

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ [ПРОЕКТ] ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВРОЖДЕННОГО СИФИЛИСА

Разработчики: Российская Ассоциация Специалистов Перинатальной Медицины (РАСПМ), ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА, ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный педиатрический медицинский университет, Институт Перинатологии и Педиатрии ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова, РУДН, кафедра репродуктивной МГМСУ им. А.И. Евдокимова, группа компаний «Мать и Дитя», ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

Содержание

Авторы клинических рекомендаций.....	3
Область применения.....	6
Общие положения.....	6
Методология.....	6
Термины и определения.....	10
Сокращения.....	11
Введение.....	11
Общие сведения.....	11
Этиология.....	11
Эпидемиология.....	12
Классификации врожденного сифилиса.....	12
Клиническая картина.....	14
Диагностика врожденного сифилиса.....	25
Лечение врожденного сифилиса.....	31
Организационные аспекты.....	31
Профилактика врожденного сифилиса.....	32
Библиография.....	Ошибка! Закладка не определена.

Авторы клинических рекомендаций

Настоящие клинические рекомендации разработаны:

Фамилии, имена, отчества разработчиков	Место работы с указанием занимаемой должности, ученой степени и звания	Адрес места работы с указанием почтового индекса	Рабочий телефон с указанием кода города*
Васильев Валерий Викторович	Руководитель отдела врожденной инфекционной патологии – ведущий научный сотрудник ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, профессор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова, профессор, доктор медицинских наук	191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41 (кафедра – ул. Миргородская, д.3, КИБ им. С.П.Боткина, 8-е отделение)	
Володин Николай Николаевич	Президент РАСПМ, ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева		
Горланов Игорь Александрович	Заведующий кафедрой дерматовенерологии СПбГПМУ, профессор, доктор медицинских наук	194100 Санкт-Петербург, Литовская 2, кафедра дерматовенерологии	
Горшков Дмитрий Александрович	Врач реаниматолог отделения реанимации новорожденных ФБГУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»,	197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2	
Иванов Дмитрий Олегович	Директор института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова», заведующий кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова профессор, доктор медицинских наук	197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2	

	наук		
Кузьмин Владимир Николаевич	Профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии , д.м.н.	Ленинский проспект, 117	
Курцер Марк Аркадьевич	Председатель совета директоров группы компаний «Мать и Дитя», член-корр РАН, профессор	МО, д. Лапино	
Леина Лариса Михайловна	Доцент кафедры дерматовенерологии СПбГПМУ, кандидат медицинских наук	194100 Санкт-Петербург, Литовская 2, кафедра дерматовенерологии	
Лобзин Юрий Владимирович	Директор ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук	197022, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9.	
Милявская Ирина Романовна	Доцент кафедры дерматовенерологии СПбГПМУ, кандидат медицинских наук	194100 Санкт-Петербург, Литовская 2, кафедра дерматовенерологии	
Овсянников Дмитрий Юрьевич	Зав кафедрой педиатрии РУДН, д.м.н.	Москва, Ул. Миклухо Маклая, 1	
Панкратьева Людмила Леонидовна	ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, зав. отделением, к.м.н.	Москва, ул. Саморы Машела, 1	
Петренко Юрий Валентинович	Заведующий НИЛ физиологии и патологии новорожденных института перинатологии и педиатрии ФБГУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова», главный неонатолог СЗФО России	197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2	
Федосеева Татьяна Александровна	Старший научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных института		

	перинатологии и педиатрии ФБГУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»		
Шабалов Николай Павлович	Заведующий кафедрой детских болезней Военно-медицинской Академии им. С.М. Кирова	197245, Санкт-Петербург, ул. Боткинская, д. 8	

*Вопросы и обращения к авторам Рекомендаций направляйте по электронной почте на адрес info@raspm.ru, указывая в теме письма «Проект клинических рекомендаций по врожденным инфекциям».

Область применения

Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике врожденного сифилиса, предназначены для применения в медицинских организациях Российской Федерации вне зависимости от формы их собственности, а так же физическими лицами, осуществляющими медицинскую помощь в частном порядке.

Общие положения

Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике врожденного сифилиса разработаны для решения следующих задач:

- установление единых требований к порядку диагностики, лечения, реабилитации детей, больных врожденным сифилисом, профилактике данного заболевания;
- унификация разработок базовых программ обязательного медицинского страхования и оптимизация медицинской помощи больным детям, больным врожденным сифилисом;
- обеспечение оптимальных объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации;
- обоснования программы государственных гарантий оказания медицинской помощи населению, в том числе и детям;
- проведения экспертизы и оценки качества медицинской помощи объективными методами и планирования мероприятий по его совершенствованию;
- выбора оптимальных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации для конкретного больного;
- защиты прав пациента и врача при разрешении спорных и конфликтных вопросов.
- Область распространения настоящих клинических рекомендаций – медицинские организации вне зависимости от их форм собственности.

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, электронную библиотеку (www.elibrary.ru). Глубина поиска составляла 15 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

▲ консенсус экспертов;

▲ оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки уровней доказательств (Таблица 1):

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с <u>низким риском систематических ошибок</u>
1-	Мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и <u>средней вероятностью причинной взаимосвязи</u>
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- ▲ обзоры опубликованных мета-анализов;
- ▲ систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 2)

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	группа доказательств, включающая результаты исследования, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
C	группа доказательств, включающая результаты исследований оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства, из исследований, оцененных, как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

При наличии отечественных данных по эффективности затрат на анализируемые вмешательства в рекомендованных для селекции/сбора доказательств базах данных, они учитывались при принятии решения о возможности рекомендовать их использование в клинической практике.

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались

Метод валидации рекомендаций:

- ^ внешняя экспертная оценка;
- ^ внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях представлены для дискуссии в предварительной версии. Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) www.raspm.ru, для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Ведение протокола:

Ведение клинических рекомендаций (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям (Протокол) больным врожденным сифилисом осуществляется СПбГПМУ (Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет). Система ведения предусматривает взаимодействие со всеми медицинскими организациями, оказывающими медицинскую помощь детям при инфекционных заболеваниях.

Термины и определения

В данных клинических рекомендациях использованы следующие термины, определения и сокращения

Сифилис - инфекционное заболевание, вызываемое бледной трепонемой (*Treponema pallidum*), передаваемое преимущественно половым путем, характеризующееся поражением кожи, слизистых оболочек, нервной системы, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата.

Врожденный сифилис - является результатом трансплацентарной передачи возбудителя больной матерью плоду, характеризующееся разнообразными специфическими и неспецифическими проявлениями и возрастной периодичностью.

Сокращения

ВС – врожденный сифилис

БДУ – без других указаний

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

НТТ – нетрепонемные тесты

ИФА – иммуноферментный анализ

ИЦХ – иммуноцитохимический анализ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ЦНС – центральная нервная система

РПГА - реакция пассивной гемагглютинации

РИФ - реакция иммунофлуоресценции

РМП - реакция микропреципитации

РИБТ – реакция иммобилизации бледных трепонем

(A), или (B), (C), (D) – сила рекомендаций A (B, C, D – соответственно)

Введение

Сифилис – хроническое инфекционное заболевание, вызываемое бледной трепонемой, характеризующееся системным поражением организма и стадийным течением.

Сифилис встречается повсеместно. Уровень заболеваемости колеблется около 40,0 на 100000 населения, в зависимости от региона. Заболеваемость врожденным сифилисом в последние годы в Российской Федерации составляет в среднем 0,59 на 100000.

Несмотря на множество методов диагностики сифилиса, остается еще много нерешенных проблем. Диагностика врожденного сифилиса и, следовательно, назначение новорожденному антибиотикотерапии тоже представляет определенные трудности.

Общие сведения

Этиология

Возбудитель сифилиса относится к порядку *Spirochaetales*, семейству *Spirochaetaeaceae*, роду *Treponema*, виду *Treponemapallidum*, подвиду *pallidum* (син. *Spirochaetapallidum*). Бледная трепонема легко разрушается под воздействием внешних агентов: высыхание, прогревание при 55° С в течение 15 мин., воздействие

50–56° раствора этилового спирта. В то же время низкие температуры способствуют выживанию бледной трепонемы.

Бледная трепонема представляет собой микроорганизм спиралевидной формы; число оборотов спирали от 8 до 12, ее завитки равномерны, имеют идентичное строение. Совершает характерные виды движения: вращательные, поступательные, волнообразные и сгибательные. Размножается преимущественно путем поперечного деления на два или несколько сегментов, каждый из которых вырастает затем во взрослую особь.

