

Получена: 18 Декабря 2023 / Принята: 26 Февраля 2024 / Опубликовано online: 30 Апреля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.2.029

УДК 616-002.622

## ТЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНОГО СИФИЛИСА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Гульсум К. Аскарлова<sup>1</sup>, Азиза Г. Мукашева<sup>2</sup>,  
Раушан М. Алимбаева<sup>3</sup>, Эльвира Е. Сахабаева<sup>4</sup>

<sup>1</sup> НАО «Казахский национальный университет имени Аль-Фараби», Факультет медицины и здравоохранения, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> ТОО Медицинский центр «Нурсат-Асан», г. Шымкент, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> ТОО Медицинский центр «Максат Мед», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> ТОО Медицинский центр «Талмед», г. Талгар, Республика Казахстан.

### Резюме

Эпидемиологическая ситуация, связанная с ростом инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в настоящее время является весьма актуальной. Основными проблемами современной венерологии являются: эпидемиологический рост сифилиса и других ИППП (урогенитальный хламидиоз, генитальный герпес, микоплазмозы и др.); резкое омоложение носителей (высокий рост заболеваемости среди подростков); одновременное обнаружение у пациента нескольких инфекций с различными подходами к диагностике и лечению, и ряд других проблем [11]. В этой статье рассматриваются основные клинико-диагностические критерии распознавания вторичного сифилиса, клиническое течение и лечение заболевания на современном этапе. А также будет рассмотрен клинический случай из клинической практики для лучшего представления этого заболевания. Учитывая, что клинические проявления сифилиса многогранны и разнообразны, а также то, что пациенты могут долгое время обращаться и к другим специалистам, не зная о своей инфицированности, эта информация будет полезна: в первую очередь, врачам дерматовенерологам, а также врачам терапевтам, врачам общей практики, урологам, врачам резидентам, магистрантам и докторантам.

**Ключевые слова:** инфекции передаваемые половым путем (ИППП), вторичный сифилис, сифилистические папулы, бледная трепонема, серологические тесты, бензилпенициллин.

### Abstract

## THE COURSE OF SECONDARY SYPHILIS AT THE MODERN TIME

Gulsum K. Askarova<sup>1</sup>, Aziza G. Mukasheva<sup>2</sup>,  
Raushan M. Alimbaeva<sup>3</sup>, Elvira E. Sakhabaeva<sup>4</sup>

<sup>1</sup> NJC «Al-Farabi Kazakh National University», Faculty of Medicine and Healthcare, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> LLP Medical Center «Nursat-Asan», Shymkent, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> LLP Medical Center «Maksat Med», Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> LLP Medical Center «Talmed», Talgar, Republic of Kazakhstan.

The epidemiologic situation with regard to the growth of sexually transmitted infections (STIs) is currently very topical. The main problems of modern venereology are as follows: epidemiologic growth of syphilis and other STIs (urogenital chlamydia, genital herpes, mycoplasmosis, etc.); drastic young age of the affected population (high growth of morbidity among adolescents); concomitant detection of several infections in a patient that require different approaches to diagnosis and treatment, and several other problems [11]. This article addresses the main clinical and diagnostic criteria for distinguishing secondary syphilis, the clinical course and treatment of the disease at the modern time. A case study from clinical practice will also be discussed for a better representation of this disease. Since clinical manifestations of syphilis are numerous and varied and given that patients may consult other specialists for a long time without being aware of their infection, this information will be useful: primarily for venereologists, but also for general practitioners, urologists, medical residents, master's, and PhD students.

**Key words:** sexually transmitted infections (STIs), secondary syphilis, syphilitic papules, *Treponema pallidum*, serology testing, benzylpenicillin.

### Түйіндеме

## ҚАЗІРГІ КЕЗЕҢДЕГІ ҚАЙТАЛАМА МЕРЕЗДІҢ АҒЫМЫ

Гульсум К. Аскарлова<sup>1</sup>, Азиза Г. Мукашева<sup>2</sup>,  
Раушан М. Алимбаева<sup>3</sup>, Эльвира Е. Сахабаева<sup>4</sup>

<sup>1</sup> "Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті" КеАҚ, медицина және денсаулық сақтау факультеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> ЖШС «Нурсат-Асан» медициналық орталығы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> ЖШС «Максат Мед» медициналық орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> ЖШС «Талмед» медициналық орталығы, Талғар қ., Қазақстан Республикасы.

Жыныстық жолмен берілетін инфекциялардың (ЖЖБИ) өсуіне байланысты эпидемиологиялық жағдай қазіргі уақытта өте өзекті. Қазіргі венерологияның негізгі проблемалары болып табылатындар: мерездің және басқа ЖЖБИ-дің эпидемиологиялық өсуі (урогенитальды хламидиоз, жыныстық герпес, микоплазмоздар және т.б.); тасымалдаушылардың күрт жасаруы (жасөспірімдер арасында аурудың жоғары өсуі); науқаста диагностика мен емдеудің әртүрлі тәсілдері бар бірнеше инфекцияларды бір уақытта анықтау және басқа да бірқатар мәселелер [11]. Бұл мақалада қайталама мерезді танудың негізгі клиникалық-диагностикалық критерийлері, аурудың клиникалық ағымы және қазіргі кезеңдегі емдеу қарастырылады. Сондай-ақ, бұл ауруды жақсы таныстыру үшін клиникалық тәжірибеден алынған клиникалық жағдай қарастырылады. Мерездің клиникалық көріністері көп қырлы және алуан түрлі екенін, сондай-ақ пациенттер өздерінің жұқпаланғаны туралы білмей ұзақ уақыт бойы басқа мамандарға жүгіне алатынын ескере отырып, бұл ақпарат ең алдымен дерматовенерологтарға, сондай-ақ терапевт-дәрігерлерге, жалпы тәжірибелік дәрігерлерге, урологтарға, резидент дәрігерлерге, магистранттар мен докторанттарға пайдалы болады.

**Түйін сөздер:** жыныстық жолмен берілетін инфекциялар (ЖЖБИ), қайталама мерез, мерезді папула, бозғылт трепонема, серологиялық сынақтар, бензилпенициллин.

