х	Ведення має бути в тісній співпраці з колегами з акушерських і педіатричних відділень.

Клінічна стадія	Рекомендовані схеми	Альтернативна схема	Клінічні примітки
	тижня (8-й день).	10 днів 4.Еритроміцин 500 мг перорально 4 р.д. x14 днів АБО Азитроміцин 500 мг перорально щоденно x 10 днів <i>плюс</i> оцінка і лікування новонароджених пеніциліном при народженні	
Лікування пізнього сифілісу при вагітності	Ведення як і для невагітних пацієнтів (доксидиклін протипоказаний)		
Лікування сифілісу у ВІЛ-позитивних осіб	Лікування відповідне до стадії інфекції		
Вроджений сифіліс	1. Бензилпеніциліна натрієва сіль натрію — 60-90 мг/кг щоденно в/в (у розділених дозах по 30 мг/кг кожні 12 годин перші 7 днів життя, і потім кожні 8 годин протягом 10 днів:1С	2. Прокаїн пеніцилін 50 000 од/кг щоденно в/м x10 днів	У дітей рекомендовано в/в терапію (перший з наведених тут варіантів) через біль, асоційований з в/м ін'єкціями

Коментар робочої групи:

Слід зазначити, що численні дослідження довели неефективність застосування азитроміцину при лікуванні сифілісу, і з оновленого Європейського керівництва з лікування сифілісу 2020 року (*European guideline on the management of syphilis 2020*) виключено азитроміцин як альтернативне лікування на будь-якій стадії сифілісу. Також в Європейському керівництві з лікування сифілісу 2020 року запропановані більші дози бензилпеніциліна натрієвої солі для лікування вродженого сифілісу, які, на думку членів робочої групи є більш сучасними.

European guideline on the management of syphilis 2020

Рекомендовані схеми лікування^{2,4,66,89,116}

Ранній сифіліс (первинний, вторинний та ранній прихований, тобто набутий <1 року тому)

Варіант терапії першої лінії

1. Бензатин бензилпеніцилін G (BPG) 2,4 млн. ОД внутрішньом'язово, вводиться у вигляді однієї ін'єкції 2,4 мільйона одиниць або двох окремих ін'єкцій по 1,2 млн. ОД у кожен сідницю, 1-го дня (1, В)

Заміна частини (0,5-1 мл) розчинника 1% -ним розчином лідокаїну без адреналіну може зменшити дискомфорт, пов'язаний з ін'єкцією,¹¹⁷ хоча це неможливо у випадку попередньо встановлених шприців BPG.

Пацієнтів слід тримати протягом 30 хвилин для клінічного огляду після ін'єкції.

Незважаючи на те, що в Європі існує більше десяти різних фармацевтичних компаній, що виробляють BPG, дефіцит та перебої у постачанні є загальним явищем.¹¹⁸

Варіант терапії другої лінії

Прокаїн бензилпеніцилін 600 000 ОД щодня протягом 10-14 днів, тобто якщо BPG недоступний (1, С)

Порушення згортання крові

Цефтриаксон 1г внутрішньовенно в одній добовій дозі протягом 10 днів (1, С)

Доксициклін 200 мг на день (або 100 мг двічі на день, або у вигляді одноразової дози 200 мг) перорально протягом 14 днів (1, С)

Алергія на пеніцилін або неможливість парентерального лікування

Доксициклін 200 мг на день (або 100 мг двічі на день, або у вигляді одноразової дози 200 мг) перорально протягом 14 днів (1, С)

Десенсибілізація є одним із варіантів, але це неможливо у багатьох обставинах та вимагає значних зусиль.

Пізній латентний (тобто набутий ≥ 1 року або невідомої тривалості), серцево-судинний та гумозний сифіліс

Терапія першої лінії

BPG 2,4 млн. ОД в/м, вводиться у вигляді однієї ін'єкції 2,4 млн. ОД або двох окремих ін'єкцій по 1,2 млн. ОД в кожен сідницю, 1, 8 та 15 день (1, С)

Заміна частини (0,5-1 мл) розчинника 1% -ним розчином лідокаїну без адреналіну може зменшити дискомфорт, пов'язаний з ін'єкцією,¹¹⁷ хоча це неможливо у випадку попередньо встановлених шприців BPG.

Пацієнтів слід тримати протягом 30 хвилин для клінічного огляду після ін'єкції

Терапія другої лінії

Прокаїн бензилпеніцилін 600 000 ОД щодня протягом 17-21 днів, якщо ВРГ недоступний (1, С)

Алергія на пеніцилін або парентеральне лікування неможливо

Деякі фахівці рекомендують десенсибілізацію пеніциліну, оскільки доказова база щодо ефективності непеніцилінових схем є слабкою.

Доксициклін 200 мг на день (або 100 мг двічі на день, або у вигляді одноразової дози 200 мг) перорально протягом 21-28 днів (2, D)

Нейросифіліс, офтальмологічні та аурикулярні ураження при сифілісі

Повинні бути обрані схеми лікування, у яких досягається трепонемоцидна концентрація антибіотику в лікворі: в/в терапія є найкращим методом лікування.

Інші схеми лікування зі слабшими доказами також можуть досягти трепонемоцидидного рівня у лікворі, тобто комбінація прокаїн бензилпеніцилін / пробенецид (в/м) та цефтріаксон (в/в або в/м). Наявність пробенециду може бути проблемою.

Ранній очний сифіліс, такий як короткочасний сифілітичний увеїт, може бути успішно вилікуваний ВРГ, але не рекомендується.

Терапія першої лінії

- Бензилпеніциліна натрієва сіль 18-24 млн. ОД в/в щодня, 3-4 млн. ОД кожні 4 години протягом 10-14 днів (1, С)

Терапія другої лінії

Якщо госпіталізація та введення бензилпеніциліну неможлива

- Цефтріаксон 1-2 г в/в в одній добовій дозі протягом 10-14 днів (1, С)
- Прокаїн бензилпеніцилін 1,2-2,4 млн. ОД щоденно в/м та пробенецид 500 мг чотири рази на день, протягом 10-14 днів (1, С)

Алергія на пеніцилін

Десенсибілізація з подальшим режимом першої лінії (1, С)

Особливі застереження

Вагітність

У вагітних із нелікованим раннім сифілісом біля 70-100% новонароджені можуть бути інфікованими, мертвонароджені у таких випадках діти – приблизно у третині випадків.¹¹⁹⁻¹²¹

Жінки з постійно негативними результатами НТТ дуже мало ймовірно передаватимуть сифіліс під час вагітності.¹²² У разі позитивного ТТ разом із негативним НТТ повторіть НТТ через один місяць для виключення дуже раннього сифілісу. Більшість випадків передачі інфекції плоду відбувається на пізніх термінах вагітності (після 28 тижнів), і лікування до цього періоду зазвичай запобігає вродженим вадам.¹¹⁹

Варіант першої лінії для лікування раннього сифілісу (тобто набутого <1 року тому)

- ВРГ 2,4 млн. ОД в/м разова доза (або 1,2 млн. ОД в кожен сідницю) (1, В)

Примітка: деякі фахівці рекомендують 2 дози ВРГ 2,4 млн. ОД (1 і 8 день), але докази, що підтверджують цю рекомендацію, обмежені.¹²³

Пацієнтів слід спостерігати щодо побічних реакцій на пеніцилін протягом 30 хвилин після ін'єкції.

Варіант терапії другої лінії

Прокаїн бензилпеніцилін 600000 ОД щодня протягом 10-14 днів, якщо ВРГ недоступний (1, С)

Алергія на пеніцилін

Десенсибілізація з подальшим режимом першої лінії (1, С)

Вроджений сифіліс

Терапія першої лінії

- Бензилпеніциліна натрієва сіль 150 000 мг/кг/добу внутрішньовенно (вводиться в шість доз кожні 4 год) протягом 10-14 днів (1, D)

Терапія другого ряду (лише якщо ліквор в нормі)

- Бензатин бензилпеніцилін G 50 000 ОД/кг внутрішньом'язово (разова доза) до дози для дорослих 2 400 000 ОД (1, D) або прокаїн пеніцилін 50 000 ОД /кг внутрішньом'язово щодня протягом 10–14 днів, в разі якщо бензатин бензилпеніцилін G недоступний (1, D)

Профілактика вродженого сифілісу шляхом серологічного скринінгу під час вагітності та профілактичне лікування новонароджених

Усім вагітним проводиться скринінг на сифіліс під час першого відвідування (перший триместр) (1, С). Серологічне дослідження слід повторювати, найкраще протягом третього триместру в терміні 28-32 тижні вагітності та під час пологів у випадках, коли існує підвищений ризик або в умовах високої поширеності сифілісу (1, С). Крім того, для вагітних, у яких не задокументовано попереднього обстеження, тестування слід проводити під час пологів.