Микроорганизм также может существовать в виде цист и L-форм. Циста является формой выживания бледной трепонемы в неблагоприятных условиях среды и рассматривается как стадия покоя *T. pallidum*; обладает антигенной активностью. L-форма является способом выживания бледной трепонемы, обладает слабой антигенной активностью.

По данным официальной государственной статистической отчетности, эпидемиологическая ситуация по сифилису характеризуется постепенным снижением заболеваемости в целом по Российской Федерации (в 2009 г. — 53,3 случая на 100000 населения; в 2012 г. – 33,1 случая на 100 000 населения).

Эпидемиология

Инфицирование плода сифилисом происходит трансплацентарно, начиная с 4 месяца беременности. При нелеченом сифилисе мать может заразить своих детей на протяжении всего детородного периода, однако наиболее опасным для потомства являются первые 3 года от момента заражения, что соответствует первичному, вторичному и раннему скрытому периоду приобретенного сифилиса.

Классификации врожденного сифилиса **МКБ-10:**

А 50 Врожденный сифилис

А 50.0 Ранний врожденный сифилис с симптомами

Любое врожденное сифилитическое состояние, уточненное как раннее или проявившееся в возрасте до двух лет.

Ранний врожденный сифилис:

- кожи;
- кожи и слизистых оболочек;
- висцеральный.

Ранний врожденный сифилитический (ая):

- ларингит;
- окулопатия;

- остеохондропатия;
- фарингит;
- пневмония;
- ринит.

A50.1 Ранний врожденный сифилис скрытый

Врожденный сифилис без клинических проявлений, с положительной серологической реакцией и отрицательным тестом цереброспинальной в возрасте до двух лет.

A50.2 Ранний врожденный сифилис неуточненный

Врожденный сифилис БДУ проявившийся в возрасте до двух лет.

A50.3 Позднее врожденное сифилитическое поражение глаз

Поздний врожденный сифилитический интерстициальный кератит (H19.2).

Поздняя врожденная сифилитическая окулопатия (H58.8).

Исключена триада Гетчинсона (A50.5).

A50.4 Поздний врожденный нейросифилис (ювенильный нейросифилис)

Деменция паралитическая ювенильная.

Ювенильный (ая):

- прогрессивный паралич;
- спинная сухотка;
- табопаралич. Поздний врожденный сифилитический (ая):
- энцефалит(G05.0);
- менингит(G01);
- полиневропатия (G63.0).

При необходимости идентифицировать любое связанное с данным заболеванием психическое расстройство используют дополнительный код.

Исключена: триада Гетчинсона (A50.5).

A50.5 Другие формы позднего врожденного сифилиса с симптомами

Любое врожденное сифилитическое состояние, уточненное как позднее или проявившееся через два года или более с момента рождения.

Суставы Клаттона (M03.1).

Гетчинсона:

- зубы;
- триада.

Поздний врожденный:

- кардиоваскулярный сифилис (198.);

- сифилитическая:
 - артропатия (M03.1);
 - остеохондропатия (M90.2).
- Сифилитический седловидный нос

A50.6 Поздний врожденный сифилис скрытый

Врожденный сифилис без клинических проявлений, с положительной серологической реакцией и отрицательным тестом цереброспинальной жидкости в возрасте двух и более лет.

A50.7 Поздний врожденный сифилис неуточненный

Врожденный сифилис БДУ в возрасте двух и более лет.

A50.9 Врожденный сифилис неуточненный

Учитывая перегруженность классификации ВС по МКБ-10, более приемлемой для клиницистов является клиническая классификация ВС.

Клиническая классификация:

- Ранний врожденный сифилис, включающий в себя врожденный сифилис грудного возраста (до 1 года) и врожденный сифилис раннего детского возраста (от 1 до 2 лет)
- Поздний врожденный сифилис (после 2-х лет)
- Скрытый врожденный сифилис

Клиническая картина

Наличие или отсутствие проявлений врожденного сифилиса у новорожденного зависят от стадии сифилиса матери, её сопутствующих заболеваний и вредных привычек, которые могут способствовать повреждению плаценты и более легкому проникновению бледных трепонем в организм плода. Если, например, женщина к моменту родов больна первичным сифилисом, то, несмотря на возможное инфицирование плода, количество бледных трепонем в его организме невелико и заболевание при рождении выявлено не будет, а клиника разовьется лишь спустя 1,5 - 2 месяца или позже. В случае же вторичного сифилиса у женщины, к моменту родов можно говорить о достаточной степени ее инфицированности в период формирования плаценты и, как следствие, большей вероятности рождения ребенка с манифестными проявлениями заболевания.

Ранний врожденный сифилис с симптомами (A50.0). Характеризуется 3 группами симптомов:

1) *патогномоничные* для врожденного и не встречающиеся при приобретенном сифилисе (сифилитическая пузырчатка, диффузная инфильтрация кожи Гохзингера, специфический ринит (сухая, катаральная и язвенная стадии) и остеохондрит длинных трубчатых костей Вегнера (I, II и III степени, выявляющиеся при рентгенологическом исследовании);

2) *типичные проявления* сифилиса, встречающиеся не только при раннем врожденном, но и при приобретенном сифилисе (папулезная сыпь на конечностях, ягодицах, лице, иногда по всему телу; в местах мацерации - эрозивные папулы и широкие кондиломы; розеолезная сыпь (встречается редко), алоpecia, поражения костей в виде периостита, остеопороза и остеосклероза, костных гумм; поражения внутренних органов.

3) *общие и локальные симптомы*, встречающиеся и при других внутриутробных инфекциях.

По клинической картине больных принято подразделять на 3 группы.

I. Дети с манифестными проявлениями врожденного сифилиса. В этой группе больных выявляются типичные специфические изменения со стороны кожи (сифилитическая пузырьчатка, диффузная папулезная инфильтрация, розеолезные и папулезные высыпания), слизистых оболочек (специфический ринит, осиплость голоса, высыпания в зеве), глаз (хориоретинит по типу «соли с перцем»), костной системы (остеохондриты II-III степени, псевдопаралич Парро, периоститы), центральной нервной системы (менингит, менингоэнцефалит, гидроцефалия). Со стороны внутренних органов выявляется гепато- и спленомегалия, гепатит, гломерулонефрит. В периферической крови - гипохромная анемия, лейкоцитоз, увеличенная СОЭ. Серологические реакции на сифилис всегда резко положительные. Физическое развитие у детей этой группы значительно нарушено (недоношенность, пренатальная гипотрофия, ЗВУР, дисморфогенез). Общее состояние таких больных по совокупности соматических признаков очень тяжелое и только раннее начало интенсивной и специфической терапии может гарантировать более или менее благоприятный исход.

II. Дети с моносимптомной клиникой заболевания. Обычно это доношенные дети с хорошими весо-ростовыми показателями и высокими оценками по шкале Апгар. У них обычно отсутствуют специфические изменения на коже, слизистых оболочках и в паренхиматозных органах. Ранний врожденный сифилис проявляется или остеохондритом II-степени, или хориоретинитом, или асимптомным менингитом. Могут отмечаться явления гипохромной анемии, гепатомегалии или гепатит. Серологические реакции на сифилис всегда положительные. Матери этих больных либо не получили полноценного лечения, либо больны скрытым сифилисом.

III. Дети со скрытым врожденным сифилисом. Клинических проявлений эта форма не имеет. Диагноз устанавливается только на основании положительных серологических реакций (реакция микропреципитации - МРП, ИФА с определением IgM и Ig G, РПГА, РИФ) и указаний на нелеченый сифилис у матери.

Ранний врожденный сифилис детей грудного возраста. У детей с ранним врожденным сифилисом клинические проявления заболевания могут

присутствовать уже при рождении, либо они проявляются в первые 2-3 месяца жизни, реже - после 3-х месяцев (до года). Наиболее тяжело протекает манифестная форма заболевания. Чем раньше проявляется клиника врожденного сифилиса и чем больше органов и систем оказываются вовлеченными в патологический процесс, тем тяжелее состояние ребенка и неблагоприятнее прогноз. Для этой группы больных характерен специфический внешний вид: обычно это недоношенные или маловесные дети с признаками ЗВУР, вследствие чего у них истончен или отсутствует подкожно-жировой слой, кожа серовато-желтого оттенка, складчатая на конечностях, тургор и эластичность её снижены. Отмечается увеличение в размерах живота, наличие сосудистой сети. Череп деформирован, увеличен в объеме, с выраженной венозной сетью, преобладает его мозговая часть, отчего лицо ребенка выглядит маленьким и морщинистым, с характерным «старческим» выражением - «маленькие старцы». У детей преобладают бледный, сероватый или желтушный колорит кожи, почти у всех детей отмечаются признаки морфофункциональных нарушений (изменение формы черепа, низкое расположение и деформация ушных раковин, короткая шея, широкая переносица и западение корня носа, короткопалость и др.) и функциональной незрелости детей, родившихся доношенными.