#### Для цитирования:

Аскарова Г.К., Мукашева А.Г., Алимбаева Р.М., Сахабаева Э.Е. Течение вторичного сифилиса на современном этапе // *Наука и Здравоохранение* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (2), pp. 246-254. doi 10.34689/SH.2024.26.2.029

Askarova G.K., Mukasheva A.G., Alimbaeva R.M., Sakhabaeva E.E. The course of secondary syphilis at the modern time // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (2). С. 246-254. doi 10.34689/SH.2024.26.2.029

Аскарова Г.К., Мукашева А.Г., Алимбаева Р.М., Сахабаева Э.Е. Қазіргі кезеңдегі қайталама мерездің ағымы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (2). Б. 246-254. doi 10.34689/SH.2024.26.2.029

#### Актуальность

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежедневно больше миллиона людей заражаются инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), значительная часть которых проходят бессимптомно. В результате этого ежегодно происходит около 374 миллионов случаев заражения четырьмя различными инфекциями: трихомониазом, гонореей, хламидиозом и сифилисом. В 2020 году было зарегистрировано 7,1 миллиона случаев сифилиса. В 2016 г. сифилис стал причиной смерти 350000 новорожденных у почти одного миллиона беременных женщин инфицированных этим заболеванием [4].

В Республике Казахстан, сравнивая первое полугодие 2022 года с аналогичным периодом 2021 года, наблюдается несущественный рост заболеваемости основными ИППП (сифилис, гонорея, хламидиоз, трихомониаз). Интенсивный показатель заболеваемости – 30,3 на 100 тыс. населения в первом полугодии 2022 года против 29,0 в 2021-м [5]. В январе - декабре 2021 года в Республике Казахстан заболевание сифилисом было зарегистрировано у 2,3 тыс. человек [3]. Однако эти данные не в полной мере отражают истинную картину заболеваемости, так как показывают лишь число лиц, обратившихся в медицинские учреждения, тогда как есть пациенты, занимающиеся самолечением, не обращающихся своевременно за медицинской помощью или принимающие лечение анонимно, у частнопрактикующих врачей.

Исследования распространенности ИППП среди лиц, с повышенным уровнем риска показывают высокий уровень заболеваемости сифилисом. При проведении эпидемиологического слежения за распространенностью ВИЧ-инфекции выявлены антитела к сифилису среди 10,2% людей, употребляющих инъекционные наркотики, 19,7% мужчин, имеющих секс с мужчинами и 20,2% работников секса, что оценочно составляет 25 660 человек

имеющих антитела к сифилису. По результатам этого исследования количество больных сифилисом существенно превышает данные ведомственного статистического наблюдения [8]. Все эти исследования убедительно указывают на необходимость проведения постоянных противоэпидемиологических мероприятий в этих социально-уязвимых группах населения.

Важнейшим звеном в комплексе мероприятий по борьбе с сифилисом является его своевременное распознавание его клинических проявлений. В последние годы участились случаи диагностических ошибок сифилиса. Нередко ошибки в диагностике сифилиса допускают врачи общей практики, аллергологи и даже дерматовенерологи, принимающие специфические высыпания вторичного периода за проявления различных дерматозов, если это касается, к примеру, диагностики сифилиса и псориаза. Причинами такого рода ошибок являются недостаточные знания врачей о клинических проявлениях вторичного периода сифилиса, когда псориазоформные сифилиды расценивались как псориаз и наоборот.

**Цель:** определение основных клинико-диагностических критериев вторичного рецидивного сифилиса на фоне возросшего за последние годы скрытого раннего сифилиса без клинических проявлений.

В связи с этим считаем целесообразным привести в пример наше клиническое наблюдение для ознакомления врачей для лучшего представления этого заболевания.

#### Клинические особенности течения вторичного сифилиса.

Как известно, вторичный сифилис - это системное заболевание, обусловленное бактериемией, следующее за первичным сифилисом и продолжающееся в течение нескольких недель или нескольких месяцев, а иногда и лет. Проявления вторичного сифилиса обычно возникают в течение 3 месяцев после первичного

инфицирования и иногда бывают едва заметными. Боль в горле, мышечные боли, недомогание и потеря веса являются примерами различных системных симптомов вторичного сифилиса. Генерализованная безболезненная лимфаденопатия, встречающаяся в 85% случаев и, возникающая, в результате прохождения трепонем через сателлитные железы или бубоны первичного шанкра в лимфатические каналы, создает основу для последующих событий у нелеченных лиц. Лимфаденопатия обычно не связана с пораженными участками кожи. Существует тенденция к тому, что узлы становятся твердыми и безболезненными в течение недель или месяцев до спонтанного разрешения [25]. Розеола - распространенное высыпание, которое часто встречается при вторичном сифилисе. Она представляет собой безымянное пятно на коже, которое не изменяет ее структуру и не сопровождается шелушением. Размеры розеола обычно составляют примерно 0,5x0,5 см. Они имеют круглую или овальную форму, не сливаются вместе и исчезают при надавливании на них стеклом. Цвет розеола зависит от продолжительности их существования. Свежие пятна имеют нежно-розовый цвет и могут быть едва заметными. У зрелых розеола цвет становится более насыщенным, они приобретают розово-красный оттенок. По мере их исчезновения розеола могут приобретать желто-розовую окраску. Пятна многочисленны и распределены хаотично [14]. В начальной стадии вторичного сифилиса, известной как

вторичный свежий сифилис (*syphilis II recens*), характерны множественные и симметричные высыпания. Пациенты также могут иметь регионарный лимфаденит и полиаденит, а некоторые могут сохранять твердый шанкр или его остатки в виде пигментации, атрофии или рубца на коже. С течением времени высыпания могут исчезнуть без лечения. После этого наступает латентная стадия сифилиса (*syphilis II latens*). У примерно 25% больных возникают клинические рецидивы (*syphilis II recidiva*), причем 2/3 из них проявляются к концу 6-го месяца болезни, реже - к концу 1-2 года, а практически не наблюдаются после 5-го года. В неблагоприятном течении болезни возможно постоянное прогрессирование сифилиса, при котором отсутствуют латентные стадии, и рецидивы могут привести к серьезным последствиям, таким как высыпания третичного сифилиса. Отличительными признаками вторичного рецидивного сифилиса по сравнению с вторичным свежим сифилисом являются менее обильные высыпания, которые располагаются на ограниченных участках кожи. Они могут быть сгруппированы в виде гирлянд, дуг и колец. Количество высыпаний уменьшается с каждым последующим рецидивом. Вторичные сифилиды могут иметь различные формы, такие как пятнистые, везикулезные, пустулезные и папулезные [9].

