



Центр Знаний
knowledge.org.ua



Сифилис у пациентов с ВИЧ



Спикер: Виктория Юрьевна Крылова,

к. мед. н., доцент кафедры неврологии

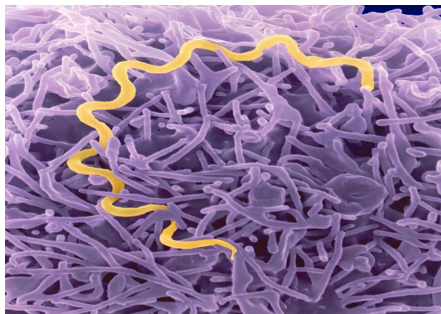
Национального Медицинского Университета им. А.А. Богомольца

Вебинар проводится в рамках реализации проекта «Центр Знаний».

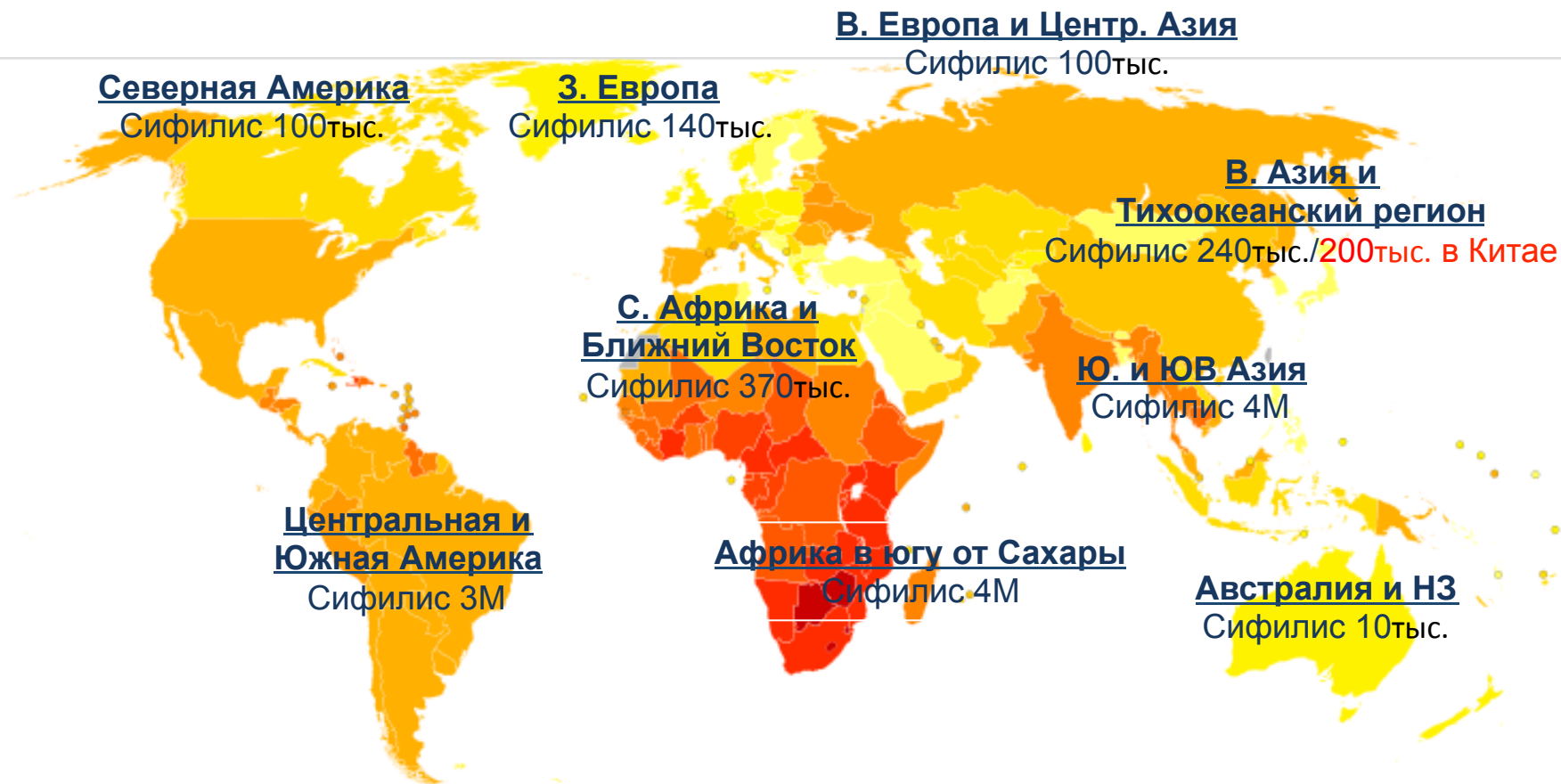
Реализует проект Украинский институт социальных исследований имени Александра Яременко в сотрудничестве с МБФ «СПИД Фонд Восток - Запад» (AIDS Foundation East-West – AFEW-Украина), в партнерстве с Украинским национальным тренинговым центром ВБО «Час життя плюс», при технической поддержке Представительства Детского Фонда ООН (ЮНИСЕФ)