Тяжесть состояния новорожденного ребенка может быть связана с признаками дыхательной недостаточности, обусловленной синдромом дыхательных расстройств. Со стороны легких характерны проявления внутриутробной пневмонии, множественных ателектазов, недоразвития легочной ткани. Возможно тяжелое поражение центральной нервной системы вследствие ишемии и гипоксии мозга, развития кровоизлияний, внутричерепной гипертензии, менингоэнцефалита. Часто наблюдается поражение паренхиматозных органов в виде гепатомегалии, спленомегалии, специфического гепатита. Нередко выявляется гипохромная анемия и тромбоцитопения, вследствие чего возникает геморрагический синдром.

Однако подобная симптоматика может встречаться и при других внутриутробных инфекциях. Поэтому при диагностике врожденного сифилиса приходится пользоваться дополнительными методами обследования (серологической диагностикой, рентгенологическим исследованием трубчатых костей, осмотром глазного дна, ЛОР-органов и др.).

К специфическим признакам, свойственным только врожденному сифилису относится поражение кожи, слизистых, костей и ЦНС. Несмотря на то, что в настоящее время поражение кожи при раннем врожденном сифилисе встречается не часто, оно является наиболее специфичным признаком заболевания. Одним из ранних и типичных проявлений активного врожденного сифилиса является сифилитическая пузырьчатка, которая выявляется уже при рождении или в первые дни жизни ребенка. Обычно пузыри локализуются на ладонях и подошвах, реже они располагаются на голенях и предплечьях. Кожа в основании пузырей уплотнена, застойно гиперемирована. Пузыри имеют размеры от 3 до 10 мм в диаметре, достаточно плотную крышку, прозрачное или мутное содержимое. Они обычно не

увеличиваются в размерах, не сливаются друг с другом, при вскрытии образуют эрозии с последующим наслоением корок, а если не вскрываются - то ссыхаются и в дальнейшем отшелушиваются. В содержимом пузырей можно обнаружить бледную трепонему, что способствует ранней диагностике сифилиса. Следует помнить, что такой вид поражения кожи представляет определенную опасность возникновения бытового сифилиса у лиц, контактирующих с этим ребенком.

К современным особенностям клиники сифилитической пузырчатки следует отнести отсутствие выраженной инфильтрации в основании пузырей, отчего они часто бывают не напряженными и могут носить абортивный характер, легко вскрываются и проявляются на умеренно эритематозной коже ладоней и подошв многочисленными эрозиями с обрывками эпидермиса по периферии. Иногда пузыри бывают столь поверхностными, что клинически проявляются обильными пластинчатыми чешуйко-корками.

Сифилитическую пузырчатку следует дифференцировать со стафилококковым пемфигоидом новорожденных, при котором пузыри располагаются на видимо неизменной коже туловища, чаще в области живота, вокруг пупка, в складках и редко на ладонях и подошвах. Необходимо дифференцировать сифилитическую пузырчатку также с врожденным буллезным эпидермолизом, при котором пузыри образуются вследствие травматизации кожи и нередко возникают уже в момент рождения на местах, подвергающихся сильному трению и давлению - волосистая часть головы, плечи, спина, задние поверхности верхних и нижних конечностей, кисти и стопы. Пузыри обычно имеют неправильную форму, содержимое их серозное, а нередко, особенно при дистрофической форме эпидермолиза - геморрагическое. Кроме того, при дистрофической форме отмечается быстрое увеличение площади пузырей или эрозий (при потягивании за обрывки эпидермиса по краям пузырей) - положительный симптом Никольского, поражаются слизистые оболочки. Однако окончательная дифференцировка этих заболеваний проводится с помощью исследования отделяемого эрозий на бледную трепонему и постановки серологических реакций на сифилис.

Специфическим проявлением раннего врожденного сифилиса является диффузная папулезная инфильтрация Гохзингера. Чаще в конце первого и на втором месяце жизни ребенка появляется уплотнение и покраснение кожи кистей стоп, ягодиц, лица. Кожа в очагах поражения становится напряженной и блестящей, как бы «лакированной». В дальнейшем на лице, особенно вокруг рта, на губах и подбородке, образуются глубокие кровоточащие трещины, покрывающиеся корками. Исходом диффузной папулезной инфильтрации на лице являются радиарные рубцы (рубцы Робинсона – Фурнье), которые сохраняются в течение всей жизни. При локализации диффузной папулезной инфильтрации на лице необходимо проводить дифференциальный диагноз с атопическим дерматитом (АД), при которой губы, нос и прилегающие к нему поверхности щек остаются, как правило, непораженными в виде треугольника. При сифилитическом поражении отсутствует свойственная младенческой стадии АД микровезикуляция, полиморфизм

высыпанных элементов и зуд. Диффузное уплотнение кожи ягодиц дифференцируют со стрептококковым и кандидозным поражением. Дифференциальная диагностика с себорейным дерматитом основывается на преимущественной локализации себорейного процесса в складках и наличии жирных чешуйко-корок на волосистой части головы и поражения желудочно-кишечного тракта.

Значимым признаком раннего врожденного сифилиса является папулезная, реже - розеолезная сыпь, которая возникает обычно на 2-3 месяце жизни. Она локализуется на туловище, конечностях, иногда на лице. Папулы плоские, размером с горошину, медно-красного цвета, имеют четкие границы, поверхность их незначительно шелушится. Высыпания обычно не группируются, а сливаются и эрозируются только в складках. После их разрешения остается нестойкая пигментация. Розеолезные сифилиды (наблюдаются редко) существуют недолго и обычно исчезают на второй-третий день после начала специфической терапии. При локализации папулезной сыпи в области ягодиц проводится дифференциальный диагноз с папулоэрозивной стрептодермией. При этом заболевании отсутствуют характерные для сифилиса высыпания на слизистых, серологические реакции крови отрицательные. Дифференциальный диагноз с псориазом проводится на основании характерного для сифилитических папул шелушения по типу «воротничка» Бiettа, отсутствия признаков псориазической триады и результатов серологического обследования.

Иногда может встречаться специфическое поражение околоногтевых валиков - паронихии, при которых кожа дистальных фаланг пальцев кистей выглядит отечной, уплотненной, застойно-гиперемированной, безболезненной при пальпации, что отличает сифилитический процесс от пиококкового и кандидозного. Сифилитические паронихии появляются в 2-3 месячном возрасте, захватывают околоногтевые валики и могут сочетаться с периоститами дистальных фаланг пальцев.

Помимо кожных проявлений для раннего врожденного сифилиса характерен специфический ринит, который может обнаруживаться уже при рождении отеком слизистой оболочки носа и затрудненным носовым дыханием (I стадия). Затем появляется вначале скудное, а спустя некоторое время обильное слизисто-гнойное отделяемое, засыхающее в носовых ходах в плотные корки (II стадия). Слизистая оболочка может изъязвляться, что приводит к появлению крови в отделяемом и даже к носовым кровотечениям (III стадия). В дальнейшем специфический процесс переходит на хрящевую и костную ткани носа, вызывая их деструкцию и рубцевание, что клинически проявляется деформацией носа.

Помимо носа в патологический процесс может вовлекаться слизистые оболочки полости рта и гортани. На слизистой щек, спинки языка, мягкого неба и миндалин могут обнаруживаться папулезные высыпания в виде округлых, плотноватых, некрупных (с горошину) безболезненных элементов серовато-белого цвета, окруженных гиперемированным венчиком. Благодаря мацерации, папулезные элементы могут эрозироваться. Из-за высыпаний на слизистой гортани у детей

может отмечаться осиплость голоса вплоть до полной афонии. Такие высыпания следует дифференцировать с кандидозом слизистых, афтозным стоматитом, «географическим» языком.

