

КАЗУИСТИКА CASE REPORTS

ОПАСНИЯТ ДУЕТ СИФИЛИС И HIV ИНФЕКЦИЯ

Р. Комитова^{1,4}, К. Чудомирова^{2,3}, Е. Траянова³ и В. Георгиева^{1,4}

¹Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, Медицински университет – Пловдив

²Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет – Пловдив

³Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ "Св. Георги" – Пловдив

⁴Клиника по инфекциозни болести, УМБАЛ "Св.Георги" – Пловдив

DANGEROUS DUET SYPHILIS AND HIV INFECTION

R. Komitova^{1,4}, K. Chudomirova^{2,3}, E. Trayanova³ and V. Georgieva^{1,4}

¹Department of Infectious Diseases, Medical University – Plovdiv

²Department of Dermatology and Venerology, Medical University – Plovdiv

³Dermatology and Venereology Clinic, University Hospital "Sv. Georgi" – Plovdiv

⁴Infectious Diseases Clinic, University Hospital "Sv. Georgi" – Plovdiv

<p>Резюме:</p>	<p>HIV инфекцията и сифилисът засягат сходни групи пациенти, особено мъже, правещи секс с мъже (MSM), и коинфекциите са чести. Сифилисът улеснява HIV трансмисията, затова диагнозата и лечението на сифилиса може да я редуцират. С изключение на малки различия сифилисът протича еднакво при HIV инфектираните и неинфектираните. При всички HIV инфектирани трябва да се мисли за възможността за сифилис, вкл. и невросифилис. Въпреки подобреното разбиране на взаимодействието между двете инфекции, редица въпроси остават нерешени. При ранен сифилис и HIV коинфекция е необходимо продължително лечение с пеницилин. Ранното откриване и лечение на неотдавнашните сексуални партньори е потенциал за превенция на разпространението на двете инфекции.</p>
<p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>HIV, сифилис, коинфекция, невросифилис</p> <p><i>Доц. д-р Р. Комитова, Клиника по инфекциозни болести, УМБАЛ „Св. Георги“, бул. „Пещерско шосе“ № 66, 4000 Пловдив, e-mail: radkakomitova@yahoo.com</i></p>
<p>Summary:</p>	<p>HIV and syphilis affect similar patient groups, men who have sex with men (MSM), in particular, and coinfection is common. Syphilis can enhance HIV transmission, thus diagnosing and treating syphilis can probably help to reduce HIV transmission. Despite an improved understanding of the interaction of these two pathogens, many controversies still remain. Syphilis develops similarly in HIV-infected and non-infected patients with minor differences. All HIV-positive should be considered for an evaluation of syphilis, including neurosyphilis. Prolong treatment duration with penicillin may be needed in early syphilis with HIV-coinfection. Early identification and treatment of recent sex partners can potentially prevent the spread of both infections.</p>
<p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>HIV, syphilis, coinfection, neurosyphilis</p> <p><i>Assoc. Prof. R. Komitova, M.D., Department of Infectious Diseases, University Hospital "Sv. Georgi", 66, Peshtersko shose Blvd., Bg – 4000 Plovdiv, e-mail: radkakomitova@yahoo.com</i></p>

The physician who knows syphilis knows medicine.
William Osler

ВЪВЕДЕНИЕ

Сифилисът е висококонтагиозна системна сексуално предавана инфекция (СПИ), която се причинява от *Treponema pallidum*. Нейният естествен ход се характеризира с епизоди на клинична активност, последвани от латентни периоди. Независимо от наличието на надеждна диагностика и ефективна терапия сифилисът остава неерадикиран. Коинфекцията с *T. pallidum* и вируса на човешкия имунодефицит (HIV) е честа поради сходните механизми на предаване и общите рискови контингенти. Всяка една от двете инфекции създава условия, предразполагащи придобиването и разпространяването на другата [34]. Коинфекцията сифилис–HIV е сериозен здравен проблем за обществото поради високата контагиозност, епидемичното разпространение, полиорганната симптоматика и хроничния ход, затрудняващи диагностиката [40].

Целта на авторите е да се представят разликите в клиничната картина и терапевтичния подход при коинфекция сифилис–HIV в сравнение със съответната моноинфекция.

КЛИНИЧЕН СЦЕНАРИЙ

Кожна симптоматика при сифилис – асоциация с недиагностицирана HIV инфекция

Представяме 23-годишен мъж, заболял от 3 седмици с обрив по тялото и пениса, без температура. Лекуван симптоматично без ефект. След консултация с дерматолог, положителни резултати за сифилис (VDRL 4+, 1:128) и реактивен бърз тест за HIV е приет в инфекциозна клиника УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив, за уточняване и лечение в края на юни 2015 г.

При постъпването е в задоволително общо състояние, афебрилен, с обилен несърбящ макуло-папулозен обрив по тялото, вкл. длани и стъпала (фиг. 1), и единични неболезнени лезии по пениса, останалото физикално изследване е без отклонения.

Завърнал се от Испания преди месец, където е пребивавал през последните 7 години. Съобщава за прекаран сифилис преди 3 години (не представя документация), с бисексуална активност.