Вопросы для рассмотрения

- Определить клинические проявления, ведение и лечение неосложненных форм сифилиса и нейросифилиса
- Описать взаимодействие сифилиса и ВИЧ-инфекции
- Определить сложные моменты в диагностике и ведении клинических случаев сифилиса и нейросифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией



Сифилис в мире: новые случаи/год



Сифилис: Число новых случаев = 11 М

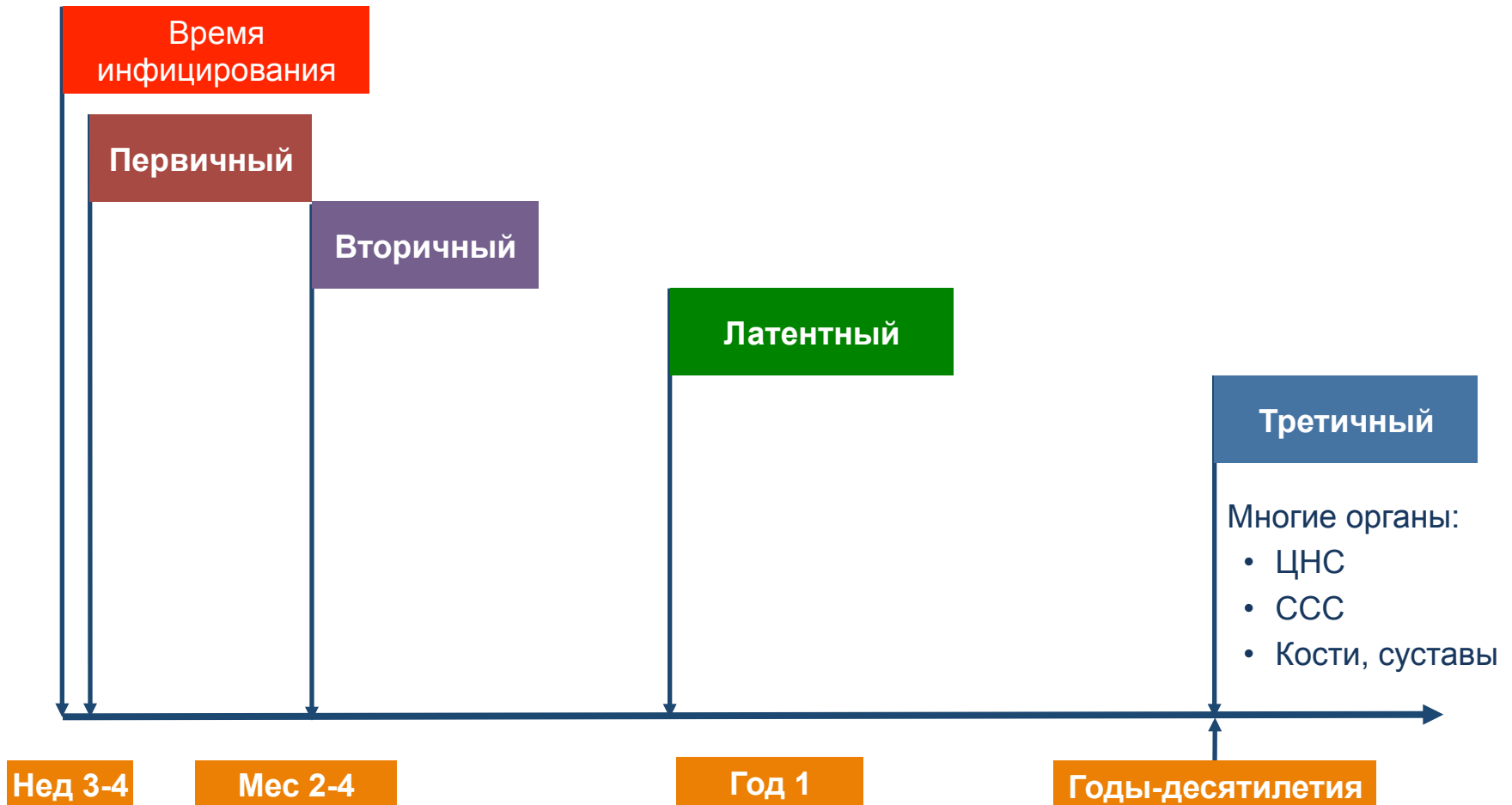
Естественное течение сифилиса (1)

