

На правах рукописи

**БОХОНОВИЧ
ДИАНА ВЛАДИМИРОВНА**

**КЛИНИКО-СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ЛЕЧЕНИЯ СИФИЛИСА**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук.**

Москва 2019

Работа выполнена в ФГБОУ ВО Московский государственный университет пищевых производств Минобрнауки России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Лосева Ольга Казимировна

Официальные оппоненты:

Хамаганова Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра кожных болезней и косметологии, профессор кафедры;

Торшина Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра дерматовенерологии, косметологии и дополнительного профессионального образования, заведующая кафедрой

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский Университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 года в __ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.040.10 на базе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте: <http://sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность исследования

Начиная с 2000-х годов, как по России в целом, так и в Москве и Московской области, выявилась тенденция к росту регистрации поздних манифестных форм, в том числе нейро- и кардиоваскулярного сифилиса, что происходило на фоне снижения общей заболеваемости сифилисом. При изучении анамнеза подобных больных выяснилось, что значительная их часть в прошлом (5 – 10 и более лет назад) получали лечение по поводу различных, в основном ранних, форм сифилиса. Так, в группе больных поздним нейросифилисом от 24% до 32,4% в прошлом получали лечение по поводу сифилиса [Тактамышева Э.Ш. и др., 1998; Залевская О.В. и др., 2010]. В группе больных поздним кардиоваскулярным сифилисом до 37,2% пациентов указали на лечение по поводу различных форм сифилиса в анамнезе [Квижинадзе Г.Н. и др., 2015]. Многие из этих больных состояли на клинико-серологическом контроле и были сняты с учета по негативации серологических тестов. Всё вышесказанное заставляет задуматься о качестве клинико-серологического контроля в его современном виде. Изучение этого вопроса и послужило темой настоящего исследования.

За период с 1999 года по 2018 год в документах, регламентирующих алгоритм наблюдения за пациентами после лечения, так называемый клинико-серологический контроль по окончании лечения, в зависимости от формы и стадии заболевания, продолжается от 6 месяцев (после лечения первичного серонегативного) до 3 лет (после лечения поздних форм сифилиса) [Федер. клин. рекомендации РОДВК, 2015]. Контроль предполагает серологическое обследование (НТТ и ТТ) 1 раз в 3 – 6 месяцев и консультации смежных специалистов при появлении каких-либо клинических симптомов. Эта методика не редактировалась в течение 18-19 лет, несмотря на изменившуюся эпидемиологическую обстановку. Известно, что после лечения по поводу ранних форм сифилиса в течение года или двух обычно наступает негативация НТТ. Однако, в 20 – 30% случаев [Соколовский Е.В., 1995] НТТ остаются положительными. Это называется серорезистентностью, и в этом случае, как правило, проводится дополнительное лечение, которое чаще всего не приводит к негативации НТТ. Клинико-серологический контроль в таких ситуациях пролонгируется (индивидуально), но, при сохраняющейся позитивности НТТ, пациенты после ликворологического обследования (от которого часть из них отказывается) и консультаций специалистов (невролога, офтальмолога, отоларинголога) снимаются с учёта или самостоятельно прекращают наблюдение. При негативации НТТ пациенты снимаются с учета в более ранние сроки, хотя трепонемные тесты при этом у них могут сохраняться резко положительными длительное время.

К сожалению, другая часть пациентов после проведения специфического лечения наблюдается нерегулярно или вообще не является на контрольные исследования. Как правило,

после нескольких вызовов их снимают с учёта как неразысканных. Эта категория пациентов является группой риска по развитию поздних форм сифилиса.

В особом положении находятся больные со скрытым поздним сифилисом. Подразумевается, что такой диагноз может быть установлен пациенту с большой давностью заражения (более 2 лет), после дообследования с целью исключения нейро- и висцеральных поражений, что далеко не всегда происходит в реальной клинической практике. После проведения специфического лечения наблюдение для практикующего врача может представлять определенные трудности. Что будет являться критерием эффективности лечения? Сколько времени следует наблюдать таких пациентов? Ответов на эти вопросы в действующих рекомендациях нет.

Существует группа пациентов с сифилитическим поражением органа зрения и/или слуха, однако подобная локализация поражения не выделена в отдельную форму согласно современной классификации сифилитической инфекции по МКБ-10. Поэтому в настоящее время неизвестно, сколько больных с сифилитическим поражением органов чувств в РФ. Помимо этого, в действующих методических рекомендациях отсутствуют сведения о лечении, диагностике и клинико-серологическом наблюдении сифилитических офтальмологических или отоларингологических поражений, что требует существенной доработки.

Всё вышесказанное позволяет предполагать, что алгоритм клинико-серологического контроля после лечения больных сифилисом (в той методике, которая принята в настоящее время) не может выявить начальные проявления нейро- и кардиоваскулярного, а также других поздних форм висцерального сифилиса для своевременного проведения специфического лечения. Поэтому назрело создание плана мероприятий, целью которых является оптимизация процесса оказания диагностической и диспансерной помощи пациентам с сифилитической инфекцией в рамках современной эпидемиологической ситуации.

Цель исследования: совершенствование методики клинико-серологического контроля после лечения больных сифилисом.

Задачи исследования:

1. Провести анализ документов, регламентирующих методику проведения клинико-серологического контроля после лечения больных сифилисом (с 1976 по 2015г.г.);
2. Изучить обстоятельства и причины снятия с учёта больных сифилисом за последние годы (1997 – 2015), результаты серологических тестов при снятии с учёта, а также частоту ликворологического обследования при снятии с учёта больных сифилисом за изучаемый период времени;
3. Проанализировать результаты обследования на НС и КВС пациентов, серопозитивных по НТТ и получивших специфическое лечение по поводу различных форм сифилиса в

анамнезе и сравнить эффективность различных препаратов, применённых для лечения сифилиса с точки зрения отдалённых результатов (частоты возникновения позднего нейро- и кардиоваскулярного сифилиса);

4. Определить период времени после окончания лечения с максимальной частотой выявления поздних манифестных форм сифилиса с целью возможной коррекции длительности клинико-серологического контроля;

5. Изучить возможные варианты поздней патологии органа зрения у больных, находящихся на клинико-серологическом контроле, с целью возможной коррекции методики контроля;

6. Провести сравнение эффективности лечения позднего НС у больных с леченым сифилисом в анамнезе и пациентов с впервые выявленным поздним НС;

7. На основании полученных данных оценить клинико-серологический контроль в его сегодняшнем реальном виде как критерий эффективности лечения сифилиса. Предложить усовершенствованную методику клинико-серологического контроля. Выделить группу риска развития позднего нейро- и висцерального сифилиса, нуждающуюся в особо тщательном проведении КСК.