Консултиран с дерматолог – поставена диагноза вторичен сифилис, назначено лечение с *Benzyl Penicillin* и последващ *Benzathine Penicillin* (Retarpen®) – 3 приема от 2,4 MU, препоръчано серологично проследяване след завършване на пеницилиновия курс и след 3 и 6 месеца.



Фиг. 1. Снимки на пациента

Лабораторни изследвания: ПКК с ДКК и биохимични изследвания в референтни граници, HIV ELISA-реактивен резултат.

При пациента е проведено лечение с *Benzyl Penicillin* 4 x 6 MU. i.v. 10 дни с добър ефект – обривът изчезва след 7 дни, последвано от 2,4 MU Retarpen® i.m. Контролните серологични изследвания за сифилис са без промяна.

При информиране на пациента за вероятна HIV инфекция и необходимостта от серумна проба за потвърдителен тест той категорично отказва вземането на кръв, не приема вероятността за такава инфекция и не се явява на контролни прегледи.

СИФИЛИСЪТ ПО СВЕТА И В ЕВРОПА

След масовото въвеждане на пеницилина за лечение на сифилиса след Втората световна война неговата честота значително намалява. През втората половина на 20-и век обаче броят на новорегистрираните случаи непрекъснато нараства в страните на Северна Америка, За-

падна Европа и Австралия [7, 22, 33]. В тези страни разпространението на сифилиса и HIV инфекцията има сходна тенденция – намаляване през 80-те години на миналия век, стабилен ход през 90-те и последващо нарастване след 2000 г. [23]. Всяка година се регистрират около 11 млн. нови случаи на сифилис, от които 60% в Африка и югоизточна Азия [43]. Този ренесанс, характерен и за другите СПИ, е най-изразен при сифилиса, особено след 2010 г. Основни рискови групи и за двете инфекции са мъжете, които правят секс с мъже (MSM), венозните наркомани и проституиращите. Сифилисът и HIV инфекцията имат сходни начини на трансмисия – сексуален контакт (генитален, анален или/и орален), вертикален (от майката на детето) и чрез хемотрансфузия [40].

MSM представляват 80% от всички случаи на сифилис при мъжете в Обединеното кралство и почти 90% в Шотландия. Сифилисът сред MSM е концентриран в силно урбанизирани зони като Лондон или Манчестър и се припокрива с епидемиите от гонорея, хепатит С, lymphogranuloma venereum, дизентерия, като много от случаите имат съпътстваща HIV инфекция [40]. Причините са разнообразни – сексуални контакти с партньори, намерени чрез интернет; sero-sorting (безкондомен секс с партньор със същия HIV серостатус), зачестила употреба на психотропни медикаменти (метамфетамин), увеличен безкондомен анален и орален секс, считан за „безопасен“ при HIV (но не и за сифилиса!). И не на последно място е лъжливото самоуспокоение поради наличието на ефективна антиретровирусна терапия (ART) [46].

След 2005 г. първичният и вторичният сифилис зачестяват и сред жените, което повишава риска за конгенитален сифилис [11]. Основна причина е бисексуалната активност на MSM. В САЩ 1/3 от MSM съобщават, че практикуват секс и с жени, а в Япония, Перу и Русия тези проценти са съответно 28%, 47% и 79% MSM популацията може да послужи като сексуален мост между високорисковите мъже и нискорисковите жени за предаването на HIV и други СПИ сред активните хетеросексуални групи [41]. Тези тенденции водят до едновременното епидемично нарастване на сифилиса и HIV инфекцията.

В България сифилисът също се увеличава, като е налице 7-кратно повишение на новооткритите случаи през 1998 г. спрямо тези през 1990 г. [6]. Съотношението мъже/жени се запазва (1,2:1). Най-засегнатата възрастова група е 25-34 год., а лицата над 55 год. боледуват най-рядко [10]. Конгениталният сифилис също значително нараства. Докато през 1990 г. е регист-

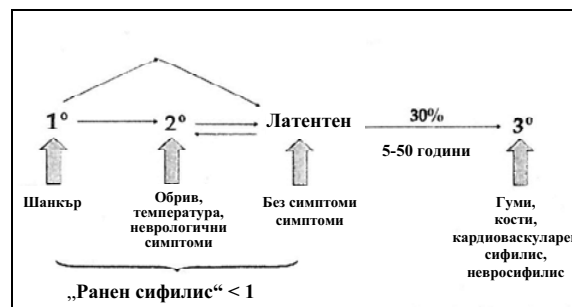
риран само един случай, то през 1998 г. заразените новородени вече са 35, и 31 – през 2000 г. [8]. Тези данни нареждат България сред страните с най-висока заболяемост в Европа заедно с Естония и Румъния [14].

Според данни на Европейския център за профилактика и контрол на заболяванията (ECDC) от 2013 г. най-засегнатата възрастова група от сифилис в Европа е 25-34 години (30%), съотношението мъже/жени е 5,3:1, като 58% от тези с документирана трансмисия са MSM. В България не се отчита увеличение на заболелите, съотношението мъже/жени се запазва. Това вероятно се свързва с реформите в здравеопазването и непълната регистрация, а не с реалното намаляване на заболяемостта [14].