Вроджений сифіліс^{119,120,122-124}

Підтверджена вроджена інфекція

Вроджений сифіліс підтверджується шляхом виявлення *T. pallidum* методом МТП або ПЛР у плаценті або матеріалі розтину, ексудаті з підозрілих уражень або рідин тіла, наприклад, виділень з носа.

Передбачувана вроджена інфекція

Передбачуваний діагноз вродженого сифілісу встановлюється:

- у мертвонароджених новонароджених з позитивним ТТ на сифіліс;
- у дітей з позитивним ТТ на сифіліс у поєднанні з одним або кількома з наступними проявами:
 - стійкий риніт, широкі кондиломи, остейт, періостит, остеохондрит, асцит, ураження шкіри та слизової оболонки, гепатит, гепатоспленомегалія, гломерулонефрит, гемолітична анемія;
 - рентгенологічні аномалії довгих кісток, що свідчать про вроджений сифіліс;

- позитивний тест RPR / VDRL в СМР;
- чотириразове або більше збільшення титру ТРРА / ТРНА у дитини на відміну від сироватки матері (обидва отримані одночасно при народженні);
- чотириразове або більше збільшення титру RPR / VDRL у дитини на відміну від сироватки матері (обидва отримані одночасно при народженні);
- чотириразове або більше збільшення титру RPR / VDRL у дитини протягом 3 місяців після народження;
- позитивний антитрепонемний IgM EIA, 19S-IgM-FTA-abs тест та / або IgM-імуноблот до *T. pallidum* у сироватці дитини;
- мати, у якої сифіліс був підтверджений під час вагітності, але не отримувала належного лікування ні до, ні під час вагітності;
- дитина > 12 місяців із позитивним ТТ на сифіліс, у якої виключено сексуальне насильство.

Коментар робочої групи:

На міжнародному рівні основними препаратами пеніцилінового ряду для лікування сифілісу є бензатин бензилпеніцилін G (препарат 1 ряду) і прокаїн бензилпеніцилін (препарат 2 ряду). Водночас, як у країнах Європи, так і в Україні останніми роками спостерігається дефіцит і перебої в постачанні бензатин бензилпеніциліну G, що вимагає наявності в клінічних рекомендаціях альтернативних препаратів пеніцилінового ряду [33-37,48].

Станом на період розробки настанови та стандартів «Сифіліс» лікарські засоби прокаїн бензилпеніцилін (бензилпеніцилін новокаїнова сіль), бензатин бензилпеніцилін як монопрепарати та пробенецид в Україні не зареєстровані, а серед антибіотиків пеніцилінового ряду, які показані для лікування сифілісу, зареєстровані бензилпеніциліну натрієва сіль та комбіновані препарати з торгівельними назвами Біцилін-5 (суміш бензатину бензилпеніциліну – 1,2 млн. ОД, бензилпеніциліну новокаїнової солі – 300 тис. ОД) та Біцилін-3 (суміш бензатину бензилпеніциліну 200 тис. ОД, бензилпеніциліну натрієвої солі 200 тис. ОД, бензилпеніциліну новокаїнової солі 200 тис. ОД. Біцилін-3 практично не використовується при лікуванні сифілісу за причини відсутності доказової бази щодо їх ефективності.

В інструкції для медичного застосування Біциліну-5 зазначені схеми дозування, які більше показані при лікуванні таких захворювань, як ревматоїдний артрит (1,5 млн. ОД 1 раз на 4 тижні), і не забезпечують трепонемоцидної концентрації бензатину бензилпеніциліну у крові або інших біологічних рідинах організму. Водночас слід зазначити, що в літературі є дані стосовно інших схем лікування Біциліном-5 різних видів сифілісу [49-52], і які можуть бути розглянуті, виходячи з міркувань вмісту бензатину бензилпеніциліну (1,2 млн. ОД) у одній дозі комбінованого препарату Біцилін-5 (1,5 млн. ОД) та для забезпечення трепонемоцидної концентрації бензатину бензилпеніциліну:

превентивне (епідеміологічне) лікування – бензатину бензилпеніцилін + прокаїн бензилпеніцилін (Біцилін-5) 1,5 млн. ОД 2 рази на тиждень внутрішньом'язово, на курс 2 ін'єкції;

ранній сифіліс (первинний, вторинний і ранній прихований) – бензатину

бензилпеніцилін + прокаїн бензилпеніцилін (Біцилін-5) 1,5 млн. ОД 2 рази на тиждень внутрішньом'язово, на курс 5 ін'єкцій.

Бензилпеніциліну натрієва сіль в міжнародних клінічних настановах використовується для лікування нейросифілісу і вродженого сифілісу і передбачає стаціонарне лікування, але в умовах дефіциту відповідних препаратів, може призначатись для лікування інших форм сифілісу [48-52]. Даний препарат може використовуватися в якості альтернативного при непереносимості новокаїну, що входить до складу Біциліну 5.

Рекомендовані схеми застосування:

Ранній сифіліс (первинний, вторинний і ранній прихований), ранній сифіліс в першому та другому триместрах вагітності - бензилпеніциліну натрієва сіль внутрішньом'язово по 1 мл. ОД кожні 4 години 14 діб.

Ранній сифіліс в третьому триместрі вагітності - бензилпеніциліну натрієва сіль внутрішньом'язово по 1 мл. ОД кожні 4 години 21 доба.

Пізній сифіліс (пізній прихований, кардіоваскулярний, гумозний), сифіліс з невстановленим строком зараження, пізній сифіліс під час вагітності, додаткове лікування хворих на сифіліс при серологічній резистентності - бензилпеніциліну натрієва сіль внутрішньом'язово по 1 мл. ОД кожні 4 години протягом 28 діб.

UK national guidelines on the management of syphilis, 2015

Застереження щодо макролідної терапії сифілісу

- Макролідні антибіотики мають використовуватися лише якщо це єдиний наявний варіант, і якщо можна забезпечити подальше спостереження (1B).
- За необхідності використання макролідів для лікування матері під час вагітності, новонароджений потребуватиме обстеження і лікування після пологів (1A).

Переривання у лікуванні пізнього і вродженого сифілісу

- Якщо прийом препарату переривається більш ніж на один день у будь-який момент протягом курсу лікування, рекомендовано повторити з початку весь курс ¹³² (1D).

Препарат для внутрішньом'язових ін'єкцій пеніциліну

- Внутрішньом'язові ін'єкції бензатин бензилпеніциліну краще переносяться пацієнтом, якщо вони розводяться лідокаїном згідно з протоколом ¹³³ (1D).

Реакції на лікування

- Пацієнтів слід попередити про можливі реакції на лікування. У лікувальному відділенні мають бути наявні реанімаційні засоби. Усі пацієнти мають знаходитися в приміщенні клініки протягом 15 хвилин після отримання першої ін'єкції для спостереження за негайними небажаними реакціями. Крім того, пацієнтам слід рекомендувати звернутися по екстрену медичну допомогу, якщо вони відчують симптоми або ознаки алергічної реакції: задишка, сверблячі висипання на шкірі, набряк обличчя або здавленість у грудях або горлі.
- Реакція Яриша-Герксгеймера: Гострий фебрильний хворобливий стан з головним болем, міалгією, мерзлякуватістю і дрозом, що проходить протягом 24 годин. Цей стан поширений у ранньому сифілісі і зазвичай не має клінічного значення, окрім ситуацій неврологічного або офтальмологічного ураження чи вагітності, коли це може спричинити дистрес плоду. Ведення має включати поради щодо використання антипіретиків у разі появи реакції і моральну підтримку. При пізньому сифілісі це рідкісне явище, але потенційно може бути життєзагрожуючим, якщо є ураження критичних місць (напр. коронарного устя, гортані та нервової системи). Відсутні доказові дані, що використання стероїдів запобігає цим серйозним наслідкам; проте існують підтвердження того, що стероїди при ранньому сифілісі запобігають появі підвищеної температури, пов'язаної з реакцією Яриша-Герксгеймера.¹³⁴ Це дає біологічні підстави вважати, що стероїди можуть також профілакувати більші ускладнення від цієї реакції. Більше того, повідомлялося про значне клінічне погіршення раннього сифілісу з невритом зорового нерву і увеїтом після лікування, і, оскільки у веденні цих станів без зв'язку з сифілісом використовуються також стероїди, є біологічні підстави стверджувати, що вони також можуть допомогти. Рекомендована доза — 40-60 мг. преднізолону щодня протягом трьох днів, починаючи за 24 години до антитрепонемних антибіотиків.
- Прокаїнова реакція (прокаїновий психоз, прокаїнова манія, синром Уаньє): Спричинений мимовільною внутрішньовенною ін'єкцією прокаїну пеніциліну. Характерним є страх близької смерті, можуть виникнути галюцинації або припадки одразу після ін'єкції, що тривають менше 20 хвилин. Потрібна спокійна словесна підтримка, можуть знадобитися засоби механічного утримання. Ведення пароксизмів відповідно до локальних практик.
- Анафілактичний шок: Мають бути наявні засоби лікування анафілактичного шоку. Слід виконувати стандартні протоколи надання допомоги при анафілактичному шоці.
- Алергічна реакція: У пацієнтів з алергією на пеніцилін в анамнезі слід розглянути пеніцилінову десенсибілізацію.^{113,135}
- Багато людей, що повідомляють про алергію на пеніцилін, не будуть проявляти гіперчутливість при повторній експозиції пеніциліну з причин її зникнення, або тому що у них і не було алергії на пеніцилін. Останню групу може допомогти визначити уважний збір анамнезу. Шкірні тести для підтвердження алергії мають передувати десенсибілізації. Шкірні тести і