Научная новизна

Информативность клинико-серологического контроля как критерия эффективности лечения сифилиса никогда не отслеживалась в научной литературе. Данное исследование позволяет оценить достаточность клинико-серологического контроля как с количественной (продолжительность), так и с качественной (методики обследования) сторон. Исследование даёт также сведения о сравнительной эффективности лечения различных форм сифилиса по современным стандартам. На основе анализа полученных данных автором предложен план ведения пациентов после лечения в зависимости от первоначального диагноза.

Практическая значимость

На основании оценки эффективности клинико-серологического контроля как критерия успешности лечения сифилиса могут быть внесены коррективы в современные клинические рекомендации как в сторону изменения его продолжительности, так и набора применяемых методик. Это позволит своевременно выявлять неврологические и висцеральные осложнения инфекции и проводить лечебные мероприятия.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1) Проведённое исследование показало, что за последние два десятилетия снизились требования к порядку проведения клинико-серологического контроля после лечения больных сифилисом, ухудшились возможности и значительно ухудшилось качество контроля. В настоящее время клинико-серологический контроль не выполняет функции

критерия эффективности лечения сифилитической инфекции. В то же время эпидемиологическая ситуация радикально изменилась в сторону преобладания скрытых и поздних форм заболевания, которые требуют не только раннего и активного выявления инфекции, но и тщательного контроля после проведенного лечения, поскольку поздние формы с симптомами (нейро- и кардиоваскулярный сифилис) нередко возникают у пациентов, ранее уже леченных по поводу различных форм заболевания.

- 2) Обследование пациентов в различные сроки после проведения лечения и снятия с учёта позволило установить у 38% из них поздние формы нейро - и кардиоваскулярного сифилиса, причём максимальное число больных с этой патологией выявлялось в сроки от 8 до 17 лет после лечения.
- 3) Назрела необходимость внести изменения в порядок контроля после лечения больных всеми формами сифилиса – как по длительности наблюдения – в сторону её увеличения, так и по расширению показаний к ликворологическому обследованию, к проведению Эхокардиографии, УЗИ органов брюшной полости и биохимическому исследованию крови с целью своевременного выявления развивающихся поздних форм специфической патологии, угрожающих здоровью и жизни пациентов.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ МО Московского областного клинического кожно-венерологического диспансера, а также районных диспансеров Московской области.

Результаты исследования применяются на кафедре кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП для обучения врачей ординаторов, аспирантов и слушателей факультета повышения квалификации.

Апробация работы

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на VIII Международном Форуме дерматовенерологов и косметологов 18-20 марта 2015 года IFDS, г.Москва; V Московском Форуме 14-16 октября 2015 года «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» г.Москва; Конференции «Рахмановские чтения: от дерматологии А.И. Пospelова до наших дней – 170 лет» 29 января 2016 года; XI Международном Форуме дерматовенерологов и косметологов 16-18 марта 2016 года IFDS, г.Москва; Постоянно-действующем семинаре для врачей дерматовенерологов Московской области, проведенном ГБУЗ МО МОККВД 18 августа 2016 года; X Международном Форуме дерматовенерологов и косметологов 15-17 марта 2017 года IFDS, г.Москва; VIII Межрегиональном Форуме дерматовенерологов и косметологов 19-20 октября 2017 года,

г.Москва; Первом Форуме «Профилактика и лечение социально значимых заболеваний в терапевтической практике 14 декабря 2017 года г.Москва; XI Международном форуме дерматовенерологов и косметологов 14-16 марта 2018 года г.Москва; Евразийском форуме с международным участием «Дерматовенерология: время реальных дел» 12-13 апреля 2018 года, г. Екатеринбург. Аprobация работы состоялась на совместном заседании кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП Минобрнауки России 30 октября 2018 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 5 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором проведен анализ российских и зарубежных источников литературы по теме исследования, по результатам которого подготовлен аналитический обзор. Первоначально в исследовании изучены карты и выписные эпикризы 1100 пациентов, находившихся на лечении в ЛПУ кожно-венерологического профиля Московской области за период с 1996 по 2015 год. В дальнейшем было отобрано 146 пациентов с сохраняющейся позитивностью нетрепонемных тестов и/или высокой позитивностью трепонемных тестов после лечения сифилиса с различной глубиной анамнеза. Автор принимала непосредственное участие в физикальном и лабораторно-инструментальном обследовании пациентов с целью выявления причин сохранения позитивности нетрепонемных серореакций у пациентов с ранее леченым сифилисом. Проанализированы результаты клинического обследования пациентов, определена частота и факторы риска развития сохранения серопозитивности, определена частота выявления поздних висцеральных и неврологических поражений. Изучены данные серологических реакций сыворотки и ликвора до- и после лечения нейросифилиса у групп пациентов с ранее леченым сифилисом и впервые выявленным поражением нервной системы. Проведена статистическая обработка клинических показателей пациентов с использованием статистических программ. Сформулированы выводы, научная новизна и практическая значимость проведенных исследований.

Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.01.10 Кожные и венерические болезни, области исследования п.1,3,5 паспорта специальности.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста и состоит из 5 глав (обзор литературы, описание материала и методов исследования, собственных результатов и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 211

источников (121 отечественных и 90 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 44 таблицами и 10 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе ГБУЗ МО «Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер».

Были изучены инструкции, утвержденные МЗ СССР в 1976, 1988, 1999 годах и Федеральные клинические рекомендации 2015 года, определяющие порядок и условия проведения клинико-серологического контроля, перечень необходимых обследований перед снятием с учета пациентов после лечения сифилиса и критерии излеченности. Данные сгруппированы в сводную таблицу 1.

Таблица 1 - Изменение условий наблюдения за пациентами согласно инструкциям и методическим рекомендациям, утвержденным МЗ СССР, МЗ РФ и РОДВК

	1976	1988	1999	2015
Сроки наблюдения	Начиная с первичного серопозитивного – 5 лет	Первичный серопозитивный и вторичный свежий – 3 года. Вторичный рецидивный и ранний скрытый – 5 лет. Серорезистентность – 10 лет.	Лица с «+» НТТ до негативации этого теста, затем еще 6 месяцев. Поздние формы – 3 года.	Лица с «+» НТТ до негативации этого теста, затем еще 6-12 месяцев. Поздние формы – 3 года.
Осмотр специалистов (невролог, отоларинголог, окулист, терапевт)	Обязателен для всех пациентов	Обязателен для всех пациентов	По показаниям	По показаниям
Ликворологическое обследование при снятии с учета.	Обязательно при всех формах сифилиса, начиная с первичного серопозитивного	Обязательно: - при нейросифилисе - при наличии неврологической симптоматики -при серорезистентности	По показаниям	По показаниям
Критерии излеченности	-Лечение соответственно инструкции -Данные клинического и рентгенологического обследования -Результаты серологических тестов и исследования ликвора	-Лечение соответственно инструкции -Данные клинического и рентгенологического обследования -Данные серологического и по показаниям ликворологического обследования	-Лечение соответств. инструкции - Данные клинического и рентгенологического обследования -Данные серологического и по показаниям ликворологического обследования	-Негативация НТТ или снижение титра в 4 раза за 12 месяцев при ранних формах сифилиса. -Негативация РИБТ (обычно не ранее, чем через 2—3 года после окончания лечения).