СИФИЛИСЪТ – ВЕЛИКИЯТ ИМИТАТОР (OSLER)

Според начина на трансмисия сифилисът бива вроден и придобит. Въз основа на клинични и серологични находки в хода на придобития сифилис се разграничават първичен, вторичен, латентен и третичен сифилис. Латентният е без клинични прояви, но с положителни серологични тестове. Ранен латентен сифилис е до 1 година след заразяването, а късен латентен – след 1 година или такъв с неустановена давност.

Първичният, вторичният и ранният латентен сифилис се обединяват в ранната фаза на инфекцията („ранен“ сифилис), а късният латентен и третичният – в късната фаза („късен“ сифилис) [15]. Разграничаването на ранен и късен сифилис е важно поради риска от трансмисия и продължителността на лечението (фиг. 2).



Фиг. 2. Стадии на сифилиса

Първичен и вторичен сифилис

Началната проява при първичния сифилис е твърд шанкър. Обикновено 21 дни (9-90 дни) след сексуалния контакт на мястото на инокулацията (аногенитално и орално), се появява единична неболезнена ерозивна лезия с плътна основа, ясни граници и без възпалителни прояви. Когато е разположена извънгенитално, може да остане

незабелязана, особено при жени и MSM. Една седмица по-късно се установява неболезнен регионален лимфодулит. Системни прояви обикновено липсват. Множествени и атипични прояви на твърдия шанкър, вкл. язвени лезии, се срещат, макар и рядко, при имунокомпрометирани пациенти. Първичната лезия оздравява без лечение за 3-6 седмици [32]. Поради липсата на болка и спонтанното преминаване заболяването често остава недиагностицирано.

Вторичният сифилис е резултат от хематогенното дисеминиране на трепонемите при 25% от нелекуваните случаи и протича като *syphilis secundaria recens, recidiva* и *latens*. Появата му варира в широки граници – 6 седмици до 6 месеца след инфектирането и 2-8 седмици след преминаването на шанкъра. Понякога шанкърът може да персистира и при наличието на вторичен сифилис. Кожните промени са най-характерната проява на вторичния сифилис. Класическият екзантем е не-сърбящ симетричен макулопапулозен обрив, вкл. и по дланите, стъпалата и скротума, съпроводен с генерализирана лимфаденопатия. При обхващане на космените фоликули може да се появи дребно-огнищна алопеция. За рецидивния сифилис са характерни мукозните плаки в устната кухина и *condylomata lata* в интетригинозните региони (гениталии, перинеум, анус). Тези лезии са силно контагиозни. Засягат се вътрешните органи – хепатит, гломерулонефрит, възможно е ранно ангажиране на ЦНС (менингит, най-често само с ликворни промени, увеит). Системните прояви включват миалгии, главоболие, температура. Проявите преминават и без лечение за 2-6 седмици и сифилисът прогресира в следващата, латентна фаза [34].

Латентен сифилис

При 25% от нелекуваните настъпват рецидиви на кожните прояви на вторичния сифилис, особено през първата година (ранен латентен). През този период лицето е потенциално заразно поради циркулиращите в кръвта голям брой трепонеми.

При късния латентен сифилис (давност > 1 година) пациентът е по-слабо контагиозен чрез сексуален контакт. Изключение са бременните, които може да предадат вертикално инфекцията. Това е основа за рутинно скриниране за сифилис на всички бременни.

Късен (третичен) сифилис

Настъпва при 30% от лекуваните 5-30 години след инфектирането. Представлява бавно прогресираща деструктивна инфекция с клинични прояви от страна на нервната система – нев-

росифилис, сърдечно-съдовата – кардиоваскуларен сифилис, кожа и лигавици (гумозен сифилис) [34]. Днес третичният сифилис се среща рядко, но диагностиката е трудна и често ненавременна поради разнообразната симптоматика и необходимостта от познаване на заболяването от всички специалисти.

ДИАГНОЗА

За диагностика на сифилиса се използват директни тестове, доказващи *T. pallidum*, и индиректни, серологични, които са и най-често прилаганите в клиничната практика.

Серологичните тестове са стандарт за диагнозата и включват два типа: нетрепонемни (неспецифични) и трепонемни (специфични). Нетрепонемните (RPR, VDRL¹) определят хетерофилни антикардиолипинови антитела, могат да се отчитат и количествено. Освен за скрининг, се използват за определяне активността на заболяването и оценка на ефекта от лечението. След адекватна терапия при ранния сифилис титърът на антителата намалява четирикратно до една година след лечението. С времето тестовете могат да се негативират, но при някои лица, особено при лекувани с късен сифилис, нетрепонемните антитела могат да персistirат продължително в ниски титри („serofast“).

При HIV негативните нетрепонемните тестове показват 75% чувствителност при първичния сифилис и 100% при вторичния.