Вторичный сифилис может создавать широкий спектр признаков и симптомов с обширной дифференциальной диагностикой, что хорошо отражено в таблице 1.

Таблица 1.

### Признаки и симптомы вторичного сифилиса [25].

(Table 1. Signs and symptoms of secondary syphilis) [25].

Конституциональные симптомы	Диффузная симметричная макулярная или папулезная сыпь, широкие кондиломы, алопеция, лихорадка, головная боль, миалгии, потеря веса и лимфаденопатия
Опорно-двигательный аппарат	Синозит, остеит и периостит
Гепатические	Высокий уровень щелочной фосфатазы в сыворотке
Почечные	Альбуминурия, нефротический синдром, гломерулонефрит, нефрит мембранозный гломерулонефрит и диффузный эндокапиллярный гломерулонефрит
Неврологические	Менингит, дефицит черепных нервов или инсульт и миелит
Слуховые	Снижение слуха, шум в ушах, головокружение
Офтальмологические	Увеит, некроз сетчатки и неврит зрительного нерва

Вообще сама оценка дифференциации хронического заболевания на раннюю и позднюю инфекцию, начинается с первичного или начального поражения. Через 14–21 день после инокуляции бледной трепонемы в кожный участок в месте инокуляции появляется красная безболезненная папула диаметром 0,5–2 см [15]. В течение нескольких дней папула изъязвляется, образуя типичный шанкр первичного сифилиса, изъязвленную область, иногда покрытую легким желтоватым или сероватым экссудатом и окруженную слегка затвердевшим краем. У нелеченных людей трепонемы размножаются в шанкре и переносятся по лимфатическим путям в кровотоки, откуда они распространяются по всему телу [15].

В дальнейшем уже, время появления вторичных поражений в основном зависит от двух факторов:

вирулентности трепонемы и системного ответа хозяина. Патологически кожные поражения вторичного сифилиса можно рассматривать как локальные реакции, вызванные в высокочувствительных тканях метастатическими скоплениями трепонем [19]. Таким образом, кровеносные сосуды и периваскулярные лимфатические сосуды играют важную роль в их эпидермальном и субэпидермальном развитии.

Наиболее частым проявлением вторичного сифилиса является диссеминированная кожно-слизистая сыпь. Бледные и дискретные макулярные очаги сначала появляются на туловище и проксимальных отделах конечностей. Первоначальной находкой при диссеминированном сифилисе является мимолетная макулярная сыпь, которую часто упускают из виду [19]. Если бы не тот факт, что макулярные поражения часто упускают из виду или неправильно

диагностируют, нет никаких сомнений в том, что они, вероятно, являются наиболее распространенными из всех вторичных поражений.

И вот через несколько дней появляется симметричная папулезная сыпь, поражающая все туловище и конечности, включая ладони рук и подошвы ног. Обычно они чешуйчатые, хотя могут быть гладкими, фолликулярными или редко пустулезными. Везикулы обычно не возникают, хотя везикуло-пустулезные поражения наблюдаются в редких случаях и обычно тоже на ладонях или подошвах. Поражения слизистых оболочек также довольно распространены и характерны для вторичного сифилиса. При злокачественном сифилисе (*lues maligna*) алопеция также возникает в нелеченных случаях, отражая поражение волосных фолликулов [15].

**Какие же клинико-диагностические критерии можно выделить при вторичном сифилисе?**

При постановке диагноза наиболее распространенными типами вторичного сифилиса являются пятнисто-папулезные (у 50–70% пациентов), папулезные (12%), макулярные (10 %) и кольцевидно-папулезные поражения (6–14%). В редких случаях поражения могут стать некротическими, состояние, называемое злокачественным сифилисом [15]. Чаще вторичные поражения незаметны и могут остаться незамеченными. Сыпь часто обнаруживается на ладонях рук и подошвах ног, а у 4-11% пациентов могут быть инфицированы волосяные фолликулы, что приводит к алопеции кожи головы [21]. Высыпания имеют круглую форму, часто чешуйчатые и могут сливаться, образуя более крупные поражения, но обычно они не зудят и не болят. После разрешения поражений эти участки могут быть светлее или темнее, чем обычно [20]. Также, в последнее время, встречаются сообщения о выпадении пушковых волос на лице и теле [15].

В тоже время, с появлением вторичных поражений примерно у 10% пациентов развиваются широкие

кондиломы. Широкие кондиломы представляют собой гипертрофированные, уплощенные, тускло-розовые или серые папулы на слизисто-кожных переходах и во влажных участках кожи (например, в перианальной области и под молочными железами). Поражения рта, горла, гортани, полового члена, вульвы или прямой кишки обычно круглые, приподнятые, часто от серого до белого цвета с красной каймой. Они содержат большое число бледных трепонем и являются очень заразными [20].

Нечасто вторичный сифилис может сопровождаться поражением внутренних органов. *T. pallidum* был обнаружен в образцах биопсии печени, взятых у пациентов со вторичным сифилисом, в то время как гломерулонефрит, возникающий в результате отложения иммуноглобулин-трепонемных антигенных комплексов в клубочках, по-видимому, вызывает повреждение почек [15]. Также может присутствовать нефротический синдром. Примерно у 5% больных вторичным сифилисом наблюдаются ранние проявления нейросифилиса, включая менингит и заболевания глаз [15].