Самым частым специфическим признаком раннего врожденного сифилиса является поражение костей, которое может возникнуть у плода уже на 6-7 лунном месяце беременности. В зоне пролиферации хрящей длинных трубчатых костей - между эпифизом и диафизом создаются благоприятные условия для размножения бледных трепонем. В этом случае развивается остеохондрит, при котором происходит нарушение энхондрального окостенения, вследствие торможения развития остеобластов. Остеохондриты чаще выявляются в первые 3 месяца жизни ребенка. Рентгенологически различают три степени остеохондрита. При I степени на рентгенограмме в зоне предварительного обызвествления выявляется темная слегка зазубренная полоска шириной до 2 мм (в норме - 0,5 мм). При отсутствии других признаков врожденного сифилиса и отрицательных серологических реакциях, первая степень остеохондрита не является диагностической, так как может встречаться и при других заболеваниях, таких как пневмония, рахит, а также и у здоровых детей при незрелости костной ткани. При остеохондрите II степени темная полоска более широкая (2-4 мм), зазубренность отчетлива, направлена в сторону эпифиза. Рентгенологически обычно наблюдается расширенная зона обызвествления вокруг неровной полосы разрежения. При остеохондрите III степени под хрящем ближе к диафизу образуется грануляционная ткань. В этой стадии легко возникает внутриметафизарный перелом и возникает состояние, получившее название «псевдопаралич Парро». Клинически удается выявить лишь остеохондрит III степени, когда ребенок болезненно реагирует на любые манипуляции, в частности, на пеленание и массаж, и псевдопаралич Парро, когда отсутствуют активные движения в пораженных конечностях, положение кистей напоминают тюленьи лапы, а нижние конечности согнуты в коленях. Вокруг коленного и голеностопного суставов нередко обнаруживается болезненная припухлость. При псевдопараличе пораженная конечность обездвижена и при малейшей попытке к пассивному движению ребенок вскрикивает. Болезненность и нормальная электровозбудимость мышц отличает псевдопаралич Парро от параличей, связанных с поражением нервной системы. Обычно встречается псевдопаралич одной верхней конечности, но могут поражаться и остальные. Остеохондрит II степени нередко бывает единственным клиническим признаком раннего врожденного сифилиса (моносимптомный вариант заболевания).

Помимо остеохондритов у больных ранним врожденным сифилисом детей выявляются периоститы. На рентгенограммах периоститы длинных трубчатых костей представлены утолщением надкостницы в виде довольно широкой оссифицированной полосы или слоистыми наложениями. Иногда встречаются периоститы костей черепа. Нередко периоститы сочетаются с остеохондритами. Обычно периоститы носят линейный характер и чаще располагаются в области большеберцовых и малоберцовых костей, реже наблюдается сочетание периоститов большеберцовой и лучевой костей, изредка выявляются периоститы ребер. Следует

отметить, что частота обнаружения периоститов не зависит от сроков гестации, они могут быть обнаружены и у недоношенных детей.

Достоверным признаком раннего врожденного сифилиса является поражение органа зрения в виде хориоретинита, паренхиматозного кератита, а иногда, и атрофии зрительного нерва. Наиболее специфическим поражением является хориоретинит, характеризующийся очагами желтовато-красного цвета, расположенными по периферии, и мелкими депигментированными участками, сочетанием белых и желтоватых очагов по периферии глазного дна (симптом «соли и перца»). Атрофия зрительного нерва и кератит, по литературным данным, встречаются редко.

Важным диагностическим признаком раннего врожденного сифилиса является поражение центральной нервной системы.

Чаще оно проявляется внутренней гидроцефалией и хроническим сифилитическим лептоменингитом, при котором наблюдается утолщение мягких мозговых оболочек в основании мозга и в области полушарий. В стенках сосудов отмечается лимфоцитарная инфильтрация. Просвет сосудов сужен вплоть до облитерации. Воспалительный процесс по ходу сосудов распространяется на вещество головного мозга. Клинически поражение центральной нервной системы при врожденном сифилисе характеризуется вялостью ребенка, частым срыгиванием, монотонным плачем или беспричинным вскрикиванием (симптом Систо), судорожным синдромом, очаговой симптоматикой. При наличии у больного гидроцефального синдрома, подозрении на менингит или менингоэнцефалит всегда должна проводиться люмбальная пункция с обязательным определением серологических реакций в ликворе. В спинномозговой жидкости выявляется лимфоцитарный цитоз и повышенное содержание белка. При компьютерной томографии могут быть обнаружены множественные очаги ишемии и признаки энцефаломалации, гиперэхогенность перивентрикулярных зон, снижение структурности мозговой ткани, мультифокальный поликистоз, что укладывается в клинику текущей нейроинфекции. У больных с менингоэнцефалитом отмечаются высокие показатели белка в спинномозговой жидкости и цитоза. При изолированном сифилитическом менингите уровень белка и цитоза значительно ниже. Среди клеток всегда преобладают лимфоциты. Симптоматика специфических поражений нередко бывает стертой, однако люмбальная пункция должна проводиться в каждом случае врожденного сифилиса или при подозрении на него. Прогноз для детей, перенесших специфический менингоэнцефалит с развитием в дальнейшем гидроцефалии, достаточно серьезный.

Если говорить о вовлечении в патологический процесс внутренних органов, то наиболее частым при раннем врожденном сифилисе признаком является поражение печени и селезенки. Гепатомегалия выявляется у 60% больных, а спленомегалия - у 30%. Почти у всех больных гепатомегалия сочетается с гипербилирубинемией от 170 до 400 мкмоль/л, а у 1/3 детей выявляется

повышение аланинаминотрансфераз от 40 до 400 ЕД и диагностируется специфический гепатит.

Поражение почек при раннем врожденном сифилисе встречается довольно редко и протекает в виде гломерулонефрита. В анализах мочи выявляется протеинурия, гематурия и цилиндрурия.

У детей, больных ранним врожденным сифилисом, часто обнаруживаются изменения в периферической крови: гипохромная анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, повышенная СОЭ. При лейкоцитозе, превышающем $15 \times 10^9/\text{л}$, нередко наблюдается сдвиг нейтрофильной формулы влево. В тяжелых случаях манифестного сифилиса может развиваться лейкомоидная реакция, когда сдвиг нейтрофилов доходит до появления в периферической крови бластных клеток. Обычно это состояние всегда сочетается с выраженной гепатоспленомегалией, что требует исключения врожденного лейкоза. Немаловажным показателем изменений в гемограмме является увеличение СОЭ, которое у больных врожденным сифилисом детей может достигать 30-90 мм/час, что, учитывая реологические свойства крови у новорожденных и детей первых месяцев жизни, встречается довольно редко.

Чем больше органов и систем вовлекается в патологический процесс при раннем врожденном сифилисе детей грудного возраста, тем тяжелее состояние больного ребенка и больше времени требуется для его реабилитации.

Скрытый врожденный сифилис характеризуется только положительными серологическими реакциями крови при отсутствии каких-либо клинических проявлений. У матерей таких больных к моменту родов выявляется нелеченный или недостаточно леченный сифилис.

Ранний врожденный сифилис детей раннего детского возраста (от 1 до 2 лет). Эта форма врожденного сифилиса в настоящее время встречается исключительно редко. Ее возникновение связано со следующими причинами:

во-первых, возможно скрытое (латентное) течение раннего врожденного сифилиса на протяжении всего первого года жизни;

во-вторых, больной ребенок, которому не был своевременно поставлен диагноз «ранний врожденный сифилис грудного возраста», мог неоднократно получать антибактериальную терапию препаратами пенициллинового ряда по поводу каких-либо инфекционных заболеваний;

в-третьих, возможно не были правильно расценены проявления врожденного сифилиса на первом году жизни и заболевание из одной стадии перешло в другую, оставив при этом характерные черты - признаки перенесенной ранее инфекции;

в-четвертых, ребенок мог получить недостаточное лечение по поводу раннего врожденного сифилиса на первом году жизни.

Для детей, больных ранним врожденным сифилисом старше года, характерен специфический внешний вид: обычно у них наблюдается задержка физического

развития по типу гипотрофии или гипостатуры; отставание в умственном развитии; обилие стигм дисморфогенеза - низкий рост волос, деформация костей черепа, широкая переносица и западение корня носа, добавочное веко, высокое «готическое» небо, короткопалость. Однако эти признаки могут встречаться и не в связи с врожденным сифилисом, а при других внутриутробных инфекциях и заболеваниях, алкогольной эмбриофетопатии. В некоторых случаях у больных можно обнаружить следы перенесенного ранее специфического инфекционного процесса - радиарные рубцы вокруг рта на месте бывшей папулезной инфильтрации, хориоретинит, деформацию конечностей вследствие перенесенных периоститов, остеопериоститов и остеохондритов, различные деформации носа.