Многостадийное заболевание

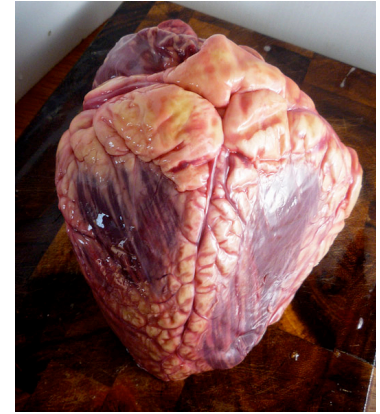


Естественное течение сифилиса (2)

Многостадийное заболевание



Диагностика сифилиса: серодиагностика ¹



- Нетрепонемные тесты
 - RPR, VDRL
 - В США они традиционно используются для скрининга на сифилис
 - Выявляют антиген кардиолипин
 - Ложноположительные: недавно перенесенное заболевание, ревматологическое заболевание, старение
- *Реактивность коррелирует с активностью заболевания*
- Аналог RPR – микрореакция преципитации МР
- RW – это РСК, при которой кроме кардиолипинового применяют и трепонемный антиген. Это тоже нетрепонемный тест.

Диагностика сифилиса: серодиагностика ²

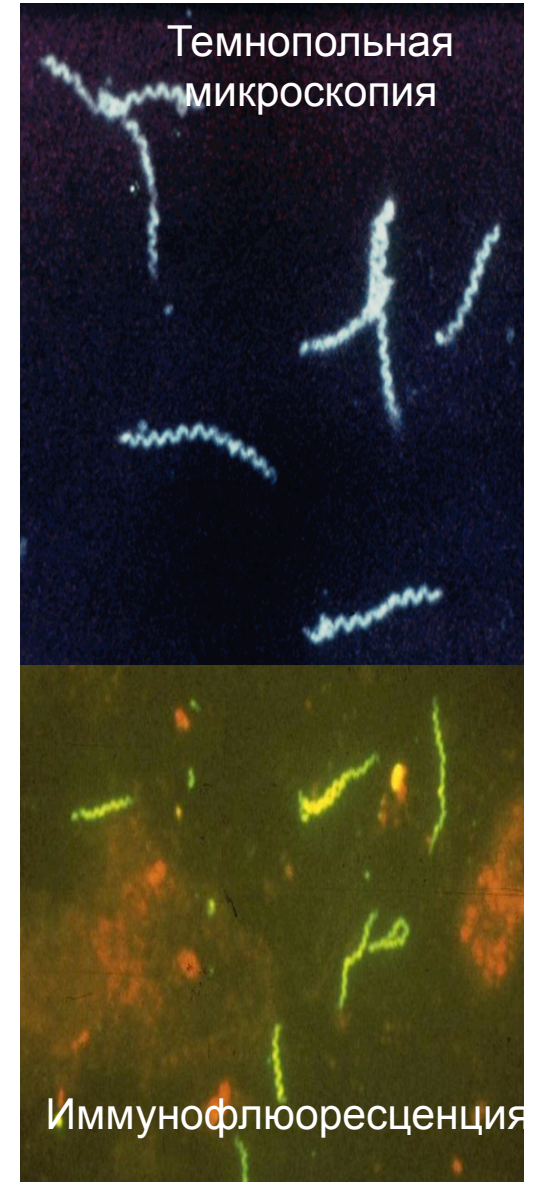
- Трепонемные тесты
 - FTA-Abs, TP-PA, TP-NA Выявляют антигены *T. pallidum*
 - В США традиционно применяется для подтверждения реактивных RPR, VDRL
 - *Остается реактивным на протяжении всей жизни после инфицирования*