Далее за период с 1997 по 2015 годы были проанализированы данные о 1100 пациентах, получавших лечение по поводу сифилиса в кожно-венерологических учреждениях Московской области. Изучены архивные амбулаторные карты пациентов, снятых с учета в КВД Московской области, начиная с 1997 года по 2007 годы (270 больных) и эпикризы для снятия с учета 830 больных сифилисом за период 2013-2015 гг.

Проведен анализ результатов обследования 146 пациентов, находящихся под наблюдением в Московском областном клиническом кожно-венерологическом диспансере по поводу сохраняющихся резко положительных нетрепонемных и трепонемных серологических реакций, получивших лечение по поводу сифилиса в прошлом (от 1 года до 37 лет после проведения первичного лечения) за период 2014-2016 гг. Выборка производилась по порядку проводимых ликворологических исследований, отраженных в журнале регистрации результатов.

Проведено серологическое исследование крови, исследование ликвора.

Состояние сердечно-сосудистой системы оценивались по данным, полученным на базе отделений ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.В. Владимирского и районных ЦРБ/ЦГБ (Эхо-КГ, ЭКГ, коронарография, показатели липидного обмена, консультации кардиологов, кардиохирургов).

Проведён анализ амбулаторных карт пациентов с диагнозом «сифилис», посетивших амбулаторный приём в 2015-2016 гг. Отобраны карты больных (группа из 12 пациентов), имевших патологию органа зрения. Изучены выписки из стационарных историй болезни офтальмологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.В. Владимирского, куда эти пациенты госпитализировались для обследования, диагностики и где получали лечение по поводу поражения глаз. Пациентам проводилось серологическое и ликворологическое обследование, анализ результатов, сопоставление с клинической офтальмологической картиной, затем специфическое лечение и контрольное лабораторное и клиническое обследование.

При наблюдении за пациентами с нейросифилисом, получавшими лечение по поводу различных форм сифилиса с разной давностью первоначального лечения, возник вопрос о наличии различий в серологических показателях сыворотки крови и ликвора по сравнению с пациентами с впервые установленным диагнозом нейросифилиса, и различий в динамике серологических показателей крови и ликвора после лечения нейросифилиса у пациентов этих групп. Проведен анализ результатов серологического и ликворологического обследования двух групп больных с диагнозом «нейросифилис», впервые в жизни установленным (47 больных) или установленным спустя несколько лет после первоначального лечения (30 больных) до и после специфического лечения.

Методы исследования: аналитический и статистический.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении качества клинико-серологического контроля в динамике за период 18 лет были изучены архивные амбулаторные карты пациентов (270 больных) и эпикризы по снятию с учета (форма отчетности, принятая ГБУЗ МО МОККВД на территории Московской области – 830 пациентов). Распределение пациентов по группам представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение пациентов по группам в зависимости от сроков снятия с учета

1100 пациентов				
145	125	279	276	275
Сроки снятия с учета				
(1997-2002гг.)	(2006-2007гг.)	(2013г.)	(2014г.)	(2015г.)

В **1997-2002** гг. были сняты с учёта 145 больных ранними формами сифилиса: первичным - 32 (что составило 22 % от общего числа больных), вторичным - 48 (33%), скрытым ранним - 65 (45%).

Диагнозы были установлены в 1994-99 гг., т.е. в период пика заболеваемости сифилисом в Московской области. На момент установления диагноза все серологические тесты у пациентов были резко положительными (МРП, РСК с кардиолипидным и трепонемным антигенами). Лечение получали: препаратами водорастворимого пенициллина - 41 пациент, дюрантными препаратами пенициллина (бициллин-3,-5, бензатинбензилпенициллин) - 104 пациента. Из этой группы больных сняты с учета по окончании наблюдения - 100 человек, умерло - 5, сняты как неразысканные - 23 (15,8%), переведены в другие ЛПУ -17. Положительный результат микрореакции преципитации при снятии с учета имели 22 человека (22%).

В **2006-2007** гг. были сняты с учета 125 больных, которым в 2003-2004 гг. установлены следующие диагнозы: первичный сифилис – 6 (5%), вторичный – 37 (29%), ранний скрытый – 80 (64%), нейросифилис поздний с симптомами -1 (1%), кардиоваскулярный сифилис -1 (1 %).

Диагностика проводилась уже на фоне снижения заболеваемости и изменения её структуры в сторону появления поздних форм. Для основного лечения по-прежнему предпочтение отдавалось дюрантным препаратам пенициллина. Бензилпенициллина натриевой солью пролечен 31 пациент, бензатинбензилпенициллином- 62, бициллином-5 - 6 , прокаин-

пенициллином - 7, эритромицином - 2, цефтриаксоном – 3 пациента. Уклонились от лечения – 14 больных.

Сняты с учета по окончании наблюдения - 59 человек (47,2%), 8 – как переведенные в другие ЛПУ, 58 - как разысканные (46,4%).

В **2013** году сняты с учета 279 больных. Это пациенты, которым в 2001-2010 гг. были поставлены диагнозы: первичный сифилис - 22 (8%), вторичный – 51 (18%), ранний скрытый – 158 (57%), поздний скрытый – 10 (4%), скрытый неуточненный -37 (13%), кардиоваскулярный - 1 (0,35).

Лечение бензилпенициллина натриевой солью получили 102 пациента (36,%), бензатинбензилпенициллином - 60, цефтриаксоном - 39, бициллином-5 – 17, прокаин-пенициллином – 12 больных. Не получили лечение 49 пациентов.

Сняты с учета из этой группы: по окончании сроков наблюдения – 185 человек, 74 - сняты с учета как разысканные (26,7%), умерли – 8 (одна женщина сразу после установления диагноза кардиоваскулярного сифилиса), переведены под наблюдение других учреждений - 12 пациентов. Из данной группы 74% диагнозов изначально приходилось на скрытые формы заболевания, при этом не предпринимались попытки к обследованию пациентов для выявления специфических поражений внутренних органов и нервной системы. Необходимо отметить также, что из 185 пациентов, снятых с учёта по окончании сроков наблюдения, 49 имели положительные НТТ (26,4%).