Специфические проявления врожденного сифилиса у детей старше года на коже аналогичны приобретенному вторичному рецидивному и характеризуются появлением крупных папул буровато-синюшного цвета, располагающихся в области промежности и вокруг ануса, в углах рта, паховых и подмышечных складках, межпальцевых складках. Благодаря такой локализации, папулезная сыпь нередко эрозируется, вегетирует с образованием широких кондилом. При локализации широких кондилом в области половых органов и ануса необходимо проводить дифференциальный диагноз с остроконечными кондиломами. Они отличаются от сифилитических папул более яркой окраской, мягковатой консистенцией, бархатистой поверхностью, напоминающей при разрастании «петушиный гребень», расположением на тонкой ножке, отрицательными серологическими реакциями. Папулы в углах рта следует дифференцировать от стрептококковых и кандидозных высыпаний. Кроме этого, возможно наличие папулезных высыпаний на слизистой оболочке щек, губ, на языке и миндалинах. Иногда поражается слизистая оболочка гортани, появляется хриплый голос или афония. Кроме широких кондилом на коже можно обнаружить специфическую лейкодерму, при которой в области шеи и верхней трети груди и спины появляются гипопигментированные пятна, окруженные гиперпигментированной кожей. Пятна обычно имеют одинаковые размеры, в среднем от 6 до 10 мм в диаметре, не шелушатся. При дифференциальной диагностике следует отличать сифилитическую лейкодерму от витилиго, разноцветного лишая.

В этом периоде врожденного сифилиса может наблюдаться выпадение волос в виде очаговой или диффузной алопеции. При сифилитической очаговой алопеции на волосистой части головы появляются небольшие участки отсутствия волос округлой формы внешне напоминающие «мех, изъеденный молью». Воспалительная реакция кожи отсутствует, волосы, располагающиеся по периферии очагов облысения, внешне не изменены. При диффузном поредении волос очаги располагаются преимущественно в затылочной и теменно-височной областях. При возникновении алопеции у детей младшего возраста всегда необходимо помнить о возможной сифилитической природе процесса.

Одним из проявлений врожденного сифилиса раннего детского возраста является специфический орхит, когда яичко увеличено в размере, плотное, изредка бугристое, безболезненное. Поражение, как правило, симметричное.

При сифилисе раннего детского возраста может встречаться увеличение и уплотнение периферических лимфатических узлов. Наиболее специфичным является увеличение кубитальных лимфоузлов. В отличие от лимфаденопатии другой этиологии при сифилисе всегда выявляются положительные серологические реакции крови, а также могут присутствовать другие признаки заболевания.

Встречаются периоститы длинных трубчатых костей - большеберцовой, предплечий, реже костей черепа. Изредка в этом периоде начинается поражение коленных суставов.

У детей от 1 до 2 лет, страдающих врожденным сифилисом, может выявляться поражение печени и, реже, селезенки. При этом, печень не достигает крупных размеров, несколько уплотнена, поверхность её ровная.

Неврологические проявления раннего врожденного сифилиса старше года обусловлены специфическим эндартериитом, ведущим к облитерации церебральных сосудов и ишемии нервной ткани. В возрасте 1-2 лет могут развиваться центральные гемипарезы, нередко сочетающиеся с парциальными или генерализованными судорожными припадками (Джексоновская эпилепсия), задержкой умственного развития. Характерна глазная симптоматика: анизокория, симптом Аргайла-Робертсона, атрофия зрительных нервов.

Вышеперечисленные признаки раннего врожденного сифилиса детского возраста могут проявляться как манифестной картиной заболевания, так и моносимптомно. В каждом подозрительном случае необходимо уточнение семейного анамнеза и тщательное обследование больного ребенка.

Поздний врожденный сифилис. Эта форма врожденного сифилиса в настоящее время встречается крайне редко. Обычно первые проявления заболевания возникают в возрасте 4-17 лет, но могут появиться и на 3-м году жизни. По клинике поздний врожденный сифилис сходен с приобретенным третичным сифилисом, так как у больных могут возникать бугорковые и гуммозные сифилиды на коже и слизистых оболочках, развиваются гуммы во внутренних органах, костях и суставах. Нередко поражаются нервная система, сосуды головного и спинного мозга с развитием эпилептиформных припадков, параличей. Иногда наблюдается сухотка спинного мозга и ювенильная форма прогрессивного паралича. Вместе с тем, позднему врожденному сифилису присущи характерные признаки, среди которых выделяют безусловные, вероятные и дистрофии (стигмы).

К безусловным признакам относится триада Гетчинсона (паренхиматозный кератит, гетчинсоновские зубы и лабиринтная глухота). Наиболее частым проявлением этой триады является паренхиматозный кератит, который обнаруживается почти у 50% больных и нередко оказывается единственным признаком позднего врожденного сифилиса. Клинически отмечаются светобоязнь, слезотечение, блефароспазм, перикорнеальная инъеция сосудов, иногда ирит. При офтальмоскопии выявляется диффузное или очаговое помутнение роговицы, новообразованные сосуды из цилиарных сосудов склеры в виде «метелочек» или «эполет». Паренхиматозный кератит вначале возникает на одном глазу, обычно

после травмы, а затем процесс становится двухсторонним. Серологические реакции при этой форме заболевания всегда оказываются резкоположительными. Исход паренхиматозного кератита в значительной степени зависит от своевременной диагностики и полноценности лечения, однако в отношении полного восстановления зрения прогноз сомнителен.

Второе проявление триады - лабиринтная глухота. Этот признак встречается у 3,5% больных поздним врожденным сифилисом и развивается между 8 и 15 годами жизни. Патологические изменения связаны с поражением слухового нерва. Обычно поражается оба лабиринта. Вначале нередко отмечается головокружение, шум и звон в ушах. У больных наблюдается нарушение костной проводимости, развивается глухота. Чем в более раннем возрасте больной теряет слух, тем более вероятно развитие глухонемоты. В распознавании природы лабиринтной глухоты решающее значение имеют положительные серологические реакции крови.

Гетчинсоновские зубы представляют собой третье проявление триады. Передние верхние резцы имеют бочкообразную форму или форму отвертки («dent en tourne»). Зубы при этом широкие и округлые на уровне шейки суживаются к режущему краю. На свободном крае зуба видны полулунные «изящные выемки». В средней части режущего края зуба после прорезывания имеются 3-4 маленьких острых шипика, которые вскоре отламываются. С возрастом края зубов стачиваются и к 20-22 годам зубы становятся короткими, с широким, ровным и кариозным краем. Гетчинсоновские зубы наблюдаются у 15-20% больных поздним врожденным сифилисом.

К вероятным признакам, позволяющим предположить поздний врожденный сифилис, а подтвердить его лишь при наличии дополнительных данных (анамнез, результаты клинического и серологического обследования ребенка и матери, патология в ликворе) относятся симптом Робинсона-Фурнье, саблевидные голени, гонит, деформации носа («седловидный», «козлиный», «лорнетовидный» нос), ягодицеобразный череп, симптом Авситидийского, хориоретинит.

Симптом Робинсона-Фурнье, проявляется тонкими белесоватыми линейными рубчиками, радиарно располагающимися вокруг губ, углов рта, на подбородке. Он возникает после перенесенной в грудном возрасте диффузной инфильтрации Гохзингера. Радиарные рубцы следует дифференцировать с похожими рубчиками, остающимися после ожогов, пиодермий, герпетиформной экземы Капоши.

Саблевидные голени (*lame de sabre*) возникают в результате перенесенного в грудном возрасте остеохондрита и периостита, характеризуются искривлениями большеберцовых костей вперед и ночными болями. Их необходимо дифференцировать с последствиями перенесенного рахита. К вероятным признакам позднего врожденного сифилиса можно отнести и поражение суставов. Специфический гонит Клеттона представляет собой хронический синовит коленных суставов без поражения хрящей и эпифизов кости. Он протекает хронически, безболезненно, не нарушая функции сустава. В процесс вовлекаются один или оба сустава, а иногда - локтевые или голеностопные. Седловидный нос и его разновидности возникают вследствие разрушения костей носа и носовой перегородки после сифилитического ринита. Ягодицеобразный череп является следствием перенесенных в раннем возрасте гидроцефалии и остеопериостита

плоских костей. Подобные изменения возможны и после перенесенного рахита. Симптом Авситидийского-Игуменакиса (Higoumenakis) - утолщение правого грудинного отдела ключицы вследствие перенесенного остеоperiостита.