Трепонемные тесты в Украине

- Реакция иммунофлюоресценции (РИФ – FTA) в различных модификациях
- Реакция пассивной агглютинации (РПГА- TPNA)
- Иммуноферментный анализ (ИФА – EIA), в том числе рекомбинантный ИФА
- Реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ)
- Иммуноблотинг (линейный иммуноферментный анализ)

Диагностика сифилиса

- Новые трепонемные тесты
 - ИФА, ИХЛА
 - В США используют для скрининга
 - Могут быть автоматизированы
 - Больше ложноположительных результатов
- Прямое выявление
 - Темнопольная микроскопия
 - Иммунофлюоресценция
 - ПЦР

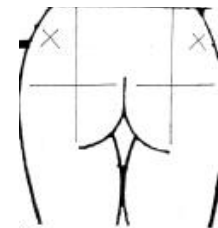


Лечение сифилиса

Первичный, вторичный, ранний латентный	Бензатин бензилпенициллин G 2.4 MU X 1 ИЛИ Доксициклин по 100 мг внутрь/сут x 14 дней Азитромицин 1-2г внутрь x1
Поздняя латентная Неизвестная длительность	Бензатин бензилпенициллин G 2.4 MU в неделю x 3 ИЛИ Доксициклин по 100 мг внутрь 2/сут x 28 дней