Для подтверждения диагноза сифилиса обычно проводят анализы крови на антитела. Эти тесты называются быстрыми реакциями плазмы и венерологической исследовательской лабораторией. Недостатком этих тестов является то, что они обнаруживают антитела, но не антитела, специфичные для *T. pallidum* (бледная трепонема), поэтому может возникнуть много ложноположительных результатов, что требует от пациента дополнительного анализа крови. Существуют анализы крови для обнаружения антител, специфичных для *T. pallidum*, называемые абсорбцией флуоресцентных трепонемных антител, которые могут обнаруживать антитела через 3–4 недели после воздействия, и анализ агглютинации частиц *T. pallidum*. Анализ агглютинации частиц *T. pallidum* более специфичен, чем абсорбция флуоресцентных трепонемных антител, и дает меньше ложноположительных результатов [16].

Таблица 2.

**Интерпретация изменений в нетрепонемных серологических титрах [17].**

(Table 2. Interpretation of variations in non-treponemal serological titers) [17].

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ В НЕТРЕПОНЕМНЫХ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ТИТРАХ	
<p>НЕТРЕПОНЕМНЫЙ СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ТИТРЫ</p> <p>1:512</p> <p>1:256</p> <p>1:128</p> <p>1:64</p> <p>1:32</p> <p>1:16</p> <p>1:8</p> <p>1:4</p> <p>1:2</p> <p>1:1 ("Минимально реактивный")</p> <p>Инертный</p>	<p>Каждое увеличение (или уменьшение) уровня разведения представляет собой 2-кратное изменение титра, поэтому "4-кратное изменение" соответствует 2-кратному изменению разведения (например, уменьшение с 1:32 до 1:8). Разведение в 2 раза (т.е. 4-кратное) изменение титра считается необходимым для демонстрации клинически значимой разницы между 2 последовательными результатами нетрепонемного теста. У пациента с последовательным анамнезом адекватно лечили сифилис одним разведением (т.е. 2-кратное) увеличение (например, с 1: 2 до 1: 4) может быть результатом изменения теста без клинической значимости и может быть ожидаемым, тогда как изменение разведения в 2 раза (т.е. с 1: 2 до 1: 8) должно вызвать подозрение на повторное заражение или реактивацию и вызвать необходимость для повторной оценки и лечения.</p>

Диагностическое тестирование на сифилис следует проводить как у пациентов с симптомами, так и у бессимптомных пациентов с высоким риском заражения этим заболеванием или передачи его другим людям. Практически все пациенты с вторичным сифилисом имеют антитела к кардиолипину, обнаруживаемые в

таких тестах, как экспресс-анализ плазменных реактивов (RPR) или тесты VDRL [15]. Антитела к белкам наружной мембраны трепонем, измеренные в таких тестах, как тест MHA-TP (микрогомагглютинирующие антитела к бледной трепонеме), также неизменно положительны.

*T. pallidum* можно получить из инфицированных лимфоузлов или райц-серума сифилидов, которые обнаруживаются прямым методом исследования, к которым относятся микроскопия в темном поле микроскопа или темнопольная микроскопия (ТПМ), прямая иммунофлюоресценция (ПИФ) и полимеразная цепная реакция (ПЦР) [12]. Микроскопическое исследование в темном поле фактически является единственным тестом, который конкретно устанавливает диагноз вторичного сифилиса. За исключением макулярных поражений, все поражения кожи и слизистых оболочек при вторичном сифилисе содержат трепонемы. Таким образом, материал для темнопольного исследования, полученный из эрозированного влажного очага, всегда будет давать положительные результаты. Тем не менее, во многих лабораториях нет работающего темнопольного микроскопа, и изучение вторичных поражений с помощью этого метода затруднено. Таким образом, диагноз вторичного сифилиса остается в основном клиническим с подтверждением серологическими методами.

Трепонемные и нетрепонемные серологические лабораторные тесты, используемые для диагностики, называются серологическими тестами на сифилис. Два нетрепонемных теста, тесты RPR и VDRL, измеряют антитела к антикардиолипину. Оба теста реагируют почти у всех больных со вторичным и латентным сифилисом (>98%). Напротив, нетрепонемные тесты менее чувствительны у пациентов с первичным сифилисом; титры обычно составляют  $\leq 1:8$  и являются реактивными только у 80–86% пациентов во время обращения за медицинской помощью по поводу первичной стадии заболевания [15].

#### Лечение.

Лечение сифилиса пенициллином показывает отличные результаты уже на протяжении 70 лет, с момента его внедрения в практику. Бледная трепонема, возбудитель сифилиса, по-прежнему высокочувствительна к бензилпенициллину (пенициллину G), который является препаратом первого выбора для лечения всех форм сифилиса. Пенициллины и другие бета-лактамы антибиотики основным образом проявляют трепонемоцидное действие благодаря связыванию с ферментами, участвующими в конечных стадиях формирования клеточной стенки бактерии (пенициллинсвязывающие протеины, ПСП) [7]. Пенициллины связываются с ПСП и инактивируют их, нарушая синтез пептидогликанов, которые придают прочность клеточной стенке. Это приводит к лизису бактериальных клеток. Во время лечения сифилиса необходимо достичь трепонемоцидной концентрации (ТК) антибиотиков в крови. Минимальная трепонемоцидная концентрация пенициллина составляет  $> 0,018$  мг/л, но максимально эффективная концентрация *in vitro* в 20 раз выше -  $0,36$  мг/л. Для обеспечения эффективного лечения раннего сифилиса необходимо поддерживать трепонемоцидную концентрацию антибиотиков в течение 10-14 дней, а при позднем сифилисе - не менее 10-21 дня, чтобы достичь перекрытия хотя бы 10 циклов деления трепонем [7].

Длительность терапии должна зависеть от стадии заболевания. Короткие курсы лечения часто связаны с

неблагоприятными результатами у пациентов с длительным течением болезни. Возможная причина заключается в увеличении временного интервала между делениями трепонем в поздних стадиях сифилиса. Неудачи в лечении также могут быть связаны с способностью бледных трепонем к биологической трансформации в цисты и L-формы, поскольку пенициллин оказывает своё действие в основном на активно делящиеся спиралевидные формы возбудителя.