В симптоматике позднего врожденного сифилиса определенное значение придается различным стигмам дисморфогенеза. К ним можно отнести: олимпийский лоб, высокое «готическое» или «стрельчатое» твердое небо, аксифоидию (отсутствие мечевидного отростка грудины), бугорок Карабелли на первом моляре верхней челюсти, диастему Гоше, гипертрихоз с ростом волос на висках и в области лба, почти до бровей (признак Тарновского В.М.), инфантильный мизинец Дюбуа-Гиссара, асимметрию и деформацию ушных раковин, короткую шею и др. Эти признаки не являются специфичными, так как могут встречаться у детей с внутриутробными заболеваниями. Поэтому существенного значения в диагностике врожденного сифилиса они не имеют. Лишь сочетание данных признаков при наличии положительных серологических реакций крови у ребенка и у матери, либо достоверных или вероятных признаков и других симптомов сифилиса (бугорки, гуммы на коже и слизистых оболочках, поражения висцеральных органов, центральной нервной системы) дают возможность диагностировать поздний врожденный сифилис.

Диагностика врожденного сифилиса

Для лабораторной диагностики врожденного сифилиса применяются прямые и непрямые методы. Прямые методы диагностики выявляют самого возбудителя или его генетический материал. К непрямым методам диагностики сифилиса относятся тесты, выявляющие антитела к возбудителю сифилиса в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости.

Абсолютным доказательством наличия заболевания является обнаружение бледной трепонемы в образцах, полученных из очагов поражений, с помощью микроскопии в темном поле зрения, прямой иммунофлуоресценции, иммуногистохимического исследования с использованием моноклональных или поликлональных антител, а также выявление специфической ДНК и РНК возбудителя методом полимеразной цепной реакции с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации. Прямые методы используются для диагностики ранних форм заболевания (первичный и вторичный сифилис) с клиническими проявлениями (эрозивно-язвенные элементы), для подтверждения врожденного сифилиса (ткань пуповины, плаценты, органы плода, отделяемое слизистой оболочки носа, содержимое пузырей, отделяемое с поверхности папул).

Серологические методы диагностики, рекомендуемые для исследования сыворотки крови.

Нетрепонемные тесты:

- **реакция микропреципитации (РМП)** с плазмой и инактивированной сывороткой или ее аналоги:
- **RPR (РПР)** – тест быстрых плазменных реагинов (Rapid Plasma Reagins), или экспресс-тест на реагины плазмы
- **VDRL** – Venereal Disease Research Laboratory test– тест Исследовательской лаборатории венерических заболеваний
- **TRUST** – тест с толуидиновым красным и непрогретой сывороткой (ToluidinRedUnheatedSerumTest)
- **USR** – тест на реагины с непрогретой сывороткой (Unheated Serum Reagins)

Общая характеристика нетрепонемных тестов:

- применяется антиген нетрепонемного происхождения – стандартизованный кардиолипиновый антиген;
- ранняя позитивация;
- возможность определения титров антител
- они имеют невысокую чувствительность (до 70–90% при ранних формах сифилиса и до 30% - при поздних), могут давать ложноположительные результаты (3% и более).

Преимущества нетрепонемных тестов:

- низкая стоимость;
- техническая простота выполнения;
- быстрота получения результатов.

Показания к применению нетрепонемных тестов:

- проведение скрининга населения на сифилис;
- определение активности течения инфекции (определение титров антител);
- контроль эффективности терапии (определение титров антител).

Трепонемные тесты:

- **ИФА** (иммуноферментный анализ) - высокочувствительный и специфичный тест. Чувствительность при врожденном сифилисе – 98-100%, специфичность – 96-100%. Дает возможность дифференцированного и суммарного определения IgM и IgG антител к возбудителю сифилиса;
- **иммуноблоттинг** является модификацией ИФА. Чувствительность и специфичность – 98-100%. Может применяться для подтверждения диагноза, в особенности при сомнительных или противоречивых результатах других трепонемных тестов.

Относительно новыми для использования в Российской Федерации являются методы выявления трепонемоспецифических антител, основанные на методах иммунохемилюминесценции (ИХЛ) и иммунохроматографии (ИХГ).

- **метод ИХЛ**, (иммунохемилюминесценции) обладающий высокой чувствительностью и специфичностью (98-100%), дает возможность количественного определения уровня антител к возбудителю сифилиса, может

быть использован для подтверждения сифилитической инфекции и скрининга. *Ограничения применения:* не может быть использован для контроля эффективности терапии, может давать ложноположительный результат.

- **ПБТ (простые быстрые тесты у постели больного, или иммунохроматографические тесты)** позволяют проводить быстрое определение содержания трепонемоспецифических антител к возбудителю сифилиса в образцах сыворотки и цельной крови без использования специального лабораторного оборудования и применяться при оказании первичной медико-санитарной помощи, в том числе по эпидемиологическим показаниям. *Ограничения применения:* не могут быть использованы для контроля эффективности терапии, могут давать ложноположительный результат.
- **РПГА** (реакция пассивной гемагглютинации) – высокочувствительный и специфичный тест. Чувствительность при врожденном сифилисе – 76%- 100%, при скрытом – 94-97%, специфичность – 98-100%;
- **РИФ** (реакция иммунофлуоресценции, в том числе в модификациях РИФаbc и РИФ200) – достаточно чувствительна на всех стадиях сифилиса, специфичность – 94-100%. РИФ применяется для дифференциации скрытых форм сифилиса и ложноположительных результатов исследований на сифилис;
- **РИБТ (РИТ)** (реакция иммобилизации бледных трепонем) – классический тест для выявления специфических трепонемных антител; чувствительность (суммарно по стадиям сифилиса) составляет 87,7%; специфичность – 100%. Трудоемкий и сложный для постановки тест, требующий значительных средств для проведения тестирования. Сфера применения РИБТ сужается, однако она сохраняет свои позиции как «реакция-арбитр» при дифференциальной диагностике скрытых форм сифилиса с ложноположительными результатами серологических реакций на сифилис.

Общая характеристика трепонемных тестов:

- применяется антиген трепонемного происхождения;
- чувствительность – 70-100% (в зависимости от вида теста и стадии сифилиса);
- специфичность – 94-100%.

РИФ, ИФА, иммуноблоттинг (ИБ) становятся положительными с 3-й недели от момента заражения и ранее, РПГА и РИБТ — с 7-8-й.

Преимущества трепонемных тестов: высокая чувствительность и специфичность.

Показания к применению трепонемных тестов:

- подтверждение положительных результатов нетрепонемных тестов;
- подтверждение в случае расхождения результатов скринингового трепонемного теста и последующего нетрепонемного теста, а также скринингового и подтверждающего трепонемных тестов;
- проведение методами ИФА, РПГА, ИХЛ, ПБТ скрининга отдельных категорий населения на сифилис (доноры, беременные, больные офтальмологических, психоневрологических, кардиологических стационаров, ВИЧ-инфицированные).

Примечания:

- трепонемные тесты **не могут быть использованы** для контроля эффективности терапии, т.к. антитрепонемные антитела длительно циркулируют в организме больного, перенесшего сифилитическую инфекцию;

- трепонемные тесты дают положительные результаты при невенерических трепонематозах и спирохетозах;
- трепонемные тесты могут давать ложноположительные реакции у больных с аутоиммунными заболеваниями, лепрой, онкологическими заболеваниями, эндокринной патологией и при некоторых других заболеваниях.

В зависимости от целей серологическое обследование на сифилис осуществляется с использованием разных методов:

Цель обследования	Рекомендуемые тесты
Обследование новорожденных с целью выявления врожденного сифилиса	Комплекс нетрепонемного (РМП, РПР, VDRL и другие аналоги) теста в количественном варианте постановки (+ сравнение титров с аналогичными у матери) и трепонемного (РПГА, ИФА _{IgM} , ИФА _{IgM+IgG} , РИФ _{abc/200?} ИБ _{IgM}) теста.
Исследование цереброспинальной жидкости	Комплекс нетрепонемного (РМП, РПР, VDRL) и нескольких трепонемных тестов (РПГА, РИФц, ИФА _{IgM} , ИФА _{IgM+IgG} , ИБ _{IgM} , ИБ _{IgG}) + определение количества форменных элементов, уровня белка
Контроль эффективности терапии	Нетрепонемный тест (РМП, РПР, VDRL и другие аналоги) в количественном варианте постановки и один из трепонемных тестов (РПГА, ИФА _{IgG} , ИФА _{IgG+IgM} , РИФ _{abc/200} , ИБ, ИХЛ, РИБТ)

Диагноз врожденного сифилиса устанавливается на основании анамнеза матери, клинических проявлений, данных рентгенологического исследования и результатов серологических реакций (РМП/РПР, ИФА, РПГА, РИБТ, РИФ).