ВРГ не лечит нейросифилис

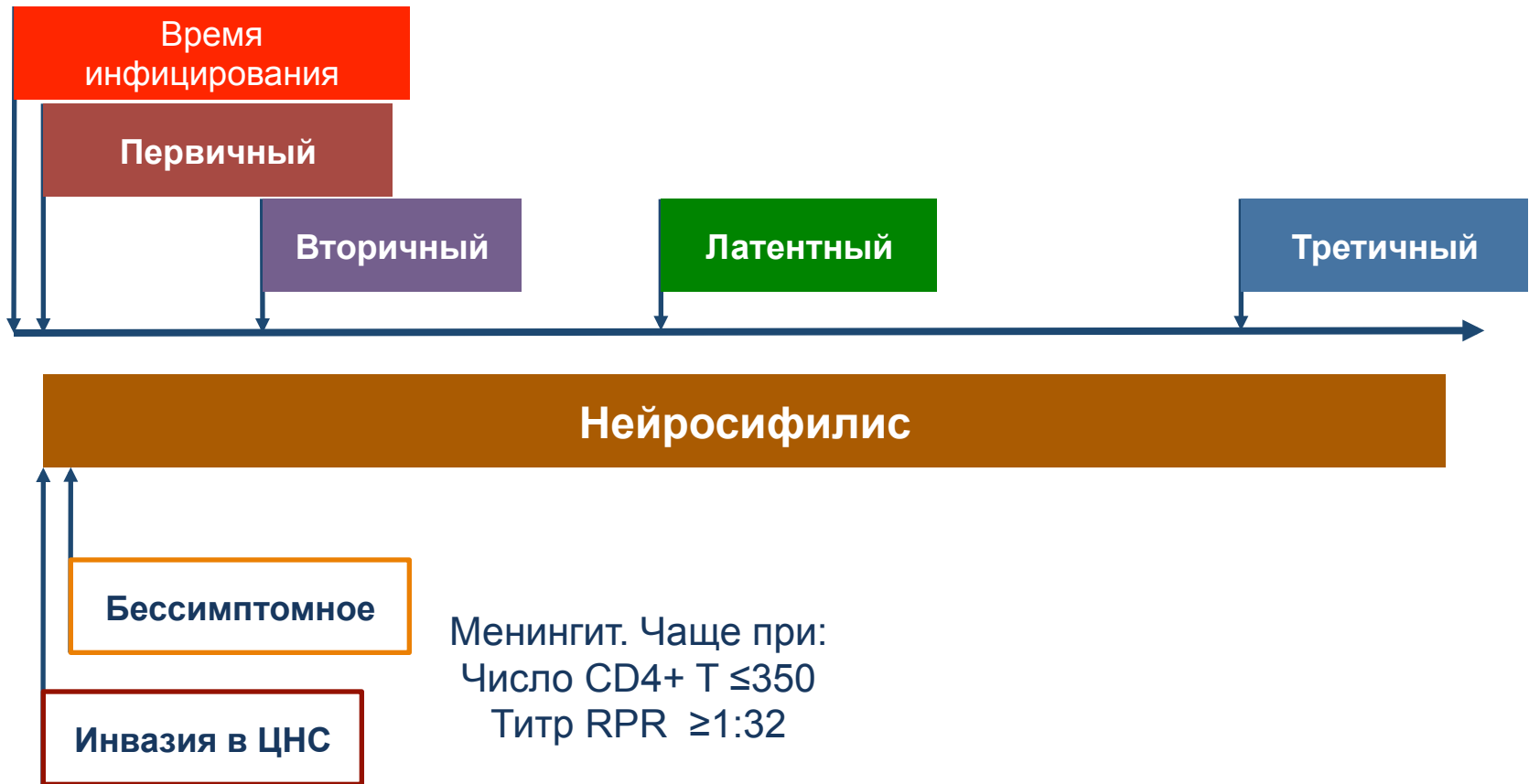


Успешное лечение сифилиса

- Четырехкратное снижение в сывороточных RPR или VDRL
 - Титры сифилиса представляют иммунологическую реакцию на инфекцию – на снижение может уйти 1-2 года
 - При длительно существующей инфекции реакция титров в сторону снижения может длиться дольше, чем ответ титров при недавнем инфицировании
- Если причиной обеспокоенности является отсутствие эффекта лечения, следует рассмотреть возможность выполнения анализа ликвора для исключения нейросифилиса
- При наличии сомнений относительно того, является ли персистирующий титр показателем отсутствия эффекта лечения, можно потребовать повторное лечение
 - Обычно 3 инъекции бензатин бензилпенициллина