десенсибілізація несуть у собі ризик анафілаксії, їх слід проводити в умовах негайного доступу до реанімаційного обладнання та досвідчених спеціалістів.

Рекомендації

- Повідомити пацієнтам про можливі або поширені реакції на лікування та після парентеральної терапії, спостерігайте за негайною реакцією на лікування (1C).
- Рекомендується стероїдна терапія під час ведення неврологічного (як раннього, так і третинного) або серцево-судинного сифілісу для запобігання потенційним серйозним ускладненням реакції Яриша-Геркстгеймера; 40-60 мг преднізолону один раз на день протягом трьох днів, починаючи за 24 години до антирепонемичних антибіотиків (1D).
- Подумайте про шкірне тестування і подальшу пеніцилінову десенсибілізацію та лікування для тих, хто повідомляє про алергію (2A).

МЕДИЧНА ДОПОМОГА СТАТЕВИМ ПАРТНЕРАМ

- Для всіх пацієнтів з діагнозом сифіліс у момент постановки діагнозу слід провести бесіду щодо повідомлення партнера.
- Для пацієнтів з первинним сифілісом слід повідомити статевих партнерів за останні три місяці, оскільки інкубаційний період складає до 90 днів. Для пацієнтів із вторинним сифілісом, клінічним рецидивом або раннім прихованим сифілісом, доведеться повідомити партнерів за два роки. По статистиці 46-60% статевих партнерів пацієнтів і вагітних жінок із раннім сифілісом, також матимуть інфекцію.⁶ Для ЧСЧ, багато сексуальних контактів відбуваються з анонімним знайомством, напр. у саунах, по Інтернету, або у місцях «круїзingu» (громадських місцях, де відбуваються знайомства ЧСЧ). Корисними можуть бути співпраця у наданні послуг скринінгу та консультування із місцями ризикованої поведінки.
- Контактним особам —статевим партнерам, що не мають симптомів раннього сифілісу, слід запропонувати або превентивне лікування, або повторний скринінг на сифіліс через 12 тижнів після останнього ризикованого контакту.
- При прихованому сифілісі слід докласти активних зусиль для виявлення будь-якої попередньої серології або задокументованого лікування, що може допомогти визначити стадію хвороби. На основі цього визначаються заходи повідомлення партнерів. Особи з пізнім прихованим сифілісом зазвичай неспроможні передати інфекцію статевим партнерам. Хоча вертикальна передача може відбуватися через багато років після початкової інфекції, вона рідше виникає з перебігом часу після раннього сифілісу. Якщо не можна визначити період, в який відбулося інфікування, тоді варто провести скринінг статевих партнерів і дітей, народжених від жінок із діагнозом пізній прихований сифіліс.
- Усім пацієнтам слід запропонувати послуги направлення до

медпрацівника та метод звернення до будь-яких сексуальних партнерів. Слід також розглянути використання електронних способів зв'язку, наприклад, профілів на сайтах знайомств, і т. д. Узгоджений із пацієнтом метод має бути чітко задокументований. Щодо послуги див. www.bashh.org/guidelines.

Рекомендації

- З усіма пацієнтами слід обговорити повідомлення партнера під час діагностики, за потреби слід призначити повторну бесіду. Ретроспективний період має відповідати стадії сифілісу (1B).
- Асимптомним статевим контактам слід запропонувати превентивне лікування (1B).

ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

- Подальше спостереження необхідне для виявлення реінфекції та рецидиву.
- На чотирикрратне падіння нетрепонемних титрів можуть піти декілька місяців після лікування, особливо після лікування реінфекцій.
- Рекомендовані клінічні і серологічні повторні обстеження НТТ (RPR/VDRL) у три, шість і 12 місяців, а потім, якщо буде показано, кожні шість місяців до досягнення негативності тесту VDRL/RPR або серорезистентності.
- Збільшення в чотири або більше разів титрів НТТ вказує на реінфекцію або неефективність лікування. Неефективність лікування характеризується наступним:
 - Збільшення титру нетрепонемних тестів у чотири або більше разів.
 - Повторна поява ознак або симптомів.
 - Реінфекцію виключено.
- Дослідження СМР і повторне лікування показані для осіб, у яких титри нетрепонемних тестів не зменшуюся вчетверо протягом 12 місяців після лікування. Якщо дослідження СМР нормальне, то повторне лікування має бути бензатин пеніциліном G, що вводиться в/м у трьох дозах по 2,4 мільйони одиниць із тижневими інтервалами.³ Специфічні трепонемні тести можуть лишатися позитивними після ефективного лікування на все життя. Потрібне чітке документування для уникнення непотрібного повторного лікування, і слід дати пацієнту письмову пам'ятку про це.
- Реінфекцію або рецидиви слід повторно лікувати, бажано під наглядом за встановленим розкладом для забезпечення прихильності, потрібно провести скринінг статевих партнерів і запропонувати їм епідеміологічне (превентивне) лікування.
- У випадках супутньої ВІЛ-інфекції початкові подальші обстеження описані вище. Рекомендовано позитивний щорічний серомоніторинг на сифіліс, а у ситуації спалаху — щопівроку (одночасно з періодичним обстеженням щодо ВІЛ).

Коментар робочої групи:

На думку членів робочої групи попередній розділ слід розширити інформацією з клінічної настанови CDC, 2015 [18] щодо спостереження дітей:

Всі серопозитивні діти або діти, народжені від серопозитивних у пологах матерів, повинні кожні 3 місяці проходити ретельне клінічне та серологічне обстеження до негативації титрів. Титри НТТ 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 6-12 міс. віку, дитина повинна пройти обстеження з проведенням СМП та пролікована за схемою лікування ВС із застосуванням водорозчинного пеніциліну. Дітям з патологією СМР при первинному обстеженні необхідно повторювати СМП кожні 6 місяців до нормалізації показників.

ТТ тести (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 ТТ після 18 місячного віку може свідчити на користь ВС, тому в таких випадках необхідно проводити НТТ. Якщо він 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.

Рекомендації

- Мінімальна рекомендована кількість повторних обстежень - це серологічне дослідження на сифіліс через три, шість і дванадцять місяців, або до серорезистентності (1D).

Коментар робочої групи:

Рекомендується критеріями неефективності лікування сифілісу вважати:

- збереження або повторне виникнення клінічних проявів (**клінічний рецидив**);
- стійке підвищення титру НТТ в 4 рази і більше в порівнянні з вихідними значеннями;
- повторну позитивацію нетрепонемних тестів після періоду тимчасової негативації при відсутності даних за реінфекцію (**серологічний рецидив**); **серологічна резистентність** – це стан, коли після лікування ранніх форм сифілісу через 12 міс результати НТТ залишаються стійко позитивними без зниження їх титрів не менше, ніж у 4 рази.