Согласно критериям ВОЗ (1999), случай врожденного сифилиса считается **подтвержденным** при обнаружении *Tr. pallidum* методом темнопольной микроскопии, ПЦР или ИГХ в материале, полученном из отделяемого высыпаний, амниотической жидкости, ткани плаценты, пуповины или в аутопсийных образцах. **Мертворождением** по причине врожденного сифилиса считается смерть плода,

наступившая после 20-й недели беременности или при массе тела более 500 граммов, при наличии нелеченного или неадекватно леченного сифилиса у матери.

Врожденный сифилис считается **вероятным**, если:

- Мать новорожденного не получала лечения либо получила неадекватное лечение (после 32 недели или антибиотиками резерва) во время беременности (независимо от наличия признаков заболевания у ребенка)
- При положительном результате ТТ у ребенка и наличии, по крайней мере, одного из следующих критериев:
 - проявлений врожденного сифилиса при проведении физикального обследования или рентгенографии длинных трубчатых костей
 - положительной РМП в ликворе, плеоцитоза или гиперпротеинарии (при отсутствии других причин)
 - выявлении 19S IgM в тесте РИФ-абс или РПГА, выявлении IgM методом ИФА или ИБ.

При диагностике раннего врожденного сифилиса с симптомами следует иметь в виду, что остеохондрит I степени без других симптомов врожденного сифилиса не может служить признаком врожденного сифилиса, так как подобные изменения могут наблюдаться при других заболеваниях и даже у здоровых детей.

Установление диагноза раннего врожденного сифилиса необходимо проводить с учетом следующих основных критериев:

- обнаружение у ребенка клинических проявлений заболевания
- обнаружение бледной трепонемы с помощью прямых лабораторных методов
- положительные результаты серологических реакций у ребенка (кровь берут параллельно с кровью матери, исследуют в одних и тех же тестах, РМП/РПР и РПГА – в количественном варианте)
- наличие патологических изменений цереброспинальной жидкости
- наличие рентгенологически установленных изменений длинных трубчатых костей
- выявление макроскопических и патоморфологических признаков изменения плаценты, пуповины, внутренних органов
- выявление у матери манифестного или скрытого сифилиса, подтвержденного результатами прямых и/или серологических методов диагностики.

Необходимо помнить, что у новорожденных уровень антител в сыворотке низок, и даже при явных клинических признаках раннего врожденного сифилиса некоторые серологические реакции могут быть отрицательными.

Серологические реакции могут оставаться отрицательными в течение 4–12 недель жизни новорожденного, если он заразился в поздние сроки беременности. Вместе с этим, позитивные результаты серологических реакций могут быть следствием пассивного трансплацентарного транспорта материнских антител. Эти антитела в течение 3-6 месяцев после рождения исчезают, и серологические реакции спонтанно (постепенно) негативируются.

Если титр РМП/РПР с сывороткой новорожденного в 4 и более раза выше титра этих реакций с сывороткой матери или если в течение первых 3 месяцев жизни ребенка наблюдается минимум четырехкратное увеличение титра РМП/РПР по сравнению с исходным, это считается индикатором врожденного сифилиса. Однако такая ситуация наблюдается лишь у 30% детей с ранним врожденным сифилисом, поэтому отсутствие у ребенка титра НТТ, четырехкратно превышающего материнский, не исключает врожденного сифилиса. Специфические антитрепонемные IgM-антитела выявляют методами IgM-ИФА, IgM-ИБ, IgM-РИФ-абс лишь у 75-80% новорожденных с клинически манифестным ранним врожденным сифилисом. Поэтому отрицательные результаты IgM-тестов также не исключают врожденного сифилиса.

Поздний врожденный сифилис может быть установлен с учетом:

- Клинических проявлений:
 - каждое из проявлений, входящих в триаду Гетчинсона, имеет диагностическое значение;

– вероятные признаки и стигмы дисморфогенеза учитываются в сочетании с достоверными или в комплексе с данными серологического обследования, анамнезом. Выявление только одних дистрофий, без каких-либо других признаков сифилиса не позволяет подтвердить диагноз, так как дистрофии могут являться проявлением других хронических заболеваний и интоксикаций у родителей (алкоголизм, токсоплазмоз, эндокринные заболевания и др.) и детей (туберкулез, рахит и др.), а также у практически здоровых людей.

- Положительных результатов серологических реакций: НТТ позитивны у 70-80% больных, ТТ – у 92-100%;
- Наличия у матери поздней формы сифилиса;
- Анамнеза матери, в том числе акушерского, а также результатов обследования отца, других детей в данной семье.

Диагностика сифилитического поражения внутренних органов и опорно-двигательного аппарата основана на клинических проявлениях, данных инструментальных исследований (рентгенологических, ультразвуковых, магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии) и лабораторных исследований (серологических, патоморфологических).

Критерии диагностики раннего висцерального сифилиса:

- наличие у пациента серологически доказанного сифилиса
 - наличие клинической симптоматики поражения соответствующего органа
 - обнаружение при патоморфологическом исследовании биоптата лимфогистиоплазмочитарной воспалительной инфильтрации и бледных трепонем (ИГХ, ПИФ, серебрение) – доказательство специфической природы поражения
 - положительная динамика процесса на фоне специфической терапии
- Критерии диагностики позднего висцерального сифилиса:

- наличие у пациента серологически доказанного сифилиса

- наличие клинической симптоматики поражения соответствующего органа
- обнаружение при патоморфологическом исследовании биоптата гранулематозного воспаления – доказательство специфической природы поражения
- положительная динамика процесса на фоне специфической терапии

Лечение врожденного сифилиса

Организационные аспекты

Лечение **новорожденных с врожденным сифилисом проводится в стационарных условиях** и должно быть начато сразу же после постановки предварительного диагноза, не дожидаясь результатов этиологической верификации заболевания.

В условиях родильного дома терапия может быть ограничена патогенетическими и симптоматическими средствами, при необходимости проводятся реанимационные мероприятия. Ребенок должен быть переведен в отделение патологии новорожденных (детской многопрофильной больницы, регионального перинатального центра – в зависимости от принятой в регионе практики) в максимально возможные ранние сроки.

Специфическое лечение детей, больных ранним врожденным сифилисом

- бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (В): детям в возрасте до 1 месяца- 100 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 4 инъекции (каждые 6 часов). Учитывая анатомо-физиологические особенности мочевыделительной системы у новорожденных и детей первого месяца жизни допустимо уменьшение кратности введения пенициллина до 4 раз в сутки.
- внутримышечно; детям в возрасте от 1 до 6 месяцев - 100 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 6 инъекций (каждые 4 часа), внутримышечно; детям в возрасте старше 6 месяцев – 75 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки внутримышечно; детям в возрасте старше 1 года – 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки внутримышечно в течение 20 суток при моносимптомных и скрытых формах раннего врожденного сифилиса и в течение 28 суток – при манифестном сифилисе и поражении центральной нервной системы (подтвержденном положительными серологическими реакциями ликвора) [1,2,3]. В случае отказа матери от проведения люмбальной пункции ребенку, курс лечения также должен составлять 28 дней). Эти сроки лечения должны относиться и к альтернативным методам лечения (ампициллин, цефтриаксон)

или

- бензилпенициллина новокаиновая соль (С) 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 2 инъекции (каждые 12 часов) внутримышечно в течение 20 суток [1,2,3,7,9, 15, 18,23].

При указании на наличие аллергических реакций на пенициллин используются препараты резерва:

- цефтриаксон (D) детям первых двух месяцев жизни назначают в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки в 2 введения, детям от двух месяцев до 2 лет – в дозе 80 мг/кг массы тела в сутках 2 введения. Продолжительность лечения при манифестном или скрытом раннем врожденном сифилисе – 20 суток, при раннем врожденном сифилисе с поражением ЦНС – 28 суток.