Альтернативой бензилпенициллину в европейских рекомендациях является применение пролонгированного препарата, такого как прокаиновая соль бензилпенициллина (ПБП) или прокаин пенициллин. Важно выбирать подходящую форму пенициллина, так как бледная трепонема может локализоваться в труднодоступных местах, где пролонгированные формы пенициллина могут иметь затрудненное проникновение (например, в жидкости передней камеры глаза или в центральной нервной системе). Среди пролонгированных форм пенициллина наиболее удобной в использовании является бициллин-1 (ББП) [7].

В случае отсутствия прокаинового соли бензилпенициллина может использоваться её отечественный аналог - новокаиновая соль бензилпенициллина (НБП). НБП и водорастворимый пенициллин (бензилпенициллин натриевая соль кристаллическая, НаБП) применяются при стационарном лечении больных (детей, беременных женщин, лиц с осложнениями сифилиса и другими медицинскими и социальными показаниями). В лечении всех форм сифилиса преобладает применение НаБП, так как он обладает максимальной эффективностью, и его минимальная концентрация в сыворотке крови превышает минимальную трепонемоцидную концентрацию в 18,3 раза [7].

Среди альтернативных антибиотиков цефалоспорином III поколения для парентерального применения особенно выделяется цефтриаксон. Как и пенициллин, он обладает бактерицидными свойствами благодаря подавлению синтеза клеточной стенки бактерии. Механизм действия цефтриаксона заключается в ацетилировании мембраносвязанных транспептидаз, что приводит к нарушению перекрестной "сшивки" пептидогликанов, обеспечивающих прочность и жесткость клеточной стенки.

При введении цефтриаксона внутримышечно или внутривенно в дозе 1-2 г/сутки, достигается концентрация в тканях и цереброспинальной жидкости, которая превышает требуемую трепонемоцидную концентрацию [7]. Согласно клиническому протоколу МЗ РК, цефтриаксон применяется для лечения вторичного сифилиса внутримышечно в дозе 1 г/сутки в течение 3-20 дней [6].

Еще одним альтернативным антибиотиком является доксициклин, который является производным тетрациклина. Доксициклин обладает хорошей биодоступностью, более удобной схемой приема и реже вызывает побочные явления в желудочно-кишечном тракте [7]. Согласно клиническому протоколу МЗ РК, доксициклин применяется для лечения сифилиса в дозе 100 мг дважды в день в течение 20-28 дней [6].

Клиническую и серологическую оценку нужно проводить через 6 и 12 месяцев после лечения. Более частую оценку проводят, если возможность последующего наблюдения неясна или если повторная инфекция вызывает клиническое беспокойство. Серологический ответ (т.е. титр) следует сравнивать с титром во время лечения. В то же время, оценка серологического ответа на лечение может быть затруднена, и четкие критерии излечения или неудачи по серологическим критериям не установлены. К тому же, титры нетрепонемных тестов могут уменьшаться медленнее у лиц, ранее проходивших лечение от сифилиса [22].

Если его не лечить, сифилис может вызвать серьезные и потенциально опасные для жизни проблемы, включая: проблемы с сердцем (такие как стенокардия, аневризма аорты и сердечная недостаточность), проблемы с мозгом (такие как припадки), проблемы с памятью (изменения личности и слабоумие), нервные проблемы (такие как стреляющие боли, покалывание, боль в суставах и постепенное повреждение суставов), проблемы с кожей, костями, яичками, печенью и любым другим органом. Некоторые из этих проблем могут не проявляться в течение многих лет после заражения сифилисом [24].

Высокая заболеваемость сифилисом во всем мире, несмотря на доступное и недорогое лечение, подчеркивает необходимость поиска альтернативных подходов к борьбе с сифилисом. По мнению зарубежных исследований, следует поощрять комбинированные стратегии общественного здравоохранения (т.е. проведение кампаний по скринингу и лечению) и разработку вакцин. Существуют исследования, касающиеся использования химиопрофилактики сифилиса. Рандомизированное пилотное исследование показало эффективность потенциальной постконтактной профилактики (ПКП) с ежедневным приемом доксициклина при сифилисе у MSM, выявив потенциальную пользу для этой группы населения. Совсем недавно исследование ANRS IPERGAY подтвердило эффективность и безопасность ПКП с однократным приемом 200 мг доксициклина (принятым в течение 24 часов после полового акта) у MSM, получающих доконтактную профилактику (ДКП) для профилактики ВИЧ. Так, возникновение первого эпизода сифилиса у участников, принимавших ПКП, было ниже, чем у тех, кто не принимал ПКП (HR 0,27; 95% CI 0,07–0,98;  $p = 0,047$ ) [25].

И, все-таки, несмотря на несомненные преимущества этой практики, разумно осознавать риски возникновения устойчивых к противомикробным препаратам штаммов. Несмотря на это, вакцины могли бы быть идеальным средством профилактики из-за их длительной защиты, но сама разработка вакцины против сифилиса сопряжена с рядом проблем. Например, ограниченная доступность систем длительного культивирования и нехватка антигена, экспонированного на поверхности бледной трепонемы, являются основными причинами, по которым жизнеспособный кандидат все еще недоступен и, вероятно, до его открытия еще много лет [25].

Таким образом, сифилис остается актуальной целью для биомедицинских исследований. До сих пор остаются без ответа важные вопросы об организме, заболевании и соответствующих стратегиях лечения.

Современные подходы к пониманию патогенеза сифилиса, разработка усовершенствованных диагностических тестов и внедрение стратегий децентрализованного управления открывают перспективы улучшения контроля над сифилисом [18].

#### Описание клинического случая.

Пациент К.Б., мужчина 1992 г.р., поступил в Алматинский областной кожно-венерологический диспансер 23 декабря 2021 г. с жалобами на высыпания на ладонях, подошвах и в перианальной области. Пациент был выявлен как половой контакт жены, у которой при взятии на учет по беременности кровь оказалась положительной.

**Анамнез заболевания.** Высыпания наблюдаются в течение 1 месяца, никуда не обращался и не лечился.

**Данные истории жизни пациента.** В браке состоит 5 месяцев. Со слов пациента, в прошлом, до женитьбы, он имел множество беспорядочных половых связей. Жилищно-бытовые условия удовлетворительные. Не имеет вредных привычек.