В **2014** году сняты с учета 276 пациентов, которым в 2001-2011 годах установлены диагнозы: первичный сифилис – 17 (6%), вторичный - 47 (17%), ранний скрытый – 152 (55%), поздний скрытый - 16 (6%), скрытый неуточненный – 39 (14%), врожденный – 1 (0,35%), нейросифилис - 4 (2%). Скрытые формы в этой группе также составили 75%.

Среди препаратов, применявшихся для основного лечения, бензилпенициллина натриевую соль получили 44 пациента, бензатинбензилпенициллин - 29, бициллин-5 - 71, прокаин-пенициллин - 3, доксициклин – 5, цефтриаксон - 101 пациент. Не получили лечения – 23 пациента.

Сняты с учета по окончании сроков наблюдения 162 пациента, 109 – не разысканы (39%), 2 - умерли, 3 – переведены в другие учреждения. Обследование специалистами проводилось по показаниям (в единичных случаях), первоначальное ликворологическое исследование выполнено всего у 12 пациентов (4,3 %).

В **2015** году сняты с учета 275 пациентов, которым в 2001-2012 годах установлены диагнозы: первичный сифилис – 15 (5,4%), вторичный – 55 (20%), ранний скрытый – 130 (47,2%), поздний скрытый -14 (5%), скрытый неуточненный – 54 (19,2%), врожденный – 1 (0,35%), нейросифилис – 4 (1,8%), поздний кардиоваскулярный сифилис – 2 (0,72%).

Как и в предыдущем случае, доля поздних и скрытых форм составляет почти 75% (74,2%) от всей заболеваемости в этой группе.

Среди препаратов, применявшихся для основного лечения, бензилпенициллина натриевую соль получили 47 пациентов, бензатинбензилпенициллин - 83, цефтриаксон – 35, бициллин-5 - 4, прокаин-пенициллин-2, доксициклин-1, азитромицин-1. 98 пациентов не пролечены (17 – вовсе уклонились от лечения, остальные 81 получили неадекватное лечение). Сняты с учета по окончании сроков наблюдения 148 пациентов, 17- умерли, 24 – переведены в другие учреждения, 86 – не разысканы (31%). По умершим пациентам в медицинской документации отражена причина смерти только в 3 случаях: в двух - это проявления позднего кардиоваскулярного сифилиса, в одном - туберкулез.

Обобщая все вышесказанное, данные о причинах снятия с учета пациентов можно представить в сравнительной таблице 3.

Таблица 3 - Причины снятия с учета в динамике по годам (абс., %)

Причины снятия с учета	1997-2002 гг.	2006-2007 гг.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
По окончании наблюдения	100 (68%)	59 (47,8%)	185 (66,3%)	162 (58,6%)	148 (53,5%)
Неразысканные	23 (15,8%)	58 (46,4%)	74 (26,7%)	109 (39%)	86 (31,2%)
Переведенные в другие ЛПУ	17	8	12	3	24
Умерли	5	-	8	2	17

При анализе данных обследования в группе пациентов, снятых с учета по окончании сроков наблюдения, обращает на себя внимание, что основное и дополнительное лечение не привело к негативации нетрепонемных тестов у 22-53% больных.

При такой большой доле больных с сохраняющимися положительными НТТ, число пациентов, обследованных ликворологически, было очень малым (максимально в 2014 году 4%). Из общего числа пациентов, снятых с учёта в 2013-2015 годах (830 человек) имели положительные нетрепонемные тесты в период контроля и при снятии с учета не проходили серологического обследования (группа неразысканных) - 376 человек (45,3 %).

Пациенты, снятые с учета как окончившие наблюдение с положительными НТТ и пациенты неразысканные, состояние серологических тестов которых неизвестно, были определены в группу потенциально предрасположенных к развитию поздних форм сифилиса. Данные о доле этих пациентов по годам представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Группа пациентов, потенциально предрасположенных к развитию поздних форм.

Годы снятия с учёта	Окончившие наблюдение с «+» НТТ, (%)	Неразысканные (%)	Всего (%)
1997-2002	22%	15,8%	37,8%
2006-2007	28,8%	46,4%	75,2%
2013	26,4%	26,7%	53,1%
2014	53%	33%	86%
2015	39,8%	31,2%	71%

Таким образом, доля пациентов, у которых можно прогнозировать развитие поздних форм сифилиса, колеблется от 37,8% до 86% за исследуемый период. Сведения о количестве ликворологических исследований за этот период представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Ликворологическое обследование в исследуемых группах (число обследованных пациентов за период диспансерного наблюдения)

1997-2002	2006-2007	2013	2014	2015
не проводилось	не проводилось	3 (1,07%)	12 (4,3%)	4 (1,45%)

Из 148 больных, снятых с учета по окончании сроков наблюдения в 2015 году: 59 с «+» НТТ (39,8%), 31 из них проведено дополнительное лечение, произведено всего 4 (!!!) спинномозговые пункции.

Далее был проведен анализ данных обследования 146 пациентов, получивших лечение по поводу сифилиса в прошлом (от 1 года до 37 лет назад), находящихся под наблюдением в МОККВД по поводу сохраняющихся положительных результатов нетрепонемных (91,4%) и резко положительных трепонемных серологических реакций.

По времени установления первичного диагноза пациенты были условно разделены на 3 группы:

I группа – диагноз «сифилис» поставлен в 2010-2015гг. (50 больных), часть больных еще находятся на диспансерном учете;

II группа – диагноз «сифилис» поставлен в 2000-2009 гг. (45 больных), подавляющее большинство сняты с диспансерного учета;

III группа – диагноз «сифилис» поставлен с 1990-1999 гг. (50 больных).

Одна пациентка, получавшая лечение по поводу сифилиса в 1979 году, не вошла в эти группы. У неё спустя 37 лет развились поздние изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (её история болезни в диссертации приведена в качестве клинического примера).

Всем пациентам проведено следующее обследование:

1) серологическое исследование крови (РМП с титром, ИФА сумм, IgM, IgG; РПГА с титром; РИФ 200, РИФ авс);

2) ликворологическое исследование (белок, цитоз, реакция Панди, VDRL, ИФА IgG, РПГА с титром, РИФц);

3) биохимические показатели крови (липидный профиль, аминотрансферазы, общий билирубин);

4) ЭКГ, ЭХО-КГ, коронарография, консультации кардиологов и неврологов на базе МОНИКИ и районных ЦРБ/ЦГБ.