ВИМІРЮВАНІ ПОКАЗНИКИ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТІ

- Відсоток підтверджених випадків сифілісу, що мають запис про отриманий до лікування титр RPR або VDRL (стандарт — 97% підтверджених випадків сифілісу).
- Відсоток підтверджених випадків сифілісу з повною прихильністю до рекомендованого лікування (стандарт — 97% підтверджених випадків сифілісу).
- Відсоток випадків, де в результаті проведено узгоджені заходи з контактною особою, або прийняте рішення не контактувати, задокументовано для всіх контактних осіб, у рамках відповідного ретроспективного періоду (див. <http://www.bashh.org/documents/2012%20Partner%20Notification%20Statement.pdf>) (стандарт — 97% підтверджених випадків сифілісу).
- Співвідношення кількості контактних осіб на кожен індексний випадок підтвердженого сифілісу, із задокументованим зверненням контактних осіб до медичних закладів первинного, вторинного або третинного рівня, підтвердженим медичним працівником, протягом чотирьох тижнів від дати першого обговорення повідомлення партнера (стандарт — (a) 0,6 і (b) 0,4 контактні особи на індексний випадок у рамках узгодженого інтервалу).
- Відсоток підтверджених випадків сифілісу, що мають запис про отриманий через 6 місяців після лікування титр RPR або VDRL (стандарт — 65% підтверджених випадків сифілісу).

Літературні джерела

UK national guidelines on the management of syphilis 2015

1. Department of Health. Better Prevention, better services, better sexual health: the national strategy for sexual health and HIV, http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4058945.pdf (2001, accessed 13th September 2015).
2. Kingston M, French P, Goh B, et al. UK National guidelines on the management of syphilis 2008. *Int J STD AIDS* 2008; 19: 729-740.
3. Workowski KA and Berman S Centres for disease control and prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *Morb Mortal Wkly Recomm Rep* 2010; 59(RR-12): 1-110.
4. Schaudinn F and Hoffmann E. Bericht Ueber das Vorkommen von Spirochaeten in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papilloten. *Arb Kaiserl Gesurndheisamte* 1905; 22: 527-532.
5. Lafond RE and Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 29-49.
6. Schober PC, Gabriel G, White P, et al. How infectious is syphilis? *Br J Vener Dis* 1983; 59: 217-219.
7. Hook EW and Marra CM. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 1992; 326: 1060-1069.
8. Anderson J, Mindel A, Tovey SJ, et al. Primary and secondary syphilis, 20 years' experience. 3: diagnosis, treatment, and follow up. *Genitourin Med* 1989; 65: 239-243.
9. Ciesielski C, Tabidze I and Brown C. Transmission of primary and secondary syphilis by oral sex - Chicago, Illinois, 1998-2002. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 966-968.
10. De Schryver A and Meheus A. Syphilis and blood transfusion: a global perspective. *Transfusion* 1990; 30: 844-847.
11. Rolfs RT, Goldberg M and Sharrar RG. Risk factors for syphilis: cocaine use and prostitution. *Am J Public Health* 1990; 80: 853-857.
12. Ricci JM, Fojaco RM and O'Sullivan MJ. Congenital syphilis: the University of Miami/Jackson Memorial Medical Center experience, 1986-1988. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 687-693.
13. Sheffield JS, Sanchez PJ, Morris G, et al. Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 569-573.
14. Watson-Jones D, Chungalucha J, Gumodoka B, et al. Syphilis in pregnancy in Tanzania. I. Impact of maternal syphilis on outcome of pregnancy. *J Infect Dis* 2002; 186: 940-947.
15. Public Health England. Sexually transmitted infections and chlamydia screening in England 2014. *Health Protection Rep* 2014; 9: 22-29.
16. Public Health England. Recent epidemiology of infectious syphilis and congenital syphilis. *Infection Rep* 2013; 7.
17. Magnuson HJ, Thomas EW, Olansky S, et al. Inoculation syphilis in human volunteers. *Medicine (Baltimore)* 1956; 35: 33-82.
18. Lejman K and Starzycki Z. Syphilitic balanitis of Follmann developing after the appearance of the primary chancre. A case report. *Br J Vener Dis* 1975; 51: 138-140.
19. Babu CS, Vitharana S and Higgins SP. Primary syphilis presenting as balanitis. *Int J STD AIDS* 2007; 18: 497-498.
20. Rompalo A, Lawlor J, Seaman P, et al. Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 448-454.
21. Baughn RE and Musher DM. Secondary syphilitic lesions. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 205-216.
22. Gjestland T. The Oslo study of untreated syphilis; an epidemiologic investigation of the natural course of the syphilitic infection based upon a re-study of the Boeck- Bruusgaard material.

- Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1955; 35(Suppl 34): 3-368. (Annex I-LVI).
23. Hira SK, Patel JS, Bhat SG, et al. Clinical manifestations of secondary syphilis. *Int J Dermatol* 1987; 26: 103-107.
 24. Chapel TA. The signs and symptoms of secondary syphilis. *Sex Transm Dis* 1980; 7: 161-164.
 25. Rompalo A, Joesoef M, O'Donnell J, et al. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender: results of the syphilis and HIV study. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 158-165.
 26. Feher J, Somogyi T, Timmer M, et al. Early syphilitic hepatitis. *Lancet* 1975; 2: 896-899.
 27. Lee RV, Thornton GF and Conn HO. Liver disease associated with secondary syphilis. *N Engl J Med* 1971; 284: 1423-1425.
 28. O'Regan S, Fong JS, de Chadarevian JP, et al. Treponemal antigens in congenital and acquired syphilitic nephritis: demonstration by immunofluorescence studies. *Ann Intern Med* 1976; 85: 325-327.
 29. Yimtae K, Srirompotong S and Lertsukprasert K. Orosyphilis: a review of 85 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 67-71.
 30. Gaudio PA. Update on ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 562-566.
 31. Kennedy JL, Barnard JJ and Prahlow JA. Syphilitic coronary artery ostial stenosis resulting in acute myocardial infarction and death. *Cardiology* 2006; 105: 25-29.
 32. Herremans T, Kortbeek L and Notermans DW. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 495-501.
 33. Rawstron S and Hawkes S. *Treponema pallidum* (syphilis). In: Long S, Pickering L and Prober C (eds) *Principles and practice of paediatric infectious diseases*. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2012.
 34. Fiumara NJ and Lessell S. The stigmata of late congenital syphilis: an analysis of 100 patients. *Sex Transm Dis* 1983; 10: 126-129.
 35. Wheeler HL, Agarwal S and Goh BT. Dark ground microscopy and treponemal serological tests in the diagnosis of early syphilis. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 411-414.
 36. Palmer H, Higgins S, Herring A, et al. Use of PCR in the diagnosis of early syphilis in the United Kingdom. *Sex Transm Infect* 2003; 79: 479-483.
 37. Koek A, Bruisten S, Dierdorff M, et al. Specific and sensitive diagnosis of syphilis using a real-time PCR for *Treponema pallidum*. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 1233-1236.
 38. Leslie D, Azzato F, Karapanagiotidis T, et al. Development of a real-time PCR assay to detect *Treponema pallidum* in clinical specimens and assessment of the assay's performance by comparison with serological testing. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 93-96.
 39. Zochling N, Schluenzen EM, Soyer HP, et al. Molecular detection of *Treponema pallidum* in secondary and tertiary syphilis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 683-686.
 40. Inagaki H, Kawai T, Miyata M, et al. Gastric syphilis: polymerase chain reaction detection of treponemal DNA in pseudolymphomatous lesions. *Hum Pathol* 1996; 27: 761-765.
 41. Muller M, Ewert I, Hansmann F, et al. Detection of *Treponema pallidum* in the vitreous by PCR. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 592-595.
 42. Michelow IC, Wendel GD, Norgard MV, et al. Central nervous system infection in congenital syphilis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1792-1798.
 43. Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1581-1593.
 44. Luger A. Serological diagnosis of syphilis: current methods. In: Young H and McMillan A (eds) *Immunological diagnosis of sexually transmitted diseases*. New York: Marcel Dekker, 1988, pp.249-274.
 45. Geisler WM. The prozone phenomenon in syphilis testing. *South Med J* 2004; 97: 327-328.
 46. Smith G and Holman RP. The prozone phenomenon with syphilis and HIV-1 co-infection. *South Med J* 2004; 97: 379-382.
 47. Dabis R and Radcliffe K. Is it useful to perform a chest X-ray in asymptomatic patients with late latent syphilis? *Int J STD AIDS* 2011; 22: 105-106.