**Данные общего осмотра.** Общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Телосложение нормостеническое. Пониженого питания. Подкожно – жировая клетчатка распределена равномерно. Костно-суставная система без особенностей. Мышечный тонус сохранен. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Дыхание через нос свободное. ЧД – 22 в минуту. Сердечные тоны ясные, ритм правильный. Границы сердца в пределах нормы. АД 110/70 мм.рт.ст., пульс – 88 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края реберной дуги, при пальпации безболезненная. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Нарушение координации движений не выявлено.

**Локальный статус (Status localis).** Патологический кожный процесс ограниченный, симметричный. Локализован на коже ладоней и подошв (рис.1) и представлен папулами, размером 3-5мм, возвышающимися над уровнем кожи на 0,5мм, правильных округлых очертаний, ветчинного цвета, плотной консистенции с шелушением в виде ожерелья (воротничок Бьетта). На коже перианальной области (рис.2) кожный процесс представлен широкими кондиломами, эрозивными, мокнущими, покрытыми белесоватым налетом, местами сливающимися в обширные бляшки с гладкой поверхностью и фестончатыми краями. Отмечается поредение волос в височной области. Слизистая уретры бледно – розового цвета, выделения слизистые, умеренные. Паховые и подмышечные лимфатические узлы увеличены незначительно до размеров горошины, безболезненные, плотно-эластической консистенции.

**Дифференциальная диагностика.** Папулезные сифилиды дифференцируют с каплевидным паразитарным, красным плоским лишаем и псориазом; папулезные сифилиды на ладонях и подошвах (рис.1) — в основном с псориазом, а также с экземой, микозами стоп и кистей; эрозивные папулы перианальной области (рис.2) - с фолликулитами, контактным моллюском; очаги диффузного поредения волос - с диффузной



**Рисунок 1. Сифилитические папулы ладоней и подошв.**

(Figure 1. Syphilitic papules on palms and soles).



**Рисунок 2. Эрозивные папулы перианальной области.**

(Figure 2. Erosive papules in the perianal area).

алопецией неспецифической этиологии, крупноочаговой алопецией, себорейным облысением, рубцующей алопецией (псевдопеладой Брока), трихомикозами, дискоидной и диссеминированной красной волчанкой, красным плоским лишаем [13].

#### **Данные лабораторных исследований.**

Нормальный анализ мочи. В общем анализе крови эритроцитоз (Hb 174 г/л, Eг  $4,9 \cdot 10^{12}$ /л). Серологические тесты на сифилис: VDRL положительный 4+ (в разведении 1:16), что свидетельствует об остроте сифилитического процесса, МНА (РПГА) положительный 4+, микрореакция положительная 4+. Микроскопия на гонококки и трихомонады показала отсутствие трихомонад и гонококков, лейкоциты единичные, слизь положительная, другие бактерии - кокки. Иммуноферментный анализ: определение Ig A к Chlamydia trachomatis (хламидия трахоматис) - отрицательный результат, определение Ig G к Chlamydia trachomatis (хламидия трахоматис) - положительный результат (1,639; при крит.ОП 0,260), определение Ig A к Mycoplasma hominis (микоплазма хоминис) - отрицательный, определение Ig G к Mycoplasma hominis (микоплазма хоминис) - слабopоложительный результат (0,600; при крит.ОП 0,240). Бактереологический посев на ИППП показал положительный результат на Mycoplasma hominis (микоплазма хоминис) и Ureaplasma urealyticum (уреаплазма уреалитикум). В биохимическом анализе крови отклонений

показателей от нормы не выявлено. ВИЧ - отрицательный.

На основании анамнеза, клинико-лабораторных данных выставлен диагноз по МКБ 10: **A51.3 Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек.**

**Клинический диагноз:** Вторичный рецидивный сифилис: сифилитические папулы ладоней и подошв, эрозивные папулы перианальной области - широкие кондиломы, сифилитическое поредение волос, слабо выраженный полиаденит. Сопутствующий диагноз по МКБ 10: A63.8 Другие уточненные заболевания, передающиеся преимущественно половым путем.

Согласно клиническому протоколу МЗ РК №60 от 29 марта 2019 года было назначено специфическое этиотропное лечение: Бензилпенициллина натриевая соль 1млн.Ед/Новокаин 0,25% 5,0 x 6 раз/сутки внутримышечно в общей дозе 120 млн.Ед. № 21 день. (после 1-й инъекции отметил повышение температуры тела до 37,4°C, озноб - реакция Яриша -Герксгеймера).

Больной выписался 31 декабря 2021 году с клиническим улучшением в удовлетворительном состоянии. Комплекс серологических реакций от 31 декабря 2021 года VDRL показал результат 4+1:16. На фоне проведения противосифилитического лечения кожный процесс разрешился. Кожные покровы и видимые слизистые чистые от высыпаний, обычной окраски. Выделений из половых путей нет. Аногенитальная область свободна от специфических высыпаний. Больной был отправлен на амбулаторное долечивание.

Больному были назначены лечебные и трудовые рекомендации, такие как: долечивание А 51.3 препаратом Бензилпенициллин натриевая соль 1 млн. ЕД. + Новокаин 0,25% 5,0 x 6 раз в сутки, внутримышечно, общей дозой 69 млн.Ед.; пройти клинико-серологический контроль по А51.3 через 3 месяца в Алматинском областном кожно-венерологическом диспансере (март 2022г); с целью лечения А63.8 - Уреамикоплазмоза - Доксидиклин 100мг x 2 р/д (10 дней) в амбулаторных условиях; использовать средства индивидуальной защиты; соблюдение правил личной гигиены; избегать случайные половые контакты.

14 марта 2022 года пациент явился на сероконтроль. Жалоб нет. Состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. Периферические

лимфоузлы не увеличены. Комплекс серологических реакций от 15 марта 2021 года VDRL показал результат 4+1:2, что говорит об снижении титра в сравнении с изначальным титром при поступлении 4+1:16.