После обследования пациентов диагноз «нейросифилис» устанавливался при наличии положительного теста VDRL в ликворе и/или повышенном значении белка/цитоза в сочетании с положительными трепонемными реакциями (РПГА, ИФА IgG, РИФц). Диагноз кардиоваскулярного сифилиса устанавливался по совокупности данных ЭКГ, Эхо-КГ, коронарографии: при обнаружении расширения корня или восходящего отдела аорты, уплотнения стенок аорты, уплотнения створок аортального клапана, деформаций створок аортального клапана, аортальной регургитации различной степени, снижения ФВ ниже 55% по Тейхгольцу, наличия очаговых зон гипокинеза миокарда у пациентов без предшествующего ИМ, изменения проводящей системы миокарда, нарушения сердечного ритма, сужения коронарных артерий в области устьев. При отсутствии достоверных объективных данных для установления диагноза нейросифилиса (НС) или кардиоваскулярного сифилиса (КВС), но при наличии жалоб кардиологического или неврологического характера и резко положительных серологических реакциях крови назначалось дополнительное лечение по схеме НС (раннего или позднего) или позднего КВС, с дальнейшим клинико-серологическим наблюдением.

Из 50 обследованных **I группы** три пациента имеют «-» НТТ и 47 имеют «+» НТТ. Из 50 пациентов 37 находятся на диспансерном клинико-серологическом наблюдении в районных диспансерах Московской области. Основное лечение было проведено: бициллином-5 – 12 пациентам, цефтриаксоном – 25, бензилпенициллина натриевой солью в стационаре – 10 пациентам, бензатинбензилпенициллином - 2. Схема лечения достоверно не известна у одного пациента.

После проведенного дообследования в МОККВД поставлены следующие диагнозы: нейросифилис - в 11 случаях (22%) (в 10 – поздний асимптомный НС, в одном - поздний НС с симптомами); поздний кардиоваскулярный сифилис – у 5 больных (10%). У одного пациента

диагностировано сочетание позднего нейросифилиса и позднего кардиоваскулярного сифилиса. Дополнительное лечение по схеме позднего кардиоваскулярного сифилиса было назначено 4 пациентам (8%), одному - лечение по схеме позднего нейросифилиса, 22 – дополнительное лечение по схеме позднего скрытого сифилиса, и продолжение КСК (без лечения) – 8 больным.

В структуре **II группы** из 45 больных: 38 пациентов с «+» НТТ, 7 с «-» НТТ. Основное лечение пациенты получали от 7 до 17 лет назад. Это лечение проводилось: цефтриаксоном у 6 больных, бензатинбензилпенициллином у 17, бензилпенициллина натриевой солью – у 9, доксициклином – у 1, бициллином-5 – у 4, у 8 пациентов схема основного лечения неизвестна.

После обследования в МОККВД: нейросифилис выявлен у 14 пациентов (поздний асимптомный нейросифилис -10, поздний НС с симптомами – 4), что составляет 31 % случаев. Поздний кардиоваскулярный сифилис диагностирован у 6 пациентов, что составляет 13,3 % среди всех больных II группы. Назначено дополнительное лечение по схеме нейросифилиса – 3 пациентам. Также трем пациентам рекомендовано провести дополнительное лечение по схеме позднего кардиоваскулярного сифилиса. У двух пациентов выявлено сочетание позднего НС и КВС. Получили дополнительное лечение по схеме позднего скрытого сифилиса и продолжают КСК - 11 больных. Продолжить сероконтроль без проведения дополнительного лечения рекомендовано 10 пациентам.

В **III группе** из 50 обследованных положительные и резко положительные НТТ при обследовании выявлены у 42 пациентов, у 8 - отрицательные. Основное лечение было проведено – бензатинбензилпенициллином 18 больным, бензилпенициллина натриевой солью - 11, доксициклином- 1, прокаин-пенициллином – 1, бициллином-5 – 1, схема неизвестна у 18 пациентов.

От первоначального лечения до обследования в МОККВД прошло от 17 до 27 лет. После проведения диагностического комплекса выявлен поздний нейросифилис у 10 пациентов (у 8 больных - асимптомный, у 2 поздний НС с симптомами), что составляет 20% случаев. Поздний кардиоваскулярный сифилис выявлен у 10 пациентов (20%), причем у трех с отрицательными НТТ. У одного пациента диагностировано сочетание позднего асимптомного нейросифилиса и позднего кардиоваскулярного сифилиса. Провести лечение по схеме позднего кардиоваскулярного сифилиса рекомендовано 3 больным. Дополнительное лечение по схеме позднего скрытого сифилиса - 11. Продолжить клинико-серологический контроль и Эхо-контроль – 9 пациентам. Обобщенные результаты обследования представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Результаты обследования пациентов.

	I	II	III	Всего
НС	10	14	10	34 (23%)
КВС	5	6	10	21(14%)
Дополнительное лечение по схеме НС	1	3	-	4
Дополнительное лечение по схеме КВС	4	3	3	10
Дополнительное лечение по схеме А52.8	20	11	19	52

Из таблицы видно, что во II группе с давностью инфицирования от 8 до 17 лет преобладают пациенты с нейросифилисом. При давности от 18 до 27 лет доли пациентов с поздним нейросифилисом и поздним кардиоваскулярным сифилисом становятся равными. Обращает на себя внимание также факт обнаружения несоответствия первоначально установленного диагноза «сифилис скрытый ранний», после обследования, при котором у пациентов выявлялись поздние манифестные формы сифилиса. Так, в I группе больные, у которых выявлены поздние формы, по всей видимости, не были качественно обследованы перед основным лечением и симптомы поздних форм пропущены при постановке диагноза. Всего 24 пациентам из 146 было рекомендовано продолжить клинко-серологический контроль без назначения дополнительного лечения. Сведения о том, какие препараты использовались для первоначального лечения у пациентов с выявленными манифестными формами сифилиса, представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Препараты первоначального лечения у пациентов с манифестными поздними формами.

Диагнозы	НС	КВС
Всего пациентов	34	22
Бензилпеницилина натриевая соль	9	5
Бициллин-5	5	2
Бензатинбензилпенициллин	10	5
Цефтриаксон	5	4
Доксициклин	-	1
Неизвестен	5	5

Из таблицы 7 видно, что в лечении при первоначальном установлении диагноза сифилиса преобладали препараты пенициллина. Среди препаратов пенициллина превалировали дюрантные, нередко (в 14 случаях из 36) использовался растворимый пенициллин – натриевая соль. Препараты резерва применялись редко – всего в 10 случаях (в 9 из них – цефтриаксон). Это позволяет сделать вывод о том, что развитие поздних форм сифилиса у леченых больных не зависит от препарата, назначаемого при первоначальном лечении.

При статистической обработке данных продолжительности периода от момента инфицирования до развития поздних форм сифилиса определен U-критерий Манна-Уитни, так как этот критерий не требует наличия нормального распределения сравниваемых совокупностей. Выборка разбита на два периода (T1 и T2). Измерения в год установления диагноза и 2015 год равны в период наблюдения за больными от 11 лет, то есть развитие поздней формы заболевания происходит когда $T \Rightarrow 11$ лет.

Следующим этапом исследования стало изучение современной клинической картины, а также эффективности лечения специфических поражений структур глаза.