48. Dabis R and 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.
49. Wiesel J, Rose DN, Silver AL, et al. Lumbar puncture in asymptomatic late syphilis. An analysis of the benefits and risks. *Arch Intern Med* 1985; 145: 465-468.
50. Curtis AC, Cutler JC, Gammon G, et al. Penicillin treatment of asymptomatic central nervous system syphilis. I. Probability of progression to symptomatic neurosyphilis. *AMA Arch Derm* 1956; 74: 355-366.
51. Wohrl S and Geusau A. Neurosyphilis is unlikely in patients with late latent syphilis and a negative blood VDRL-test. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 335-339.
52. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004; 189: 369-376.
53. Harding AS and Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: a systematic review. *Sex Transm Dis* 2012; 39: 291-297.
54. Izzat NN, Bartruff JK, Glicksman JM, et al. Validity of the VDRL test on cerebrospinal fluid contaminated by blood. *Br J Vener Dis* 1971; 47: 162-164.
55. Larsen SA, Hamble EA, Wobig GH, et al. Cerebrospinal serologic test for syphilis: treponemal and non-treponemal tests. In: Morisset R and Kurstak E (eds) *Advances in sexually transmitted diseases*. Utrecht, The Netherlands: VNU Science Press, 1985, pp.157-162.
56. Marra CM, Tantalo LC, Maxwell CL, et al. The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis* 2012; 39: 453-457.
57. Castro R, Prieto ES, Aguas MJ, et al. Evaluation of the *Treponema pallidum* particle agglutination technique (TP.PA) in the diagnosis of neurosyphilis. *J Clin Lab Anal* 2006; 20: 233-238.
58. Marra CM, Maxwell CL, Collier AC, et al. Interpreting cerebrospinal fluid pleocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 37.
59. Hollier LM, Harstad TW, Sanchez PJ, et al. Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristics. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 947-953.
60. Rawstron SA, Mehta S and Bromberg K. Evaluation of a *Treponema pallidum*-specific IgM enzyme immunoassay and *Treponema pallidum* western blot antibody detection in the diagnosis of maternal and congenital syphilis. *Sex Transm Dis* 2004; 31: 123-126.
61. Kingston AA, Vujevich J, Shapiro M, et al. Seronegative secondary syphilis in 2 patients coinfecting with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 2005; 141: 431-433.
62. Van Voorst Vader PC. Syphilis management and treatment. *Dermatol Clin* 1998; 16: 699-711, xi.
63. Rolfs RT. Treatment of syphilis, 1993. *Clin Infect Dis* 1995; 20(Suppl 1): S23-S38.
64. Libois A, De Wit S, Poll B, et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 141-144.
65. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, et al. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 816-821.
66. Idsoe O, Guthe T and Willcox RR. Penicillin in the treatment of syphilis. The experience of three decades. *Bull World Health Organ* 1972; 47 (Suppl): 1-68.
67. Eagle H, Fleischman R and Musselman AD. The effective concentrations of penicillin in vitro and in vivo for streptococci, pneumococci, and *Treponema pallidum*. *J Bacteriol* 1950; 59: 625-643.
68. Collart P, Borel L and Durel P. Significance of spiral organisms found after treatment, in late human and experimental syphilis. *Br J Vener Dis* 1964; 40: 81-89.
69. Yobs AR, Clark JW, Mothershed SE, et al. Further observations on the persistence of *Treponema pallidum* after treatment in rabbits and humans. *Br J Vener Dis* 1968; 44: 116-130.
70. Smith JL, Israel CW, McCrary JA, et al. Recovery of *Treponema pallidum* from aqueous humor removed at cataract surgery in man by passive transfer to rabbit testis. *Am J Ophthalmol*

1968; 65: 242-247.

71. Hardy JB, Hardy PH, Oppenheimer EH, et al. Failure of penicillin in a newborn with congenital syphilis. *JAMA* 1970; 212: 1345-1349.
72. Yogeswari L and Chacko CW. Persistence of *T. pallidum* and its significance in penicillin-treated seropositive late syphilis. *Br J Vener Dis* 1971; 47: 339-347.
73. Tramont EC. Persistence of *Treponema pallidum* following penicillin G therapy. Report of two cases. *JAMA* 1976; 236: 2206-2207.
74. Kiefer L, Rubin A, McCoy JB, et al. The placental transfer of erythromycin. *Am J Obstet Gynecol* 1955; 69: 174-177.
75. Philipson A, Sabath LD and Charles D. Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. *N Engl J Med* 1973; 288: 1219-1221.
76. Harshan V and Jayakumar W. Doxycycline in early syphilis: a long term follow up. *Indian J Dermatol* 1982; 27: 119-124.
77. Zenilman JM, Rand S, Barditch P, et al. Asymptomatic neurosyphilis after doxycycline therapy for early latent syphilis. *Sex Transm Dis* 1993; 20: 346-347.
78. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1236-1244.
79. Hook EW, 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: 1729-1735.
80. Klausner J, Engelman J, Lukehart S, et al. Azithromycin treatment failures in syphilis infections - San Francisco, California, 2002-2003. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 197-198.
81. Lukehart S, Godornes C, Molini B, et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 2004; 351: 154-158.
82. Stamm LV and Bergen HL. A point mutation associated with bacterial macrolide resistance is present in both 23S rRNA genes of an erythromycin-resistant *Treponema pallidum* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 806-807.
83. Tipple C, McClure MO and Taylor GP. High prevalence of macrolide resistant *Treponema pallidum* strains in a London centre. *Sex Transm Infect* 2011; 87: 486-488.
84. Steele RW. Ceftriaxone therapy of meningitis and serious infections. *Am J Med* 1984; 77: 50-53.
85. Marra CM, Slatter V, Tartaglione TA, et al. Evaluation of aqueous penicillin G and ceftriaxone for experimental neurosyphilis. *J Infect Dis* 1992; 165: 396-397.
86. Hook EW, 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): 185-188.
87. Hook EW, Roddy RE and Handsfield HH. Ceftriaxone therapy for incubating and early syphilis. *J Infect Dis* 1988; 158: 881-884.
88. Katsambas A, Adoniou C, Katsarou A, et al. Comparative study of ceftriaxone and benzathine penicillin G in the treatment of primary and secondary syphilis. *Chemioterapia* 1987; 6(2 Suppl): 549-550.
89. Moorthy TT, Lee CT, Lim KB, et al. Ceftriaxone for treatment of primary syphilis in men: a preliminary study. *Sex Transm Dis* 1987; 14: 116-118.
90. Dowell ME, Ross PG, Musher DM, 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.
91. Augenbraun M and Workowski K. Ceftriaxone therapy for syphilis: report from the emerging infections network. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1337-1338.
92. Mohr JA, Griffiths W, Jackson R, et al. Neurosyphilis and penicillin levels in cerebrospinal fluid. *JAMA* 1976; 236: 2208-2209.
93. Ducas J and Robson HG. Cerebrospinal fluid penicillin levels during therapy for latent syphilis. *JAMA* 1981; 246: 2583-2584.
94. Polnikorn N, Witoonpanich R, Vorachit M, et al. Penicillin concentrations in cerebrospinal