Через 3 месяца 13 июня 2022 года пациент вновь явился на сероконтроль. Жалоб нет. Состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Комплекс серологических реакций от 14 июня 2022 года VDRL показал результат 2+, что свидетельствует о значительном снижении титра антител в сравнении с предыдущим титром 4+1:2.

22.06.2022 года большой был снят с клинико-серологического контроля. По последним результатам VDRL, можно сделать вывод, что пациент соблюдал все лечебные и трудовые рекомендации и имеет хорошие шансы на дальнейшее клинико-серологическое выздоровление.

Уникальность данного клинического случая в том, что имеющиеся у данного больного клинические изменения в виде ладонно-подошвенных сифилидов в сочетании с выраженными, эрозивно-язвенными сифилидами в аногенитальной области и, в тоже время со слабо выраженным полиаденитом, зависит, по-видимому, не столько как от свойств самого возбудителя, а от реактивности организма больного. Ее конкретным проявлением может служить та аллергическая реакция, которая возникла сразу после заражения и постепенно, но со временем неуклонно усиливается. В данном случае поражает тот факт, что при ярко выраженных клинических проявлениях – ладонно-подошвенных сифилидах и аногенитальных имеется незначительно выраженный полиаденит, что возникает у ослабленных больных.

**Заключение.** Нашей задачей было стремление продемонстрировать разнообразие клинических проявлений вторичного рецидивного сифилиса в настоящее время, а именно – увеличение количества больных с ладонно-подошвенными сифилидами, и сложность дифференциальной диагностики в данном клиническом случае. Выявленные вторичные сифилиды свидетельствуют о генерализации, распространении бледных трепонем по всему организму, ведь вторичные сифилиды характеризуются большой вариабельностью и нередко могут симулировать некоторые общие кожные заболевания, что и соответствует клинической картине данного пациента. Имеющиеся у нашего пациента ладонно-подошвенные сифилиды, очаги диффузного поредения волос отражают особенности проявлений вторичного сифилиса на современном этапе и соответствуют литературным данным - о частом выявлении данных симптомов в последнее время [10].

**Вклад авторов:** Все авторы в равной мере принимали участие в написании статьи.

**Конфликт интересов:** Конфликт интересов не заявлен.

**Сведения о публикации:** статья не была опубликована ранее в других журналах и не находится на рассмотрении в других издательствах.

#### Литература:

1. Агапов С.А. Сифилис – симптомы и лечение // Про болезни. 2017. URL: <https://probolezny.ru/sifilis/> (дата обращения: 02.02.2023).

2. Андреев С.В. Факторы риска возникновения и развития сифилиса (обзор литературы) // Современные проблемы науки и образования. 2013. №5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=10120> (дата обращения: 08.02.2023).

3. *Заболелаемость населения в Республике Казахстан в 2021 году.* Министерство Республики Казахстан. 2022. URL: [https://online.zakon.kz/Document/?doc\\_id=38567711&pos=4;-98#pos=4;-98](https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=38567711&pos=4;-98#pos=4;-98) (дата обращения: 12.02.2023).

4. *Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП).* Всемирная организация здравоохранения. 2022. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/06-06-2019-more-than-1-million-new-curable-sexually-transmitted-infections-every-day> (дата обращения: 06.02.2023).

5. *Какими венерическими инфекциями чаще всего заражаются казахстанцы.* Zakon.kz. 2022. URL: <https://www.zakon.kz/6022052-ekspert-nazvalkanie-venericheskie-zabolevaniia-preobladauiu-v-kazakhstane.html> (дата обращения: 08.02.2023).

6. *Клинический протокол МЗ РК №60 от 29.03.2019 г.* URL: <https://diseases.medelement.com/disease/панний-сифилис-2018/16125> (дата обращения: 09.02.23).

7. *Красносельских Т.В., Соколовский Е.В.* Современные стандарты терапии сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение II) // Вестник дерматологии и венерологии, 2015. Вып. 2. С. 23-40.

8. *Оценка распространённости сифилиса, гонореи и трихомониаза среди беременных женщин, проживающих в городах Нур-Султан, Алматы, Шымкент и Караганды.* ЮНФПА в Казахстане. 2020. <https://kazakhstan.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf.pdf> (дата обращения: 10.02.23).

9. *Родионов А.Н.* Сифилис. Издательство «Питер». 2007. №3. 320 с.

10. *Самцов А.В.* Заразные дерматозы и венерические болезни. Современные методы лечения. Специальная Литература. Санкт-Петербург, 1997. 141 с.

11. *Скрипкин Ю.К., Кубанов А.А., Шаранов Г.Я., Селицкий Г.Д.* Инфекции, передаваемые половым путем: практическое руководство. Медпресс. 1999. 413с.

12. *Фриго Н.В., Жукова О.В., Сапожникова Н.А.* Современные лабораторные методы и алгоритмы диагностики сифилиса // Клиническая дерматология и венерология. 2015. С. 56-61.

13. *Хисматуллина З.Р., Мустафина Г.Р., Гафаров М.М. и др.* Основы венерологии: учебное пособие. ФГБОУ ВОБГМУ Минздрава России. Уфа, 2018. 146 с.

14. *Чеботарёв В.В., Тамразова О.Б., Чеботарёва Н.В., Одинец А.В.* Дерматовенерология. ГЭОТАР-Медиа. 2013. С. 584

15. *Baughn R.E., Musher D.M.* Secondary Syphilitic Lesions // ASM Journals Clinical Microbiology Reviews. 2005. Vol. 18. N 1. P. 205–216.

16. *Brooke I.* The Many Presentations of Syphilis // Journal of the Dermatology Nurses' Association. 2016. Vol. 8. Issue 5. P. 318-324.

17. *Cherneskie T.* An Update and Review of the Diagnosis and Management of Syphilis. Region II STD/HIV Prevention Training Center; New York City Department of Health and Mental Hygiene. 2006. P. 66.

18. Hook E.W., Peeling R.W. Syphilis Control - A Continuing Challenge // *The New England Journal of Medicine*. 2004. P. 122-124.

19. LaFond R.E. and Lukehart S.A. Biological Basis for Syphilis // *ASM Journals Clinical Microbiology Reviews*. 2006. Vol. 19. N1. P.56-64.