Трепонемните тестове (TPHA, TPPA, ELISA, FTA-ABS², бързи тестове) определят специфични трепонемни антитела IgM и IgG. Може да останат положителни до края на живота на пациента. Не корелират с активността на заболяването и не трябва да се използват за оценка на ефекта от лечението. При 15-25% от лекуваните пациенти трепонемните тестове могат да станат нереактивни след 2-3 години [5].

Бързите тестове (point-of-care – POC, tests) са хроматографски тестове, при които се използва капиллярна кръв и резултатът се получава след 15-20 минути. Първоначално те са били със субоптимална чувствителност. През последните години са разработени подобрени, с

¹RPR – rapid plasma reagin test (бърз тест за плазмени реагини), VDR – Venereal Diseases Research Laboratory Test

²TPHA – *T. pallidum* haemagglutination assay (реакция хемаглутинация), TPPA – реакция пасивна аглутинация с латексови частички, ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay (ензимно-свързан имуносорбентен тест), FTA-ABS fluorescent treponemal antibody absorption (реакция имунофлуоресценция на антитела с абсорбция)

повишена чувствителност РОС, доказващи трепонемни и нетрепонемни антитела [45].

Използването на само един тип серологичен тест не е достатъчно за диагнозата поради възможността за фалшиво отрицателни резултати при лица с първичен сифилис и фалшиво положителни (т.нар. биологично фалшиво положителни) при такива без сифилистична инфекция.

Биологично фалшиво положителните резултати са по-чести при нетрепонемните тестове. Наблюдават се при редица физиологични състояния напр. бременност и различни болести и инфекции, вкл. HIV.

Фалшиво отрицателни резултати и при двата вида тестове се установяват 5-15 дни от поява на шанкъра (преди синтеза на антитела) и в резултат на прозопе феномен (излишък на антитела) при вторичния [5, 24].

В различните страни се използват за скрининг както трепонемни, така и нетрепонемни методи.

При съмнение за сифилис или с цел изключване на инфекцията най-напред трябва да се извърши специфичен скрининг – с TPPA, TPHA или поливалентен имуноензимен тест (ELISA). Ако скрининг-тестът е реактивен, като потвърдителен се използва алтернативен специфичен тест (FTA-Abs, IgM/IgG ELISA, IgG/IgM Westernblot. Напр. при скрининг с TPPA-TPHA за потвърдителен се използва поливалентен имуноензимен тест (ELISA) и обратно, при скрининг с имуноензимен тест (ELISA) – TPPA-TPHA). При позитивен потвърдителен тест трябва да се диференцира състоянието на “серологичен белег” от активен сифилис посредством кардиолипинов тест и трепонемоспецифичен IgM-тест).

При съмнение за ранен първичен сифилис (диагностичен прозорец) паралелно с поливалентния скрининг тест да се извърши и специфичен IgM-тест.

Ако въпреки негативен IgM-тест (и негативен скрининг тест) персистира съмнение за сифилис, след 2 седмици двата теста трябва да се повторят (К. Чудомирова, непубликувани данни).

В България се препоръчва скрининг с трепонемен плюс нетрепонемен (VDRL+TPHA) тест или трепонемен (ELISA), а за потвърдителен се използва друг трепонемен тест, различен от скрининга, при възможност FTA-ABS. Преценката се прави от специалист [1, 2].

Лабораторната диагноза на невросифилиса ще бъде представена по-долу.

Доказване на *T. pallidum* в лезии или тъкани поставя дефинитивната диагноза. Използва се микроскопия на тъмно зрително поле и амплифициращи методи (PCR). Микроскопията на тъм-

но зрително поле на секрет от шанкъра и кожни лезии дава бърз резултат, но е трудоемка и са възможни фалшиво положителни и фалшиво отрицателни резултати. PCR се използва за всякакви лезии, тъкани и ликвор. Тя е чувствителна и специфична, използва се предимно с научни цели [5].

ЛЕЧЕНИЕ, ПРОСЛЕДЯВАНЕ

Пеницилинът е антибиотик на първи избор за лечение на всички форми на сифилис, приложен парентерално. Benzathine Penicillin (PBG) 2,4 MU i.m. осигурява продължителни трепонемоцидни пеницилинови нива в кръвта. Персистиращата концентрация е необходима поради дългото генерационно време на *T. pallidum*. Препоръките за неговото приложение се базират на клиничен опит > 60 г., без установена досега резистентност. Пеницилинът е предпочитан антибиотик при бременни, дори и при пеницилинова алергия. В тези случаи се прави десенсибилизация. Тетрациклините и цефалоспорините са алтернативни препарати за някои стадии при небременни. Поради поява на резистентност макролидите не се препоръчват рутинно за лечение на ранния сифилис [6].

Препоръките за лечение в България са представени на табл. 1.