- fluid after different treatment regimens for syphilis. *Br J Vener Dis* 1980; 56: 363-367.
95. Goldmeier D and Waterworth PM. Penetration of penicillin into the cerebrospinal fluid of patients with latent syphilis. *Pharmatherapeutica* 1981; 3: 14-17.
 96. Lowhagen GB, Brorson JE and Kaijser B. Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid and serum after intramuscular, intravenous, and oral administration to syphilitic patients. *Acta Derm Venereol* 1983; 63: 53-57.
 97. Goh BT, Smith GW, 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: 371-373.
 98. Smith CA, Kamp M, Olansky S, et al. Benzathine penicillin G in the treatment of syphilis. *Bull World Health Organ* 1956; 15: 1087-1096.
 99. Dunlop EM, Al-Egaily SS and Houang ET. Production of treponemicidal concentration of penicillin in cerebrospinal fluid. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283: 646.
 100. van der Valk PG, Kraai EJ, van Voorst Vader PC, et al. Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid (CSF) during repository treatment regimen for syphilis. *Genitourin Med* 1988; 64: 223-225.
 101. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 307-314.
 102. Walter T, Lebouche B, Miaillhes 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: 787-790.
 103. Harter C and Benirschke K. Fetal syphilis in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 705-711.
 104. Особиста комунікація з Пет Тукі, 2014.
 105. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, et al. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 5-8.
 106. Watson-Jones D, Gumodoka B, Weiss H, et al. Syphilis in pregnancy in Tanzania. II. The effectiveness of antenatal syphilis screening and single-dose benzathine penicillin treatment for the prevention of adverse pregnancy outcomes. *J Infect Dis* 2002; 186: 948-957.
 107. Donders GG, Desmyter J, Hooft P, et al. Apparent failure of one injection of benzathine penicillin G for syphilis during pregnancy in human immunodeficiency virus-seronegative African women. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 94-101.
 108. Nathan L, Bawdon RE, Sidawi JE, et al. Penicillin levels following the administration of benzathine penicillin G in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 338-342.
 109. Zhou P, Gu Z, Xu J, et al. A study evaluating ceftriaxone as a treatment agent for primary and secondary syphilis in pregnancy. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 495-498.
 110. Fenton LJ and Light IJ. Congenital syphilis after maternal treatment with erythromycin. *Obstet Gynecol* 1976; 47: 492-494.
 111. South MA, Short DH and Knox JM. Failure of erythromycin estolate therapy in in utero syphilis. *JAMA* 1964; 190: 70-71.
 112. Zhou P, Qian Y, Xu J, et al. Occurrence of congenital syphilis after maternal treatment with azithromycin during pregnancy. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 472-474.
 113. Chisholm CA, Katz VL, McDonald TL, et al. Penicillin desensitization in the treatment of syphilis during pregnancy. *Am J Perinatol* 1997; 14: 553-554.
 114. Klein VR, Cox SM, Mitchell MD, et al. The Jarisch-Herxheimer reaction complicating syphilotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990; 75(3 Pt 1): 375-380.
 115. Myles TD, Elam G, Park-Hwang E, et al. The Jarisch-Herxheimer reaction and fetal monitoring changes in pregnant women treated for syphilis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 859-864.
 116. Kaufman RE, Jones OG, Blount JH, et al. Questionnaire survey of reported early congenital syphilis: problems in diagnosis, prevention, and treatment. *Sex Transm Dis* 1977; 4: 135-139.
 117. Marra CM, Maxwell CL, Tantaló LC, et al. Normalization of serum rapid plasma reagin titer

- predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 893-899.
118. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, et al. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS* 2008; 22: 1145-1151.
 119. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, et al. Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 258-265.
 120. Smith NH, Musher DM, Huang DB, 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: 328-332.
 121. Marra CM, Boutin P, McArthur JC, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 540-544.
 122. Weiner AL, Wilzbach CA and Ludlow CE. Ambulatory penicillin therapy of syphilis in a public health clinic - report on four hundred and two patients treated in 1949 and 1950. *Ohio Med* 1951; 47: 720-724.
 123. Perdrup A. Penicillin treatment of early syphilis. A follow-up study of 213 patients observed for one to eleven years. Comparison between the effect of six and twelve million units. *Acta Derm Venereol* 1960; 40: 340-357.
 124. Crowe G, Theodore C, Forster GE, et al. Acceptability and compliance with daily injections of procaine penicillin in the outpatient treatment of syphilis-treponemal infection. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 127-130.
 125. Onoda Y. Clinical evaluation of amoxicillin in the treatment of syphilis. *J Int Med Res* 1979; 7: 539-545.
 126. Goldman JN. Clinical experience with ampicillin and probenecid in the management of treponeme-associated uveitis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1970; 74: 509-514.
 127. Fernando WL. Erythromycin in early syphilis. *Br J Vener Dis* 1969; 45: 200-201.
 128. Yim CW, Flynn NM and Fitzgerald FT. Penetration of oral doxycycline into the cerebrospinal fluid of patients with latent or neurosyphilis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 347-348.
 129. Morrison RE, Harrison SM and Tramont EC. Oral amoxicillin, an alternative treatment for neurosyphilis. *Genitourin Med* 1985; 61: 359-362.
 130. Patel IH and Kaplan SA. Pharmacokinetic profile of ceftriaxone in man. *Am J Med* 1984; 77: 17-25.
 131. Shann S and Wilson J. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone. *Sex Transm Infect* 2003; 79: 415-416.
 132. World Health Organisation. The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action, www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241595858/en/ (2007, accessed 13 September 2015).
 133. Amir J, Ginat S, Cohen YH, et al. Lidocaine as a diluent for administration of benzathine penicillin G. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 890-893.
 134. Gudjonsson H and Skog E. The effect of prednisolone on the Jarisch-Herxheimer reaction. *Acta Derm Venereol* 1968; 48: 15-18.
 135. Wendel GD, Stark BJ, Jamison RB, et al. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 312: 1229-1232.
 136. Luger AF, Schmidt BL and Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD AIDS* 2000; 11: 224-234.

2020 European guideline on the management of syphilis

(список джерел для використаного фрагменту)

1. Ballard R, Hook III EW. *Syphilis*. In: *Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus*. World Health Organization (WHO). 2013
2. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995; **8**: 1-21.
3. Nandwani R, Evans DTP. Are you sure it's syphilis? A review of false positive serology. *Int J STD AIDS* 1995; **6**: 241-248.
4. Young H. Guidelines for serological testing for syphilis. *S.ex Transm Infect* 2000; **76**: 403-405.
5. Hunter M, Robertson PW, Post JJ. Significance of isolated reactive treponemal chemiluminescence immunoassay results. *J Infect Dis* 2013; **207**: 1416-1423.
6. Cole MJ, Perry KR, Parry JV. Comparative evaluation of 15 serological assays for the detection of syphilis infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; **26**: 705-713.
7. Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO. Treponema-specific tests for serodiagnosis of syphilis: comparative evaluation of seven assays. *J Clin Microbiol*. 2011; **49**: 1313-1317.
8. Gratzner B, Pohl D, Hotton AL *et al*. Evaluation of diagnostic serological results in cases of suspected primary syphilis infection. *Sex Transm Dis* 2014; **41**: 285-289.
9. Busse C, Navid MH, Strubel A, Schnitzler P. Evaluation of a new recombinant antigen-based Virotech *Treponema pallidum* screen ELISA for diagnosis of syphilis. *Clin Lab* 2013; **59**: 523-529.
10. Marangoni A, Nardini P, Foschi C *et al*. Evaluation of the BioPlex 2200 syphilis system as a first-line method of reverse-sequence screening for syphilis diagnosis. *Clin Vaccine Immunol* 2013; **20**: 1084-1088.
11. Castro A, Jost H, Cox D *et al*. A comparison of the analytical level of agreement of nine treponemal assays for syphilis and possible implications for screening algorithms. *BMJ Open* 2013; **3**: e003347.
12. Seña AC, White B, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis* 2010; **51**: 700-708.
13. Park IU, Chow JM, Bolan G, Stanley M, Shieh J, Schapiro JM. Screening for syphilis with the treponemal immunoassay: analysis of discordant serology results and implications for clinical management. *J Infect Dis* 2011; **204**: 1297-1304.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Discordant results from reverse sequence syphilis screening--five laboratories, United States, 2006-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; **60**: 133-137.
15. Park IU, Fakile YF, Chow JM *et al*. Performance of treponemal tests for the diagnosis of syphilis. *Clin Infect Dis* 2019; **68**: 913-918.
16. Šmajš, D., Strouhal, M. Knauf, S. Genetics of human and animal uncultivable treponemal pathogens. *Infect Genet Evol* 2018; **61**: 92-107.
17. Gray RR, Mulligan CJ, Molin BJ *et al*. Molecular evolution of the *tprC*, *D*, *I*, *K*, *G* and *J* genes in the pathogenic genus *Treponema*. *Mol Biol Evol* 2006; **23**: 2220-2233.
18. Centurion-Lara A, Giacani L, Godornes C *et al*. Fine analysis of genetic diversity of the *tpr* gene family among treponemal species, subspecies and strains. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; **7**: e2222.
19. Tsuboi M, Nishijima T, Aoki T *et al*. Usefulness of automated latex turbidimetric rapid plasma reagin test for diagnosis and evaluation of treatment response in syphilis in comparison with manual card test: a prospective cohort study. *J Clin Microbiol* 2018; **56**: e01003-18.