Диагноз сифилитического поражения органа зрения устанавливается на основании стандартных методов (клинических, серологических) и клинико-инструментальных традиционных и специальных офтальмологических методов исследования, таких, как визометрия, периметрия, офтальмоскопия, биомикроскопия, тонометрия, оптическая когерентная томография (ОКТ), регистрация паттерна электроретинограммы (ЭРГ), электрофизиологические исследования (ЭФИ). При наличии жалоб на снижение слуха у пациента с серопозитивностью необходим осмотр оториноларинголога с проведением аудиограммы. Эти же методики позволяют отслеживать процесс разрешения воспалительных явлений после специфического лечения.

Для лечения специфической патологии органа зрения и слуха применяются схемы, аналогичные схемам лечения нейросифилиса.

Наблюдение проводилось за период 2015-2016 г.г. Всего за указанный период отобраны 12 карт больных сифилисом с поражением органа зрения (в 2015 г. - 3, в 2016 г. - 9). Мужчин - 6, женщин 6. Из 12 больных ранее лечились по поводу сифилиса 6 пациентов (за 21, 16, 14, 9, 8 и 3 года до появления заболевания глаз). Средний возраст больных составил 39,8 лет (от 28 до 51 года). Ликворологическое исследование проведено 5 больным (1 пациент от проведения СМП категорически отказался). Диагноз нейросифилиса подтверждён у 2 пациентов. У 3 больных выявлено изолированное поражение структур глаза при отсутствии патологии в ликворе. Пациенту, который отказался от проведения СМП, рекомендовано проведение лечения по схеме позднего нейросифилиса. У всех пациентов ВИЧ-статус отрицателен. Положительные и резко положительные результаты нетрепонемных тестов выявлены у 4 пациентов,

отрицательные – у 2. Трепонемные тесты положительны у всех обследованных. Диагностирована следующая офтальмологическая патология: хронический сифилитический хориоретинит – у 2 пациентов, тромбоз вен сетчатки – у 1, частичная дистрофия сетчатки у 1, неврит зрительных нервов у 2 (в т.ч. один ретробульбарный неврит), атрофия зрительных нервов у 1 (частичная), начальная катаракта, как последствие перенесенного хориоретинита – у 1. У двоих из перечисленных пациентов отмечено сочетание хориоретинита с частичной атрофией сетчатки и хориоретинит с начальной катарактой. Все пациенты с леченым сифилисом в анамнезе имели офтальмологические проявления, характерные для хронических дистрофических изменений структур глаза. После проведенного специфического лечения пациенты вновь были обследованы офтальмологом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.В. Владимирского. Из 6 пациентов с леченым сифилисом в анамнезе, после проведенной терапии значимые положительные изменения со стороны функции зрения произошли только у одной пациентки, в 5 случаях частичные атрофические изменения сетчатки и зрительного нерва были необратимы.

При наблюдении за группой пациентов с нейросифилисом, получавших лечение по поводу различных форм сифилиса с разной давностью первоначального лечения, возник вопрос о наличии различий в серологических показателях сыворотки крови и ликвора по сравнению с пациентами с впервые установленным диагнозом нейросифилиса, и различий в динамике серологических показателей крови и ликвора после лечения нейросифилиса у пациентов этих групп. С этой целью были изучены амбулаторные карты пациентов с диагнозом: нейросифилис, установленным в 2014-2017 гг., среди них:

-I группа - 47 пациентов, с впервые выявленным нейросифилисом;

-II группа - 30 пациентов с нейросифилисом, которые получали лечение по поводу сифилиса в анамнезе. Исходные диагнозы в этой группе были поставлены с 1990 по 1999 гг. 9 больным, с 2000 по 2010 - 10 пациентам, и с 2010 по 2015 - 11 больным. У одного пациента был первоначальный диагноз А 51.0, у двоих - А 51.3, у 6 больных - А 51.5, у 4 - А 53.0, у 17 диагноз точно неизвестен.

Основное лечение проводилось у 5 пациентов – бициллином – 3 и -5, цефтриаксоном - у 4, бензатинбензилпенициллином у 5, бензилпенициллина натриевой солью у 7 больных. У 9 больных схема основного лечения неизвестна. Дополнительное лечение проводилось двум больным цефтриаксоном по 1,0 №20.

В I группе у 9 пациентов АСНС ранний, у 16 – АСНС поздний, у 14 АСНС неуточненный, МВС поздний - у 8 больных. Во II группе АСНС поздний – у 21 пациента, АСНС неуточненный – у 3, МВС – поздний у 6 больных.

При изучении показателей серологических реакций сыворотки крови и показателей ликвора выявились некоторые различия, так в I группе титры сыворотки в РПР колебались в диапазоне от 3+ 1:2 до 4+ 1:1024, в РПГА от 4+1:640 до 4+ 1:327680. Во II группе в РПР от 1+ до 4+1:256, в РПГА от 4+1:1280 до 4+1:81920. В ликворе в I группе в РПГА от 1+ 1:20 до 4+1:40960, во II группе в РПГА от 2+1:80 до 4+1:20480.

Всем пациентам проведено лечение согласно Федеральным клиническим рекомендациям РОДВК от 2015 года в кожно-венерологических диспансерах Московской области водорастворимым пенициллином по 10-12 млн. ЕД в/в кап. 2 раза в сутки 1 или 2 курса (в зависимости от диагноза) по 20 дней. Далее через 6-8 месяцев проведено контрольное обследование крови и ликвора. На контрольное обследование явились только 10 пациентов (четверо из I группы и шестеро из II группы).

При сравнении результатов лечения по группам:

I группа(n=4): частичный регресс клинических проявлений – 2 (n=2)

серореакции – снижение позитивности – 4

ликвор: санация – 3, частичная санация – 1

II группа(n=6): частичный регресс клинических проявлений – 2 (n=2)

серореакции – снижение позитивности – 4, без динамики – 2

ликвор: санация – 3, частичная санация – 1, без динамики – 2.

В результате эффективность лечения в отношении клинических проявлений в обеих группах не отличалась, лабораторные показатели (серологические тесты в крови и показатели в ликворе) характеризовали более высокую эффективность лечения в I группе больных.

Контрольные серологические и ликворологические показатели после лечения указывают на более низкую эффективность лечения НС у лиц с леченым сифилисом в анамнезе, что требует изменения методики лечения этой группы пациентов.

ВЫВОДЫ.

1. Анализ документов (с 1976 по 2015г.г.), регламентирующих методику проведения клинико-серологического контроля после лечения больных сифилисом, показал, что за указанный период значительно снизились требования как к длительности контрольного периода (с первоначальных 5 лет для всех форм сифилиса до 2 и максимально 3 лет при поздних формах заболевания), так и к качеству обследования при снятии с учёта (от обязательного обследования специалистами и проведения СМП до проведения этих мероприятий «по показаниям»). Фактически это привело к полному отказу от ликворологического обследования и в период диагностики, и при снятии с учёта.