Таблица 1. Лечение на сифилиса при възрастни в България

<p><i>Ранен сифилис (до края на първата година от инфектирането)</i></p> <p><i>Препоръчвана терапия</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • BPG 2.4 MU i.m./веднъж седмично, 3 приема <p><i>Алтернативна терапия при алергия към Penicillin</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doxycycline 100 mg p.o. b.i.d. 14 дни • Ceftriaxone 250-500 mg i.m. 1 x/d 14 дни • Azithromycin 500 mg p.o. 1 x/d 10 дни <i>Cave!</i> <p>Резистентност</p>
<p><i>Късен латентен сифилис (> 1 г. или с неустановена давност)</i></p> <p><i>Препоръчвана терапия</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • BPG x 2.4 MU i.m./веднъж седмично, 5-6 приема <p><i>Алтернативна терапия при алергия към Penicillin</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doxycycline 100 mg p.o. b.i.d. 28 дни • Ceftriaxone 250-500 mg i.m. 1 x/d, 21 дни
<p><i>Невросифилис</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Penicillin G 24 MU i.v. дневно 14 дни, 4 MU единична доза през 4 часа • Последвани от BPG 2.4 MU i.m., веднъж седмично, 3 приема
<p><i>Сифилис при HIV – режим като при невросифилис</i></p>

q.i.d – 4 x дневно

b.i.d – 2 x дневно

Препоръките за по-продължително лечение (при ранен – 3 приема, и при късен – 5-6 приема Benzathine Penicillin) се основават на съобщения за зачестяване на случаи с късен сифилис след еднократен прием [3].

Jarisch-Herxheimer реакция

Развива се при около половината от пациентите с ранен сифилис в първите 24 часа от започване на терапията. Протича с температура, втрисане, мускулни и ставни болки, главоболие и преминава за 24 часа. С по-тежко протичане при бременни, при пациенти с неврологично и очно засягане. Поведение – антипиретици, при рискови категории – преднизолон [32].

Проследяване – клинично и серологично

Пациентите с ранен сифилис трябва да се проследят клинично и серологично след лечението на 1, 3, 6 и 12 месеца. Титрите на нетрепонемните тестове трябва да спаднат 4-кратно след 6-12 месеца, при тези с късен сифилис – след 12-24 месеца. Липсата на серологичен отговор (серологичен неуспех) е резултат на терапевтичен неуспех или реинфекция. В тези случаи се препоръчва повторно лечение (PBG x 2,4 MU), тестване за HIV и обикновено се прави лумбална пункция. Негативирването на нетрепонемните тестове 1-2 години след лечението се приема като тест за излекуване. Трепонемните обикновено остават позитивни доживотно, затова документацията за прекаран сифилис би предотвратила ненужно антибиотично лечение [5].

СИФИЛИС–HIV КОИНФЕКЦИЯ

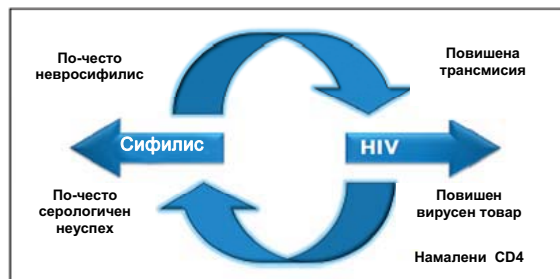
Синергизмът на сифилис–HIV коинфекцията

При инфектиране с *T. pallidum* се появяват генитални или орални ерозивни или язвени лезии, които са входна врата за HIV [30]. Те съдържат голям брой CD4 лимфоцити – мишени за HIV. Спирохетата и нейните протеинови продукти индуцират експресия на корцептора CCR5 върху моноцитите в тези лезии, подпомагйки HIV инфектирането [38]. Шанкърът повишава трансмисията до 5 пъти, явявайки се мощен кофактор на HIV епидемията. Мукозните плаки в устната кухина при вторичния сифилис също са входна врата за вируса.

Въпреки имunosупресията естественият ход на сифилиса се запазва.

Влиянието на острия сифилис върху динамиката на имунологичните показатели на HIV инфекцията е сходно с това при другите интеркурентни инфекции – повишаване на вирусния

товар и спадане на броя CD4. Тези отклонения са най-изразени при вторичния сифилис, като именно високият вирусен товар е рисков фактор за повишена HIV трансмисия при позитивните, коинфектирани със сифилис. Вирусният товар и CD4 се връщат на изходно ниво след оздравяване на сифилиса [26] (фиг. 3). Съвременната ART митигира тези промени. При всяко необяснимо повишение на вирусния товар трябва да се направи изследване за сифилис.



Фиг. 3. Коинфекция сифилис–HIV – синергично взаимодействие (Т. Wilkin, 2012)

Клинични различия, невросифилис

Клиничният ход на сифилиса при HIV инфектираните, макар и с известни изключения, не се различава от този при имунокомпетентните.