20. Osbak K, Abdellati S, Tsoumanis A *et al.* Evaluation of an automated quantitative latex immunoturbidimetric non-treponemal assay for diagnosis and follow-up of syphilis: a prospective cohort study. *J Med Microbiol* 2017; **66**: 1130-1139.
21. Malm K, Andersson S, Fredlund H *et al.* Analytic evaluation of nine serological assays for diagnosis of syphilis *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; **29**: 2369-2376.
22. Herring AJ, Ballard RC, Pope V *et al.* A multi-centre evaluation of nine rapid, point-of-care syphilis tests using archived sera. *Sex Transm Infect* 2006; **82**(Suppl 5): v7-12.
23. Gliddon HD, Peeling R, Kamb ML, Toskin I, Wi TE, Taylor MM. A systematic review and meta-analysis of studies evaluating the performance and operational characteristics of dual point-of-care tests for HIV and syphilis. *Sex Transm Infect* 2017; **93** (S4): S3-S15.
24. Owusu-Edusei K Jr, Gift TL, Ballard RC. Cost-effectiveness of a dual non-treponemal/treponemal syphilis point-of-care test to prevent adverse pregnancy outcome in sub-Saharan Africa. *Sex Transm Dis* 2011; **38**: 997-1003.
25. Castro AR, Esfandiari J, Kumar S *et al.* Novel point-of-care test for simultaneous detection of nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis. *J Clin Microbiol* 2010; **48**: 4615-4619.
26. Yin YP, Chen XS, Wei WH *et al.* A dual point-of-care test shows good performance in simultaneously detecting nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis: a multisite evaluation study in China. *Clin Infect Dis* 2013; **56**: 659-665.
27. Causer L, Kaldor JM, Conway DP *et al.* An evaluation of a novel dual point-of care test for syphilis as a tool to distinguish active from past treated infection. *Clin Infect Dis* 2015; **61**:184-191.
28. Owusu-Edusei K Jr, Koski KA, Ballard RC. The tale of two serologic tests to screen for syphilis – treponemal and non-treponemal: does the order matter? *Sex Transm Dis* 2011; **38**: 448-456.
29. Owusu-Edusei K Jr, Peterman TA, Ballard RC. Serologic testing for syphilis in the United States: a cost-effectiveness analysis of two screening algorithms. *Sex Transm Dis* 2011; **38**: 1-7.
30. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, French P, Patel R. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; **20**:300-9
31. Gayet -Ageron A, Sednaoui P, Lautenschlager S *et al.* Use of *Treponema pallidum* PCR in testing of ulcers for diagnosis of primary syphilis. *Emerg Infect Dis* 2015; **21**:127-9
32. Vanhaecke C, Grange P, Benhaddou N *et al.* Clinical and biological characteristics of 40 patients with neurosyphilis and evaluation of *Treponema pallidum* nested polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid samples. *Clin Infect Dis* 2016; **63**: 1180–1188.
33. Marks M, Lawrence D, Kositz C, Mabey D. Diagnostic performance of PCR assays for the diagnosis of neurosyphilis: a systematic review. *Sex Transm Infect* 2018; **94**: 585–588.
34. Hooshmand H, Escobar MR, Kopf SW. Neurosyphilis; a study of 241 patients. *JAMA* 1972; **219**: 726–729.
35. Ghanem KG. Management of adult syphilis: Key questions to inform the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2015; **61**: S819–836.
36. Davis AP, Stern J, Tantalos L *et al.* How well do neurologic symptoms identify individuals with neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 2018; **66**: 363–367
37. Tuddenham S, Ghanem KG. Neurosyphilis: knowledge gaps and controversies. *Sex Transm Dis* 2018; **45**: 147–151.
38. Shi M, Peng RR, Gao Z *et al.* Risk profiles of neurosyphilis in HIV-negative patients with primary, secondary and latent syphilis: implications for clinical intervention. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; **30**: 659–666.
39. Tomkins A, Ahmad S, Cousins D, Thng CM, Vilar FJ, Higgins SP. Screening for asymptomatic neurosyphilis in HIV: an observational study. *Sex Transm Infect* 2018; **94**: 337–339.
40. 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.
41. Mohr JA, Griffiths W, Jackson R et al. Neurosyphilis and penicillin levels in cerebrospinal fluid. *JAMA* 1976; 236: 2208–2209.
 42. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004; 189: 369–376.
 43. Loowhagen GB, Andersson M, Blomstrand C, Roupe G. Central nervous system involvement in early syphilis. Part I. Intrathecal immunoglobulin production. *Acta Derm Venereol* 1983; 63: 409–417.
 44. Libois A, De Wit S, Poll B et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 141–144.
 45. Harding AS, Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: a systematic review. *Sex Transm Dis* 2012; 39: 291–297.
 46. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337:307–314.

Список літератури, використаний робочою групою при розробці клінічної настанови

1. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по инфекциям, передаваемым половым путем 2016–2021. На пути к ликвидации ИППП. ВОЗ. Женева. 2016. 60 с.
2. Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Основные факты. ВОЗ. 2019.
3. Настанова ВООЗ з лікування та скринінгу сифілісу у вагітних жінок. Всесвітня організація охорони здоров'я, 2017.
4. Я.Ф. Кутасевич, В.М. Волкославська. Стан ресурсів і діяльність дерматовенерологічної служби за 1998–2018 рр. в Україні. Нагальні задачі / Дерматологія та венерологія. No 2 (84) 2019.
5. Tsuboi M, Nishijima T, Aoki T et al. Usefulness of automated latex turbidimetric Rapid Plasma Reagin Test for diagnosis and evaluation of treatment response in syphilis in comparison with manual Card test: a prospective cohort study. *J Clin Microbiol* 2018; 56: e01003-18
6. Malm K, Andersson S, Fredlund H et al. Analytic evaluation of nine serological assays for diagnosis of syphilis *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29:2369-76
7. Gayet -Ageron A, Sednaoui P, Lautenschlager S et al. Use of *Treponema pallidum* PCR in testing of ulcers for diagnosis of primary syphilis. *Emerg Infect Dis* 2015; 21:127-9
8. Herring AJ, Ballard RC, Pope V, et al. A multi-centre evaluation of nine rapid, point-of-care syphilis tests using archived sera. *Sex Transm Infect* 2006;82(Suppl 5): v7-12
9. Gliddon HD, Peeling R, Kamb ML, Toskin I, Wi TE, Taylor MM. A systematic review and meta-analysis of studies evaluating the performance and operational characteristics of dual point-of-care tests for HIV and syphilis. *Sex Transm Infect* 2017;93 (S4):S3-S15
10. Owusu-Edusei K Jr, Gift TL, Ballard RC. Cost-effectiveness of a dual non-treponemal/treponemal syphilis point-of-care test to prevent adverse pregnancy outcome in sub-Saharan Africa. *Sex Transm Dis* 2011; 38:997-1003
11. Park IU, Fakile YF, Chow JM et al. Performance of Treponemal Tests for the diagnosis of syphilis. *Clin Infect Dis* 2019; 68:913-8
12. Centurion-Lara, A., Giacani, L., Godornes, C. et al. (2013) Fine analysis of genetic diversity of the tpr gene family among treponemal species, subspecies and strains. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(5): e2222.
13. Yin YP, Chen XS, Wei WH, et al. A dual point-of-care test shows good performance in simultaneously detecting nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis: a multisite evaluation study in China. *Clin Infect Dis* 2013; 56:659-65