Естественное течение нейросифилиса

Нейросифилис развивается на всех стадиях сифилиса

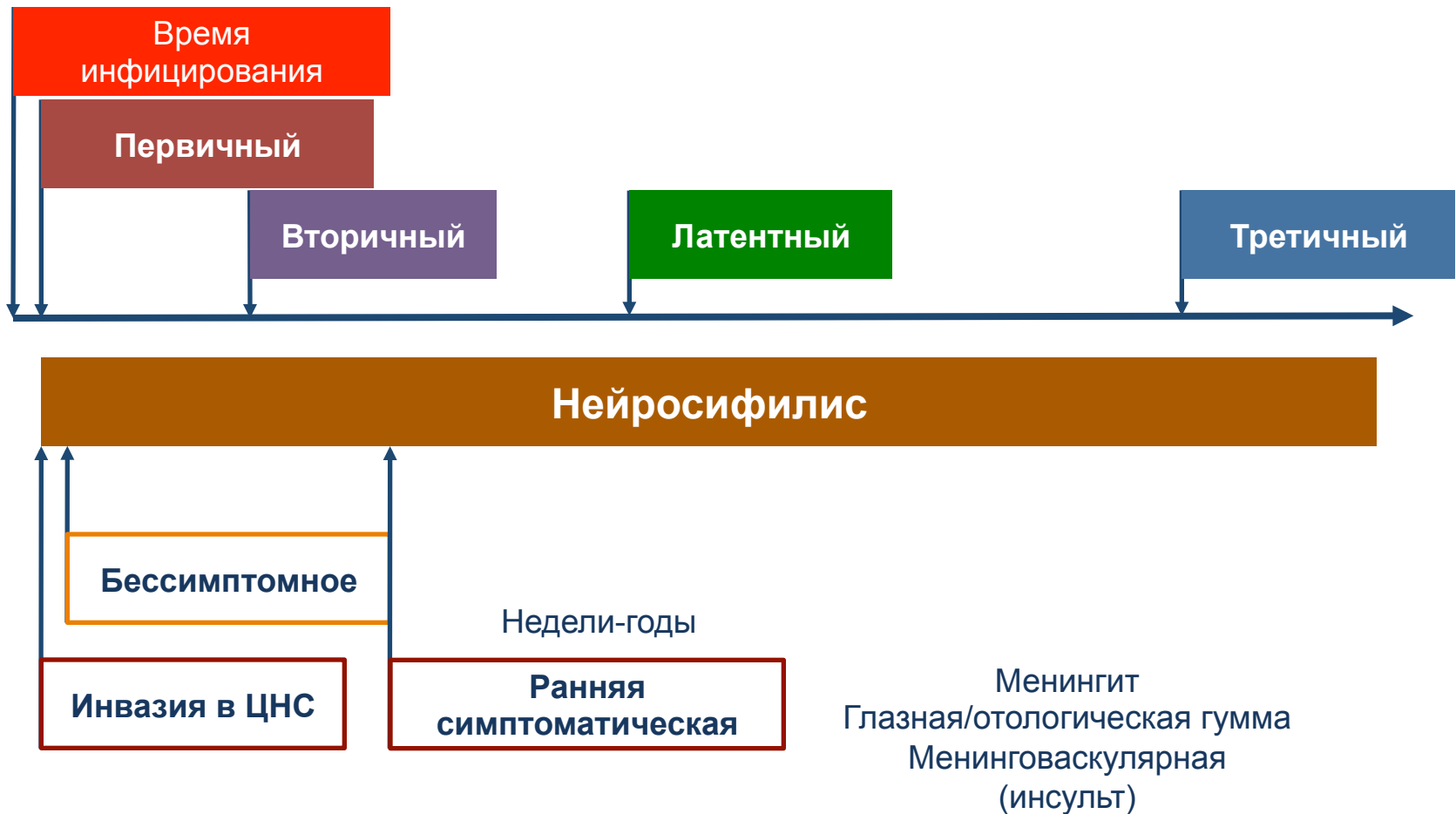


Прогноз патологической СМЖ.