Обследование для выявления сердечно-сосудистой патологии регламентирующими документами вообще не предусмотрено.

2. При изучении историй болезни 1100 больных сифилисом, снятых с учёта в период с 1997 по 2015г.г., установлено, что проходили наблюдение и были сняты по его окончании немногим более половины больных (в разные годы от 53,5% до 68%), причём с положительными результатами НТТ – от 22% до 53% из них. Доля снятых с учёта как «неразысканные» в разные годы составляла от 15,8% до 46,4%. «Неразысканными» считали больных, которые не являлись на приём после 2-3 вызовов письмом. За последние годы (2013-2015), когда были сняты с учёта в общей сложности 830 больных, значительная их часть (45,3%) имели положительные результаты НТТ в период контроля и не проходили серологического обследования при снятии с учёта. Ликворологическое обследование при снятии с учёта было проведено лишь в единичных случаях: из 1100 больных прошли такое обследование за весь исследуемый период только 19 человек (1,7%).

3. При обследовании больных с сохраняющимися положительными результатами НТТ после лечения, проведённого от 2 до 37 лет назад, поздние формы нейро- и кардиоваскулярного сифилиса выявлены в 38,3% случаев (у 56 пациентов из 146). Это показывает, что лечение сифилиса по принятым схемам во многих случаях не предупреждает развития тяжёлых поздних форм заболевания.

4. Полученные данные показывают, что максимальная частота выявления поздних форм специфического поражения нервной и сердечно-сосудистой систем наблюдается в группе с давностью перенесенного сифилиса от 8 до 17 лет (в 28,5% поздний нейросифилис и в 13,3% - поздний кардиоваскулярный сифилис). Это обстоятельство может служить ориентиром при пересмотре длительности клинико-серологического контроля после лечения сифилиса и улучшения его качества. Развитие поздних форм сифилиса у больных, получивших ранее лечение по поводу сифилиса, не зависит от препарата, назначенного при первоначальном лечении, и может быть объяснено способностью бледных трепонем к образованию форм выживания – цист, L-форм.

5. Учитывая возможность патологии органа зрения у лиц, получивших в анамнезе лечение по поводу сифилиса, рекомендуется обследование офтальмолога пациентам с сохраняющимися положительными нетрепонемными тестами в сыворотке крови и высокими титрами трепонемных серореакций. Сифилис в анамнезе может быть причиной кератита, катаракты, глаукомы, что требует совместного наблюдения пациента у дерматовенеролога и офтальмолога для определения дальнейшей тактики и необходимости назначения дополнительного специфического лечения.

6. Пациенты с леченым сифилисом в анамнезе имели в период диагностики позднего НС более низкие титры серореакций в крови и менее выраженную патологию в ликворе в сравнении с впервые диагностированными. Контрольные серологические и ликворологические показатели после лечения указывают на более низкую эффективность лечения НС у лиц этой группы. Возможно, для них требуется более интенсивное лечение НС.

7. Результаты настоящего исследования позволяют утверждать, что клинико-серологический контроль после лечения больных сифилисом в его сегодняшнем виде и на современном эпидемиологическом фоне не выполняет функции критерия эффективности лечения больных сифилисом и нуждается в существенной модернизации. Лица с сохраняющимися позитивными серологическими тестами являются группой риска по развитию НС и КВС, что требует включения в регламент КСК регулярного исследования ликвора и ЭХО-КГ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. План ведения пациентов при диагностике и после лечения сифилиса:

1.1 Длительность клинико-серологического контроля должна составлять:

а) после лечения по поводу сифилиса первичного серонегативного - 1 год;

б) после лечения по поводу первичного и вторичного сифилиса – 5 лет;

в) при серорезистентности после лечения первичного и вторичного сифилиса, а также после лечения всех форм скрытого, нейросифилиса и висцерального сифилиса – не менее 12 лет.

1.2 Ликворологическое обследование показано при диагностике всех форм сифилиса, кроме первичного серонегативного. При отсутствии патологии в ликворе в диагностическом исследовании повторное исследование СМЖ производится при снятии с учёта или при возникновении неврологической симптоматики. В случае установления диагноза нейросифилиса (асимптомного или с симптомами) контрольное исследование ликвора производится через 6 месяцев после лечения, в дальнейшем – каждые 6 месяцев до санации СМЖ и затем – 1 раз в 2 года и при снятии с учёта.

1.3 ЭКГ и Эхо-КГ показано больным всеми формами скрытого сифилиса в период диагностики, для выявления изменений сердечно-сосудистой системы, характерных для этой инфекции. По показаниям проводятся и другие виды инструментального обследования (коронарография, КТ, МРТ и др.). В случае установлении диагноза кардиоваскулярного сифилиса повторные ЭКГ и Эхо-КГ назначают через 6 месяцев, а потом 1 раз в год до снятия с учёта и при снятии с учёта.

1.4 Клинический осмотр специалистов (невролога, офтальмолога, отоларинголога, терапевта, по показаниям – кардиолога) при снятии с учёта проводится всем больным, получившим лечение по поводу любых форм сифилиса, а по показаниям – в период наблюдения.

1.5 УЗИ органов брюшной полости и биохимический анализ крови (глюкоза, липидный профиль, печёночные ферменты, мочевины, мочевая кислота и др.) рекомендованы всем больным со скрытыми и поздними формами сифилиса – в процессе диагностики и через год после лечения, а также по показаниям в процессе клинко-серологического контроля.

2. При поражении органов зрения и слуха у больных сифилисом внутривенная антибиотикотерапия по схеме лечения нейросифилиса (раннего или позднего) должна быть начата сразу по установлении диагноза, независимо от результатов ликворологического обследования. Ликвор при поражении органов чувств может быть как патологическим, так и нормальным. Параллельно с антибиотикотерапией пациент должен получать симптоматическое лечение и быть под наблюдением офтальмолога или отоларинголога. Контрольные осмотры соответствующего специалиста проводятся в следующие сроки после лечения: 6 месяцев, 1 год и затем при снятии с учёта.

3. Больным нейросифилисом, которые в прошлом получали лечение по поводу различных форм сифилиса, следует проводить не 2, а 3 курса специфической антибиотикотерапии.