14. Causer L, Kaldor JM, Conway DP et al. An evaluation of a novel Dual Point-of Care test for syphilis as a tool to distinguish active from past treated infection. *Clin Infect Dis* 2015;61:184-91
15. Owusu-Edusei K Jr, Koski KA, Ballard RC. The tale of two serologic tests to screen for syphilis – treponemal and non-treponemal: does the order matter? *Sex Transm Dis* 2011; 38:448-56
16. Owusu-Edusei K Jr, Peterman TA, Ballard RC. Serologic testing for syphilis in the United States: a cost-effectiveness analysis of two screening algorithms. *Sex Transm Dis* 2011; 38:1-7
17. Stoner B. Current controversies in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 3): S130-46
18. Workowski KA, Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015;64 :34-51
19. Peng J, Lu Y, Yu H et al. Analysis of 2 reverse syphilis testing algorithms in diagnosis of syphilis: a large-cohort prospective study. *Clin Infect Dis* 2018; 67:947-53
20. Tong ML, Lin LR, Liu LL et al Analysis of 3 algorithms for syphilis serodiagnosis and implications for clinical management *Clin Infect Dis* 2014;58:1116-24
21. Ballard R, Hook III EW. Syphilis. In: *Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus*. World Health Organization (WHO). 2013
22. Young H. Guidelines for serological testing for syphilis. *Sex Transm Infect* 2000; 76:403-5
23. Geisler WM. The prozone phenomenon in syphilis testing. *South Med J* 2004; 97: 327-328.
24. Smith G and Holman RP. The prozone phenomenon with syphilis and HIV-1 co-infection. *South Med J* 2004; 97: 379-382.
25. Michelow IC, Wendel GD, Norgard MV, et al. Central nervous system infection in congenital syphilis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1792-1798.
26. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, French P, Patel R. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 20:300-9
27. Izzat NN, Bartruff JK, Glicksman JM, et al. Validity of the VDRL test on cerebrospinal fluid contaminated by blood. *Br J Vener Dis* 1971; 47: 162-164.
28. Marra CM, Maxwell CL, Collier AC, et al. Interpreting cerebrospinal fluid pleocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 37.
29. Hollier LM, Harstad TW, Sanchez PJ, et al. Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristics. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 947-953.
30. Rawstron SA, Mehta S and Bromberg K. Evaluation of a *Treponema pallidum*-specific IgM enzyme immunoassay and *Treponema pallidum* western blot antibody detection in the diagnosis of maternal and congenital syphilis. *Sex Transm Dis* 2004; 31: 123-126.
31. Walker GJA. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews* 2001, issue 3, Art No: CD001143. DOI : 10.1002/14651858.CD001143
32. Nurse-Findlay S, Taylor MM, Savage M et al. Shortages of benzathine penicillin for prevention of mother-to-child transmission of syphilis: an evaluation from multi-country surveys and stakeholder interviews. *PLoS Med* 2017,14 (12) e1002473
33. Hook EW 3rd. Syphilis. *Lancet* 2017; 389:1550-7
34. Dupin N. Syphilis. *Rev Med Interne* 2016; 37:735-42
35. Fiumara N. Treatment of primary and secondary syphilis: serologic response. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:3:487-491.
36. Ghanem KG, Erbeding 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.
37. Clement M.E., Okeke N.L., Hicks C.B. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA*, 2014; 312 (18); 1905-1917.
38. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1236-1244.

39. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 307-314.
40. Hook EW, 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: 1729-1735.
41. Fernando WL. Erythromycin in early syphilis. *Br J Vener Dis* 1969; 45: 200-201.
42. Yim CW, Flynn NM and Fitzgerald FT. Penetration of oral doxycycline into the cerebrospinal fluid of patients with latent or neurosyphilis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 347-348.
43. Workowski KA, Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015;64 :34-51
44. Patel IH and Kaplan SA. Pharmacokinetic profile of ceftriaxone in man. *Am J Med* 1984; 77: 17-25.
45. Shann S and Wilson J. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone. *Sex Transm Infect* 2003; 79: 415-416.
46. World Health Organization. WHO guideline on syphilis screening and treatment for pregnant women. Geneva: World Health Organization; 2017. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259003/9789241550093-eng.pdf>.
47. World Health Organization. Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission (EMTCT) of HIV and syphilis. Geneva: World Health Organization; 2017.
48. Nieuwenburg S. , Rietbergen N., van Zuylen D., Vergunst C., de Vries H. Erroneous treatment of syphilis with benzyl penicillin in an era with benzathine benzylpenicillin shortages. *Sex Transm Infect Month* 2020 Vol 0 No 0
49. Syphilis Management in St. Petersburg, Russia: 1995–2001 Yakubovsky, Andrew MD, PhD*; Sokolovsky, Eugene MD, Miller, William C. Sparling, P Frederick; Ryder, Robert W, Hoffman, Irving F. *Sexually Transmitted Diseases: April 2006 - Volume 33 - Issue 4 - p 244-249*
50. Современные стандарты терапии сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение II) Т.В. Красносельских, Е.В. Соколовский ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» 2015
51. Место дюрантных препаратов пенициллина в лечении больных ранними формами сифилиса В.Г. Радионов, А.В. Шатилов, Д.В. Радионов. *Український журнал дерматології, венерології, косметології* • № 2 (45) • 2012
52. Панкратов В.Г., Панкратов О.В., Ерыгина Е.С., Климова Л.В., Каменко И.И. Белорусский государственный медицинский университет, Белорусская медицинская академия последипломного образования, ЛУ «Городской клинический кожновенерологический диспансер» (г.Минск). Лечение скрытого сифилиса действительность и проблемы – *Медицинская панорама*. 2010. - № 1 (109). – С. 16-20.

UK national guidelines on the management of syphilis 2015

Додаток 1. Введення препаратів бензатин бензилпеніциліну

Для зменшення болю, який відчувають пацієнти при введенні ін'єкцій бензатин бензилпеніциліну, можна використовувати 1% лідокаїн як альтернативний воді розчин для ін'єкцій (за межами зареєстрованих показань).¹³³

Бензатин бензилпеніцилін

Доза: 2,4 млн ОД в/м щотижнево до трьох тижнів.

Форма: Порошок для приготування суспензії для ін'єкцій.

Розведіть вміст флакону у 8 мл. 1% розчину лідокаїну гідрохлориду.

Отриману суспензію поділіть на два різних об'єми.

Суспензію слід вводити глибокою внутрішньом'язовою ін'єкцією в два різні місця.

Введення

1. Додайте до флакону розчинник і плавно обертайте його, зігріваючи в руках.
2. Наберіть суспензію через іншу голку, ніж ту що ви використовуватимете для ін'єкції.
3. Для ін'єкції встроміть у пацієнта «порожню» голку розміру 0,9.
4. Підключіть шприц і аспіруйте, поки не з'явиться кров.
5. Ін'єктуйте.

Протипоказання

Алергія на пеніцилін або лідокаїн.

Супутня терапія антикоагулянтами.

Геморагічний діатез (напр. гемофілія).

Увага

Для пацієнтів з алергією на пеніцилін необхідно брати до уваги кросреактивність з іншими беталактами, наприклад, цефалоспоринами.

Додаток 2. План сифілісних пологів

Дані про матір

Очікувана дата пологів. Діагноз сифілісу матері, дані про лікування та дати:

Інші фактори (напр. ризик реінфекції з боку партнера, лікування на пізніх етапах вагітності, і т.д.):

Рекомендація лікаря-дерматовенеролога щодо надання допомоги новонародженому

1. Мати адекватно лікована перед вагітністю, немає ризику вродженого сифілісу.

Під час пологів: Новонароджений не потребує додаткових фізичних обстежень або тестів на сифіліс.

Подальше спостереження: Новонароджений не потребує подальшого спостереження щодо сифілісу.

2. Мати отримала лікування від сифілісу під час вагітності, ризик вродженого сифілісу низький.

Під час пологів: Обстежити новонародженого на предмет вродженого сифілісу. Якщо немає додаткових факторів, проведіть рутинне скринінгове дослідження зразка венозної (не пуповинної) крові новонародженого на сифіліс, направте на «Скринінг на сифіліс + НТТ + трепонемний IgM».

Подальше спостереження: Направте на «Скринінг на сифіліс + НТТ + трепонемний IgM» і повторіть у тримісячному віці для всіх дітей, і потім щотримісяця до досягнення негативного НТТ (це зазвичай стається до шести місяців).

Якщо клінічні ознаки дають підставу підозрювати вроджений сифіліс, то надавайте допомогу згідно варіанту 3 нижче.

3. Є значний ризик вродженого сифілісу

Під час пологів: Обстежити новонародженого на предмет вродженого сифілісу. Направте на «Скринінг на сифіліс + НТТ + трепонемний IgM» плюс загальний аналіз крові, сечовина й електроліти, тест функції печінки, АЛТ. СМП (направте на аналіз лейкоцитів, білків, НТТ, РПГА) і подальші тести за клінічними показаннями, рентгенографія довгих кісток і грудної клітини, офтальмологічний і аудіологічний огляд, а (за наявності) зразки з виразок на МТП і ПЛР на *T. pallidum*.

Лікування вродженого сифілісу: Бензилпеніцилін натрієву сіль 30 мг/кг щоденно в/в (у розділених дозах по 30 мг/кг кожні 12 годин перші 7 днів життя, і потім кожні 8 годин протягом 10 днів

Подальше спостереження у 1 і 3 місяці: Направте на «Скринінг на сифіліс + НТТ + трепонемний IgM».

Подальше спостереження у 6 і 12 місяці: Направте лише на НТТ. Новонароджений виписується, якщо титр НТТ зменшився принаймні вчетверо (напр. з 1:32 до 1:8) або став негативним.

Контактні дані:

План склав:

Дата:

Копії в акушерську бригаду, лікаря загальної медицини, бригаду педіатрів-неонатологів