или

- ампициллина натриевая соль по 100 тыс. ЕД на кг массы тела 2 раза в сутки с 1 по 8 день жизни, 3 раза в сутки – с 9 по 30 день жизни, 4 раза в сутки – после 1 месяца жизни. При манифестных и скрытых формах раннего врожденного сифилиса продолжительность лечения – 20 суток, при поражении ЦНС – в течение 28 суток.[1,2,3,4,12,21,23]

Специфическое лечение детей, больных поздним врожденным сифилисом

- бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая (D) 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 6 инъекций (каждые 4 часа) внутримышечно в течение 28 суток; через 2 недели — второй курс лечения бензилпенициллина натриевой солью кристаллической в аналогичной дозе в течение 14 суток [1]

или

- бензилпенициллина новокаиновая соль (D) 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 2 инъекции (каждые 12 часов) внутримышечно в течение 28 суток; через 2 недели — второй курс лечения бензилпенициллина новокаиновой солью в аналогичной дозе в течение 14 суток [7,9,15, 21,18,23].

При указании на наличие аллергических реакций на пенициллин:

- цефтриаксон (D) детям от 2 до 12 лет назначают в дозе 80 мг/кг массы тела в сутки в два введения, детям старше 12 лет – в дозе 1-2 г/сут. При манифестном или скрытом позднем врожденном сифилисе продолжительность первого курса лечения – 28 суток; через 2 недели проводят второй курс лечения цефтриаксоном в аналогичной дозе в течение 14 суток.

Клинико-серологическое обследование детей, получивших специфическую терапию по поводу ВС, должно проводиться каждые 3 месяца. Если спустя 6-12 месяцев сохраняются положительные НТТ и не произошло четырехкратного снижения титра, детей следует повторно обследовать с обязательным исследованием ЦСЖ и при необходимости провести дополнительный 10-дневный курс лечения бензилпенициллина натриевой солью.

Профилактика врожденного сифилиса

Основные мероприятия профилактики врожденного сифилиса:

- 3-х кратное обследование беременных женщин
- Проведение профилактического лечения женщинам, перенесшим сифилис при сохранении у них положительных серологических тестов.
- Проведение профилактического лечения детям. Профилактическое лечение показано новорожденным, родившимся без проявлений сифилиса от нелеченной

либо неадекватно леченной во время беременности матери (специфическое лечение начато после 32-й недели беременности, с нарушением или изменением утвержденных схем лечения), а также новорожденным, мать которых, при наличии показаний, во время беременности не получила профилактического лечения.

Профилактическое лечение детей

Препараты, разовые дозы и кратность введения соответствуют таковым при специфическом лечении.

Длительность терапии новорожденных, мать которых при наличии показаний во время беременности не получила профилактического лечения или получила неадекватное лечение, составляет 10 суток, а новорожденных, родившихся без проявлений сифилиса от нелеченной матери – 20 суток, то есть по схеме скрытого врожденного сифилиса.

Детям, родившимся от матерей, получивших адекватное специфическое лечение до наступления беременности и профилактическое лечение в период беременности, у которых к моменту родов сохраняются позитивные НТТ со стойко низкими титрами (РМП <1:2, РПР <1:4), профилактическое лечение не показано, если НТТ у ребенка отрицательны, либо их титры не превышают титров НТТ у матери.

Адекватным лечением матери следует считать терапию, проведенную в соответствии с клинической формой и продолжительностью сифилиса, со строгим соблюдением разовых и курсовых дозировок и кратности введения антибиотиков.

Библиография

1. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями Клинические рекомендации РОДВК; М.2012г.
2. Горланов И.А., Милявская И.Р., Качанов В.П., Леина Л.М. Современные вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики врожденного сифилиса. Учебное пособие. СПбГПМА 2004г.
3. Горланов И.А., Милявская И.Р., Леина Л.М. Клинико-серологические параллели раннего врожденного сифилиса. Тезисы VI Российской научно-практической конференции «СПб Дерматологические чтения», 2012г., с.106-107.
4. Детская дерматовенерология под редакцией И.А. Горланова. Академия.2012г.
5. Инфекции, передаваемые половым путем/Под ред. В.А.Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского // М., Медиасфера, 2007. – С. 324-337.
6. Корепанова М.В., Коробейникова Э.А., Крюкова О.И. Клиническая эффективность цефтриаксона в терапии ранних форм сифилиса. Клинич дерматол венерол, 2011; 1: 55-58.
7. Лосева О.К. Современные проблемы лечения сифилитической инфекции. Эффективная фармакотерапия, 2011; 10: 42-45.
8. Мелашенко Т.В, И.Р. Милявская, И.А. Горланов и др. О поражении ЦНС при раннем врожденном сифилисе. Педиатр 2014;2;65-69.
9. Чеботарев В.В., Батулин В.А. Сифилис: современный алгоритм лечения больных и диспансеризации, основанный на фармакокинетике пенициллинов. – Ставрополь, Изд-во Ставроп. гос. мед. акад., 2010. – 178 с.
10. Чеботарев В.В., Чеботарева Н.В. Последствия эпидемии сифилиса в России и пути ее решения. Совр пробл дерматовенерол иммунол врач косметол, 2010; 5: 5-9.
11. Чеботарева Н.В. Современная антибиотикотерапия сифилиса пенициллинами на основании фармакокинетических исследований: Автореф. дис. ... доктора мед. наук. – М., 2007. – 38 с.
12. BASHN Clinical Effectiveness Group. UK National Guidelines on Early and Late Syphilis 2008. www.BASSH.org.uk.
13. Brockmeyer NH. Syphilis. In: Petzoldt D, Gross G (eds). Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten. Berlin, Springer Verlag, 2001: 101-11.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. 2010; MMWR59 (No RR-12): 1-110.
15. Clement M.E., Okeke N.L., Hicks C.B. Treatment of syphilis: a systematic review. JAMA, 2014; 312 (18); 1905-1917.
16. Dayan L., Ooi C. Syphilis treatment: old and new. Expert Opin Pharmacother, 2005; 6 (13): 2271-2280.
17. Douglas J.M. Jr. Penicillin treatment of syphilis: clearing away the shadow on the land. JAMA. 2009; 301 (7): 769-771.
18. Dowell D., Polgreen P.M., Beekmann S.E. et al. Dilemmas in the management of syphilis: a survey of infectious diseases experts. Clin Infect Dis, 2009; 49 (10): 1526-1529.
19. Draft for Public Comment Version: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2014. Centres for Disease Control and Prevention [Official website]. Access mode: <http://www.cdc.gov/std/treatment/update.htm>.
20. French P. Syphilis. BMJ 2007; 334: 143-147.
21. French P., Gomberg M., Janier M. et al. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. International Journal of STD & AIDS, 2009; 20: 300-309.

22. Holman K.M., Hook E.W. 3rd. Clinical management of early syphilis. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2013; 11 (8): 839-843.
23. Janier M., Hegyi V., Dupin N. et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014; 28 (12): 1581-1593.
24. Pichichero M.E., Casey J.R. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007; 136 (3): 340-347.
25. Salojee H, Velaphi S, Goga Y, Afadapa N, Steen R, Lincetto O. The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendation. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 424-430.
26. Satti K.F, Ali S.A, Weitkamp J-H. Congenital infection. Part 2: Parvovirus, Listeria, Tuberculosis, Syphilis and Varicella. *NeoReviews* 2010; 11(12): e681-e695.
27. Shann S., Wilson J. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone. *Sex Transm Infect*, 2003; 79: 415-416.
28. Stamm L.V. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010; 54 (2): 583-589.
29. Treat J, Fisher BT. Bacterial Infection. In Eichenfield LF, Frieden IJ, Mathes EF, Zaenglein AL. *Neonatal and Infant Dermatology*. Third edition. ELSEVIER 2015: 216-32.
30. Wendel G.D, Sheffield J.S, Hollier L.M et al. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. *Clin Infect Dis* 2002; 35(Suppl 2): S200-S209.
31. World Health Organisation. Sexually Transmitted Infections Management Guidelines 2004. http://www.who.int/HIV_AIDS.
32. Zhu L., Qin M., Du L. et al. Maternal and congenital syphilis in Shanghai, China, 2002 to 2006. *Int J Infect Dis*, 2010; 14 (Suppl 3): e45-48.
33. Zhou P., Gu Z., Xu J., Wang X., Liao K. A study evaluating ceftriaxone as a treatment agent for primary and secondary syphilis in pregnancy. *Sex. Transm. Dis*, 2005; 32 (8): 495-498.