4. Медицинская документация по больным всеми формами сифилиса, первоначальным результатам обследования, данным о лечении и серологическом контроле должна храниться не менее 25 лет (в электронном виде с защищенным доступом, либо на бумажном носителе).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Д.В. Бохонович**, О.В. Залевская, О.К. Лосева. Анализ качества клинко-серологического контроля после лечения больных сифилисом // Тезисы докладов VIII Международного форума дерматовенерологов и косметологов 18 – 20 марта 2015 года. М., 2015.
2. **Бохонович Д.В.**, Лосева О.К., Юдакова В.М., Максимова И. В. Результаты обследования пациентов с сифилисом в анамнезе. // Материалы V Московского Форума «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» 14 – 16 октября 2015 года. М. 2015. С. 7 – 8.
3. «Результаты обследования пациентов с сифилисом в анамнезе». **Бохонович Д.В.**, Лосева О.К., Юдакова В.М., Максимова И.В. // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** 2015 №18(6): 59-62.

4. **Бохонович Д.В.**, Лосева О.К., Залевская О.В. Анализ качества клинико-серологического контроля после лечения больных сифилисом. // **Клиническая дерматология и венерология**. 2016. №2. С. 33-38.
5. Kvizhinadze G., Loseva O., Zalevskaya O., **Bohonovich D.**, Yudakova V. Syphilitic aortic aneurysms (Moscow and Moscow region materials). \ 25-th EADV Congress 28 September- 2 October 2016. Austria, Vienna. P. 2215. (Abstract).
6. **Бохонович Д.В.**, Лосева О.К., Устьянцев Ю.Ю., Квижинадзе Г.Н., Залевская О.В., Юдакова В.М., Чернышева Н.В. Поздние формы нейро- и кардиоваскулярного сифилиса у больных с первичным сифилисом в анамнезе.// **«Клиническая дерматология и венерология»**. 2016 г. №6. С.29-34.
7. **Бохонович Д.В.**, Лосева О.К., Устьянцев Ю.Ю., Квижинадзе Г.Н., Залевская О.В., Юдакова В.М., Чернышева Н.В. Поздние формы нейро- и кардиоваскулярного сифилиса у больных с первичным сифилисом в анамнезе.//IX Международный форум дерматовенерологов и косметологов «Перспективы дерматовенерологии и косметологии XXI века – приоритет эффективности и персонализированной медицины». Москва, «Крокус Экспо». 16-18 марта 2016года. Сборник тезисов. С. 58.
8. **Бохонович Д.В.**, Лосева О.К., Важбин Л.Б., Юдакова В.М., Чернышева Н.В., Залевская О.В. Поздние манифестные формы сифилиса у ранее леченных больных.// «Рахмановские чтения: от дерматологии А.И.Поспелова до наших дней – 170 лет» XXXIII научно-практическая конференция с международным участием, посвящённая 170-летию со дня рождения А.И.Поспелова. Сборник тезисов. 29 января 2016г. Москва. С.16-19.
9. Лосева О.К., Квижинадзе Г.Н., Залевская О.В., **Бохонович Д.В.** Поражение аортального клапана при позднем кардиоваскулярном сифилисе (по данным Москвы и Московской области). // Рахмановские чтения: наследие наших учителей в современной отечественной дерматологии. XXXIV научно-практическая конференция с международным участием. Москва. 27 января 2017 г.Сборник тезисов. С. 88-90.
10. **Бохонович Д.В.**, Лосева О.К., Рябцева А.А., Коврижкина А.А., Важбин Л.Б., Юдакова В. М., Чернышёва Н.В. Поражение органа зрения при сифилисе. // X международный форум дерматовенерологов и косметологов. Москва. «Крокус Экспо». 15-17 марта 2017г. Тезисы докладов. С. 59-60.
11. Квижинадзе Г.Н., Лосева О.К., Залевская О.В., **Бохонович Д.В.**, Юдакова В.М. Стеноз устьев коронарных артерий при кардиоваскулярном сифилисе. // X международный форум дерматовенерологов и косметологов. Москва. «Крокус Экспо». 15-17 марта 2017г. Тезисы докладов. С. 83.

12. **Бохонович Д.В.**, Лосева О.К., Залевская О.В., Юдакова В.М., Чернышёва Н.В. Сравнение клинико-серологических показателей в двух группах больных при диагностике нейросифилиса. Сборник тезисов VII Межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов 19-20 октября 2017года, Москва. С. 41-42.
13. George Kvizhinadze,, Olga Loseva, **Diana Bohonovich**, Valentina Yudakova, Olga Zalevsakya SYPHILITIC CORONARY ARTERY OSTIAL STENOSIS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR SYPHILIS (MOSCOW REGION MATERIALS). 26-й Конгресс ЕАДВ 13-17 сентября 2017г. Женева. Abstract on USB.
14. Лосева О.К., Гладько В.В., Залевская О.В. , Бохонович Д.В. , Кисель О.В., Землякова С.С., Гладько О.В. Поздний кардиоваскулярный сифилис: клиника, диагностика, ведение больных. Учебное пособие. - М.: МГУПП, 2017. - 55 с.
15. Лосева О.К., **Бохонович Д.В.**, Юдакова В.М., Старцева Г.А., Ливахова С.В. Поздние формы нейросифилиса в актуальной клинической практике. // Материалы XI Международного Форума дерматовенерологов и косметологов. Москва, «Крокус Экспо» 14-16 марта 2018г. С. 91-92.
16. **Бохонович Д.В.**, Лосева О.К., Рябцева А.А., Коврижкина А.А., Юдакова В.М., Чернышева Н.В. Поражения органа зрения при сифилисе. **Российский офтальмологический журнал.** 2018; 11(2): 46-53.
17. Лосева О.К., Залевская О.В., Бохонович Д.В., Матынкина Н.В., Максимова И.В. Поздний нейросифилис в психиатрическом стационаре. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** 2018;10:С. 19-24.
18. **Бохонович Д.В.**, Залевская О.В. Исследование ликвора как метод диагностики нейросифилиса и профилактики его тяжелых форм. // Сборник статей межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии», 23-24 мая 2018 года. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.В.Владимирского. 2018; С. 12-14.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ИФА – иммуноферментный анализ (зарубежный аналог ELISA)

КВД – кожно-венерологический диспансер

КВС – кардиоваскулярный сифилис

КСК – клинико-серологический контроль

КСР – комплекс серологических реакций

КТ – компьютерная томография

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

МРТ – магнитно-резонансная томография

НТТ – нетрепонемные тесты

НС - нейросифилис

СМП – спинно-мозговая пункция

ТТ – трепонемные реакции

РИБТ – реакция иммобилизации бледных трепонем

РСК – реакция связывания комплемента

РПГА – реакция пассивной гемагглютинации

РМП (МР) – реакция микропреципитации (микрореакция)

РИФ (РИФ200,РИФавс) реакция иммунофлюоресценции (модификации)

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ - электрокардиография

Эхо-КГ - эхокардиография

VDRL - Venereal Disease Research Laboratory

IgG и IgM – иммуноглобулины класса М и G

RPR - rapid plasma reagin – быстрый плазмареагиновый тест