Първичният сифилис по-често е асимптоматен, а когато е клинично изявен, се наблюдават множествени шанкъри, понякога болезнени, според някои автори в 25% от случаите. Характерна е екстрагениталната им локализация. Има припокриване на фазите и проявите на вторичния сифилис се съчетават с шанкъри, вероятно поради имунната дисфункция. Съобщават се случаи с по-протрахиран и по-тежък ход на вторичен сифилис [19, 36, 37]. Рядка проява на вторичния сифилис е т.нар. „малигнен сифилис“ (улцеронодуларен сифилис). Характеризира се с кожни папули, прогресиращи до пустули с некротичен център. Независимо от името си, бързо се повлиява от адекватна антибиотична терапия [12, 20]. Точната честота на малигнения сифилис сред HIV инфектираните не е известна. Според проучване на Schofer et al. [37] от 1996 тя е 7,3% .

T. pallidum инвазира ЦНС рано след инфектирането и при 25-40% от пациентите с ранен сифилис причинителите могат да се докажат в ликвора, но без да имат неврологична симптоматика (асимптоматен менингит) [25]. Според някои автори асимптомният невросифилис е по-чест при HIV инфектираните, (22,5% срещу 10%), според други няма разлика в честотата [16]. Вероятно е резултат на невъзможността за контролиране на ЦНС инфекцията, а не на реално увеличе-

ние. Клинично проявият сифилис е ранен и късен. Най-характерната проява на ранния е менингит, който се среща при 2-5% от случаите. Често се придружава с ангажиране на ЧМН (особено VIII ЧМН) и засягане на очите (увеит). В ранната фаза на сифилиса се засягат менингите и кръвоносните съдове и исхемичен инсулт при млад пациент е много суспектен за невросифилис [9]. Очните прояви на сифилиса са значително по-чести при HIV инфектираните [31].

При късния невросифилис се ангажира паренхимът на главния мозък десетилетия (10-20 години) по-късно. Протича с генерализирани парези или табес дорзалис (локомоторна атаксия). Повечето от данните за невросифилиса са от изследвания преди въвеждането на пеницилина [39].

Серологията е основна за диагнозата на сифилиса и при HIV инфектираните. В единични случаи се съобщават негативни резултати при първичния и вторичния сифилис, по-често фалшиво негативни нетрепонемни тестове поради прозопе феномен, както и персистиране на положителни нетрепонемни тестове след лечението (serofast) [4, 35]. ART значително намалява възможността за серологичен неуспех [17].

Ако при клинични данни диагнозата не се потвърди серологично, е необходимо повтаряне теста след 2 седмици, биопсия за търсене на трепонеми или коментар с лабораторията за възможен прозопе феномен [18].

Лабораторната диагноза на невросифилиса се основава на различни комбинации от реактивни серологични резултати, промени в ликвора (клетки, белтък) или реактивен VDRL в ликвора (CSF VDRL) със или без клинични прояви [44].

Лумбалната пункция е показана при всички пациенти със серологични данни за сифилис и неврологични, очни или ушни прояви, както и при третичен сифилис [21].

При острия сифилистичен менингит в ликвора се установява лимфоцитна плеоцитоза и леко повишен белтък. При късния невросифилис е възможно да няма възпалителни промени. CSF VDRL е специфична реакция и при атравматична пункция (без еритроцити) е с диагностично значение. Тестът обаче не е чувствителен и отрицателните резултати не отхвърлят диагнозата. В тези случаи е необходимо да се изследва FTA FABS в ликвора. FTA FABS е високочувствителна, но по-малко специфична реакция. Отрицателната FTA FABS изключва невросифилис при рискови пациенти с промени в ликвора и негативна CSF VDRL [21].

При асимптомния невросифилис няма клинични прояви и изследването на ликвора е

единственият начин за диагноза. Според някои автори лумбална пункция трябва да се прави при всички болни с HIV и сифилис, според други – при $CD4 < 350 \text{ cells}/\mu\text{L}$ и/или $VDRL/RPR > 1:32$ в серума, както и при серологичен неуспех.

Няма общоприета дефиниция за асимптомнен невросифилис и диагностичните критерии се определят от увеличението на лимфоцитите в ликвора (cutoff). При асимптомния невросифилис увеличението е $\geq 5 /\mu\text{L}$. При HIV инфектираните този брой е по-малко специфичен поради промените в ликвора, свързани със самата HIV инфекция. Предлага се при HIV+ на ART cutoff да е $10/\mu\text{L}$, а при тези без ART – cutoff – $20/\mu\text{L}$ [27, 28].

Показанията за лумбална пункция при HIV инфектираните пациенти, предложени от M. Cresswell et Fisher [9], са изложени в табл. 2.

Таблица 2. Индикации за лумбална пункция или емпирично лечение с режим за невросифилис при пациенти със сифилис–HIV коинфекция (Cresswell et Fisher)

1. Неврологични, очни и ушни оплаквания и находки или активен третичен сифилис
2. Терапевтичен неуспех (персистиране или възвръщане на симптомите): – Липса на 4 x намаление на VDRL или RPR 12 месеца след лечението при ранния и 24 месеца при късния сифилис, – 4 x увеличение на VDRL по всяко време след лечението (при липса на реинфекция)
3. Късен латентен сифилис или сифилис с неизвестна давност
4. HIV без ART или при $CD4 < 350 \text{ cells}/\mu\text{L}$
5. $RPR > 1:32$
6. Други фактори – химиотерапия или имunosупресивна терапия (независимо от HIV статуса)

Лечението на невросифилиса при HIV инфектираните е с *Benzyl Penicillin* 18-24 MU i.v. 14 дни, последван от PBG 2,4 MU i.m., 3 дози през 1 седмица.