20. Morris S.R. Syphilis. MSD Manual. 2020. Available at: <https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/sexually-transmitted-infections-stis/syphilis> (accessed 02.02.23)

21. O'Byrne P., MacPherson P. Syphilis // *British Medical Journal (BMJ)*. 2019. Vol. 365. P. 14159

22. *Primary and Secondary Syphilis*. Centers for Disease Control and Prevention. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/p-and-s-syphilis.htm> (accessed 01.03.23)

23. *Syphilis - Centers for Disease Control and Prevention Detailed Fact Sheet*. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/std/syphilis/stdfact-syphilis-detailed.htm> (accessed 05.03.23)

24. Syphilis. The National Health Service (NHS). 2022. Available at: <https://www.nhs.uk/conditions/syphilis/> (accessed 02.02.23)

25. Tiecco G., Degli Antoni M., Storti S., Marchese V., Focà E., Torti C., Castelli F., Quiros-Roldan E. A 2021 Update on Syphilis: Taking Stock from Pathogenesis to Vaccines // *Pathogens*. 2021. Vol. 10. Issue 11. P. 63-64.

#### References: [1-14]

1. Agapov S.A. Sifilis – simptoms i lechenie [Syphilis - symptoms and treatment]. *Pro bolezni* [About diseases]. 2017. Available at: <https://probolezny.ru/sifilis/> (accessed 02.02.2023). [in Russian]

2. Andreev S.V. Faktory riska vozniknoveniya i razvitiya sifilisa (obzor literatury) [Risk factors for the occurrence and development of syphilis (literature review)]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2013. N5. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=10120> (accessed 08.02.2023). [in Russian]

3. Zabolevaemost' naseleniya v Respublike Kazakhstan v 2021 godu. Ministerstvo Respubliki Kazakhstan [Morbidity of the population in the Republic of Kazakhstan in 2021. Ministry of the Republic of Kazakhstan]. 2022. Available at: [https://online.zakon.kz/Document/?doc\\_id=38567711&pos=4;-98#pos=4;-98](https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=38567711&pos=4;-98#pos=4;-98) (accessed 12.02.2023). [in Russian]

4. *Infektsii, peredavaemye polovym putem (IPPP). Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya* [Sexually transmitted infections (STIs). World Health Organization]. 2022. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/06-06-2019-more-than-1-million-new-curable-sexually-transmitted-infections-every-day> (accessed 06.02.2023). [in Russian]

5. *Kakimi venericheskimi infektsiyami chashhe vsego zarazhayutsya kazakhstantsy. Zakon.kz*. [Which venereal infections most often infect Kazakhstan citizens]. 2022. Available at: <https://www.zakon.kz/6022052-ekspert-nazvalkacie-venericheskie-zabolevaniia-preobladauiut-v-kazakhstane.html> (accessed 08.02.23). [in Russian]

6. *Klinicheskii protokol MZ RK №60 ot 29.03.2019 goda* [Clinical Protocol of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan No. 60 dated March 29, 2019]. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/rannij-sifilis-2018/16125> (accessed 09.02.23). [in Russian]

7. Krasnosel'skih T.V., Sokolovskij E.V. Sovremennye standarty terapii sifilisa: sravnenie rossijskikh i zarubezhnykh klinicheskikh rekomendatsii (soobshhenie II) [Modern standards of syphilis therapy: comparison of Russian and foreign clinical recommendations (message II)]. *Vestnik dermatologii i venerologii* [Bulletin of dermatology and venereology]. 2015. Issue. 2. P. 23-40. [in Russian]

8. Otsenka rasprostranennosti sifilisa, gonorei i trikhomonioza sredi beremennykh zhenshin, prozhivajushchikh v gorodakh Nur-Sultan, Almaty, Shymkent i Karagandy. JuNFPA v Kazakhstane [Assessment of the prevalence of syphilis, gonorrhoea and trichomoniasis among pregnant women living in the cities of Nur-Sultan, Almaty, Shymkent and Karaganda. UNFPA in Kazakhstan]. 2020. Available at: <https://kazakhstan.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf> (accessed 10.02.23). [in Russian]

9. Rodionov A.N. *Sifilis. Izdatel'stvo «Peter»* [Syphilis. Publishing house "Peter"]. 2007. N3. 320 p. [in Russian]

10. Samcov A.V. *Zaraznye dermatozy i venericheskie bolezni. Sovremennye metody lecheniya. Izdanie «Special'naya Literatura»* [Infectious dermatoses and venereal diseases. Modern methods of treatment. Edition "Special Literature"]. St. Petersburg, 1997. 141 p. [in Russian]

11. Skripkin Ju.K., Kubanov A.A., Sharapov G.Ja., Selickij G.D. *Infektsii, peredavaemye polovym putem: prakticheskoe rukovodstvo* [Sexually transmitted infections: a practical guide]. Medpress. 1999. 413 p. [in Russian]

12. Frigo N.V., Zhukova O.V., Sapozhnikova N.A. *Sovremennye laboratornye metody i algoritmy diagnostiki sifilisa* [Modern laboratory methods and algorithms for the diagnosis of syphilis]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* [Clinical dermatology and venereology]. 2015. P. 56-61. [in Russian]

13. Hismatullina Z.R., Mustafina G.R., Gafarov M.M., et al. *Osnovy venerologii: uchebnoe posobie. FGBOU VOBGMU of the Ministry of Health of Russia*. [Fundamentals of venereology: textbook]. Ufa, 2018. 146 p. [in Russian]

14. Chebotarjov V.V., Tamrazova O.B., Chebotarjova N.V., Odinec A.V. *Dermatovenerologiya* [Dermatovenereology]. GEOTAR-Media. 2013. 584 p.

#### Контактная информация:

**Аскарова Гүльсум К.** - доктор медицинских наук, профессор, НАО «Казахский национальный университет имени Аль-Фараби», г. Алматы, Республика Казахстан;

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Торайгырова 25/1.

**E-mail:** gkaskarova@mail.ru

**Телефон:** +7 (701) 988-01-95