При липса на *Benzyl Penicillin* може да се приложи *Ceftriaxone* 2 g/14 дни, но опитът с него е много ограничен. Същите терапевтични режими се прилагат и за очния сифилис.

Независимо че според световните препоръки лечебните режими за ранния сифилис при HIV(+) не се различават от тези за имунокомпетентни, и включват 1 доза PBG 2,4 MU, на практика се прилагат по-интензивни режими, с 3 дози PBG или режими за невросифилис [13].

Успешното лечение на невросифилиса се дефинира с преминаване на клиничните прояви, нормализиране на плеоцитозата и негативизиране на VDRL в ликвора. При асимптомния оценката на лечението се основава единствено на нормализиране на ликвора при повторни лумбални пункции. Ликворът трябва да се из-

следва на 6 месеца до нормализиране броя на лимфоцитите. При HIV(+) нормализирането на ликвора е по-бавно [21].

ПРОФИЛАКТИКА И СКРИНИРАНЕ

Всички сексуални контакти на болните с ранен сифилис (особено бременни) 3 месеца назад (90 дни макс. инкубационен период) трябва да се издирят, проследят серологично и клинично в продължение на 3 месеца. Около 40-60% от контактните са със сифилис и трябва да се лекуват. Този подход е важен за прекъсване на веригата на трансмисия.

HIV инфектираните MSM трябва да се скринират за сифилис на 6-12 месеца [42].

КОМЕНТАР НА СЛУЧАЯ

В представения случай, въпреки липсата на потвърдителен тест, вероятността за HIV инфекция е голяма. Налице са рисково сексуално поведение на пациента, данни за едновременното наличие на първичен и вторичен сифилис, реактивен бърз тест и реактивна ELISA. За съжаление той остава с нелекувана HIV инфекция и непроследен сифилис, което е неблагоприятно както за неговото здраве, така и за другите – той е източник на HIV в обществото. От друга страна, този случай подчертава необходимостта от обучение на медицинските специалисти в умение да разкриват на пациентите деликатната информация за HIV.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сифилисът, позната от древността СПИ, е навлязъл в нова ера – на симбиоза с HIV инфекцията. Двете заболявания вървят ръка за ръка поради сходните пътища на трансмисия, а MSM са обща и основна таргетна популация. Клиничното протичане на сифилиса при HIV инфектираните е сходно с това на имунокомпетентните, но при ниски CD4 ($CD4 < 350$ cells/ μ L) може да е по-продължително и по-тежко. В допълнение, при тежка имunosупресия ($CD4 < 200$ cells/ μ L) вероятността за невросифилис е по-голяма, индицирана е лумбална пункция. Пеницилинът е антибиотик на първи избор. Дебатите относно терапевтичните опции продължават и лекарите прилагат по-интензивни антибиотични режими при HIV инфектираните. Всички сексуални партньори на заболелите трябва да се издирят, тестват както за HIV, така и за сифилис, и лекуват. Лекарите заемат ключово място в контрола на инфекцията, защото тяхна е ролята да консултират пациентите как да намалят сексуалния риск и да скринират често тези, при които той е повишен.

Библиография

1. Чудомирова, К., Т. Кантарджиев. Ръководство за лабораторна диагностика на сифилис. Информационен журнал. НЦЗПБ, С., 2009, Бр. 5.
2. Чудомирова, К., Т. Кантарджиев. Етиологична диагностика на сексуално предаваните инфекции хламидийна и микоплазмена инфекции, гонорея и сифилис. НЦЗПБ, С., 2012.
3. Чудомирова, К., Г. Пехливанов, Е. Петрова, Н. Цанков, С. Тонев, Д. Бешков, Р. Комитова. Препоръки за лечение на сексуално предаваните инфекции. Ред. К. Чудомирова, Пловдив, Мед. изд. ЕТ „Васил Петров“ ИК-ВАП, 2008, 55.
4. Augenbraun, M. et al. Biological false-positive syphilis test results for women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 19, 1994: 1040-5.
5. Ballard, R, E. Hook. Syphilis. – In: Unemo M, Ballard R, Ison C et al. eds. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus, WHO, Geneva, 2013, 107-129.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Azithromycin treatment failures in syphilis infections – San Francisco, California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 53, 2004, 197-8.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Primary and secondary syphilis – United States, 2003-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 55, 2006, 269-273.
8. Чудомирова, К, Е. Mihajlova, I. Ivanov. S. Lazarov, P. Stefanova. Congenital syphilis–missed opportunities for prenatal intervention. *Sex Transm Infect*, 78, 2002; 224-225.
9. Cresswell, F, M. Fisher. Management of syphilis in HIV-positive individuals. *Sexual Health*, 12, 2015:135-140.
10. Dencheva, R, G. Spirov, K. Gilina, D. Niagolova, G. Pehlivanov, N. Tsankov, M. Waugh, Epidemiology of syphilis in Bulgaria, 1990-1998. *Int J STD AIDS*, 11, 2000: 819-22.
11. Division of STD prevention CDC. Syphilis surveillance report. Dec 2006.
12. Dourmishev, L., A. Dourmishev. Syphilis: uncommon presentations in adults. *Clin Dermatol*, 23, 2005:555-564.
13. Dowell, D. et al. Dilemmas in the management of syphilis: a survey of infectious diseases experts. *Clin Infect Dis*, 49, 2009:1526-9.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe 2013. Stockholm: ECDC; 2015.
15. European Union. European Centre for Disease Prevention and Control. <http://www.ecdc.europa.eu/>
16. Flood, J. et al. Neurosyphilis during the AIDS epidemic, San Francisco, 1985-1992. *J Infect Dis*, 55, 1998; 177:931-40.
17. Ghanem, K. et al. Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*, 47, 2008:258-65.
18. Hicks, B. et al. Seronegative secondary syphilis in a patient infected with the human immunodeficiency virus (HIV) with Kaposi sarcoma. A diagnostic dilemma. *Ann Intern Med*, 107, 1987:492-94.
19. Hutchinson, C. et al. Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med*, 121, 1994:94-100.
20. Jalili, A. et al. Malignant syphilis in a HIV infected patient. *Sex Transm Dis*, 42, 2015:223-5.
21. Janier M, et al. 2014 European guideline on management of syphilis. *JEADV*, 28, 14, 1581-1593.
22. Jin, F. et al. Epidemic syphilis among homosexually active men in Sydney. *Med. J. Aust.*, 183, 2005, 179-183.

23. Karp, G. et al. Syphilis and HIV-co-infection. Eur J Intern Med, 20, 2009:9-13.
24. Larsen, S., B. Steiner, A. Rudolf. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. Clin Microb Rev, 8, 1995, 51-21.
25. Lukehart, S. et al. Invasion of the central nervous system by Treponema pallidum: implications for diagnosis and treatment. Ann Intern Med, 109, 1988; 855-62.
26. Manfredi R, et al. Syphilis does not seem to involve virological and immunological course of concurrent HIV disease. AIDS, 20, 2006, 305-306.
27. Marra, C. et al. Diagnosis of neurosyphilis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. J Infect Dis, 174, 1996:219-21.
28. Marra, C. et al. Interpreting cerebrospinal fluid pleocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy. BMC Infect Dis, 2, 2007, 7:37-9.
29. Mara, C. Neurosyphilis. www.UpToDate.com
30. Mehta, S. et al. HIV seroconversion among public sexually transmitted disease clinic patients: analysis of risks to facilitate early identification. J. Acquir Immune Defic Syndr, 42, 2006, 116-122.
31. Perez-Martin, I. et al. Syphilitic uveitis: A multicenter study of 50 cases. Ann Rheum Dis. 71, 2013:2012-2015.
32. Pound, M., D. May. Proposed mechanisms and preventative options of Jarisch-Herxheimer reactions. J Clin Pharm Ther, 30, 2005:291-295.
33. Righarts, A. et al. Euro Surveill. 9, 2004, 21-25.
34. Rompalo, A. Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of syphilis in the HIV-infected patients www. UpToDate.com
35. Rompalo, A. et al. Association of biologic false-positive reactions for syphilis with human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis, 165, 1992, 1124-28.
36. Rompalo, A. et al. Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. Sex Transm Dis, 28, 2001; 448-54.
37. Schofer, H. et al. Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). Genitourin Med, 72, 1996:176-81.
38. Sellati, T. et al. Virulent Treponema pallidum, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by human immunodeficiency virus type 1. J. Infect. Dis., 181, 2000, 283-293.
39. Stokes, J-, H. Beerman, N. Ingraham. Modern Clinical Syphilology: Diagnosis, Treatment, Case Study, 3rd ed, WB Saunders, Philadelphia 1944.
40. Sukthankar, A. Syphilis. Medicine, 42, 2014; 394-399.
41. Wade, A. et al. HIV infection and sexually transmitted infections among MSM in Senegal, AIDS, 19, 2005:2133-40.
42. WHO, Guidelines for the management of sexually transmitted infections. World Health Organization, 2003.
43. WHO. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections – 2008. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75181/1/9789241503839_eng.pdf?ua
44. Workowski, K., G. Bolan. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep, 64(RR-03): 2015, 1-137.
45. Yin, Y. et al. A dual point-of-care test shows good performance in simultaneously detecting nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis: a multisite evaluation study in China. Clin Infect Dis, 56, 2013:659-65.
46. Zetola, N., J. Klausner. Syphilis and HIV Infection: An Update. Clin Infect Dis, 44, 2007:1222-8.

Постъпила за печат на 25 февруари 2016 г.

ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:

- на корица – 720 лв.;
- в книжното тяло – 600 лв.

2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.

3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.20 лв./брой.

При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.

По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.

Всеки рекламодател получава книжки от списанието.