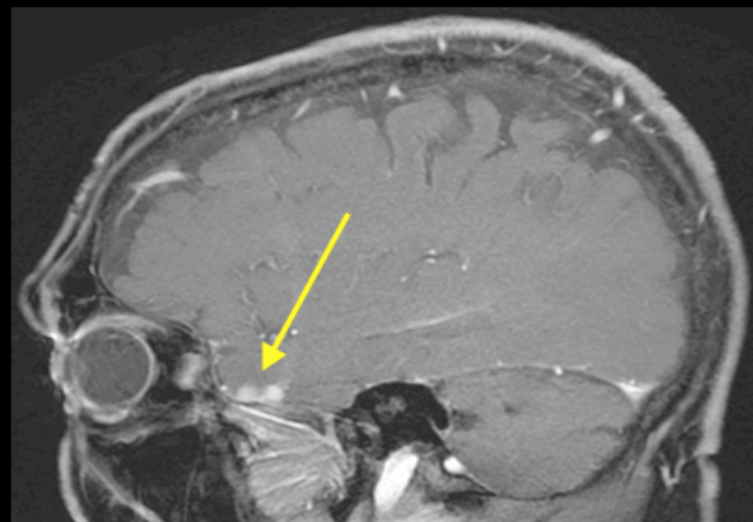
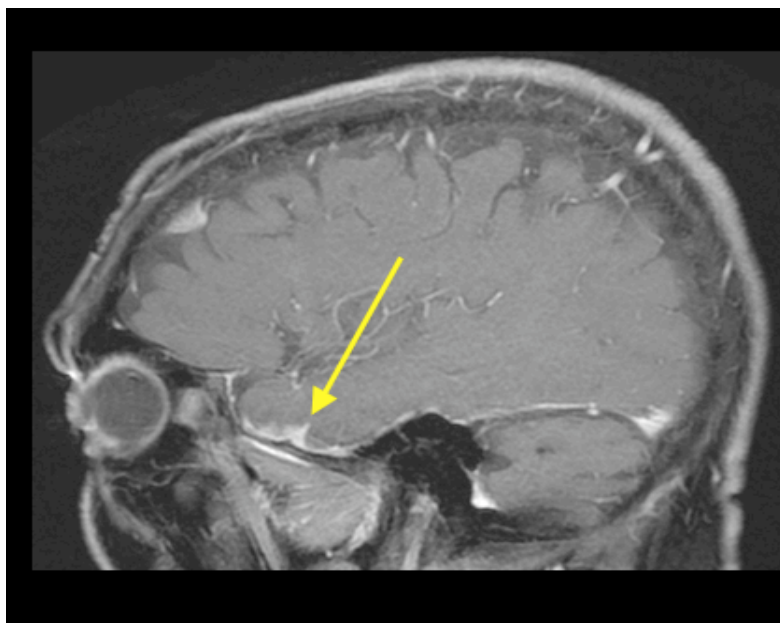
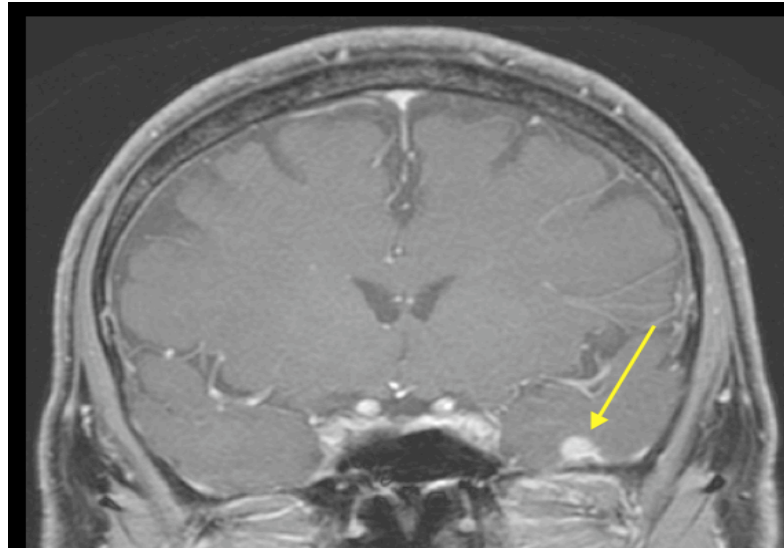
Предотвращает ли выставление диагноза и лечение прогрессирование к симптоматическому заболеванию?

Тип СМЖ		n	Точно НС
1	> 10 лейкоцитов, WR-	14	2/14 (14%)
2	“Промежуточный”	73	5/73 (7%)
3	5-200 лейкоцитов, WR+	36	12/36 (33%)

Естественное течение нейросифилиса



Гумма

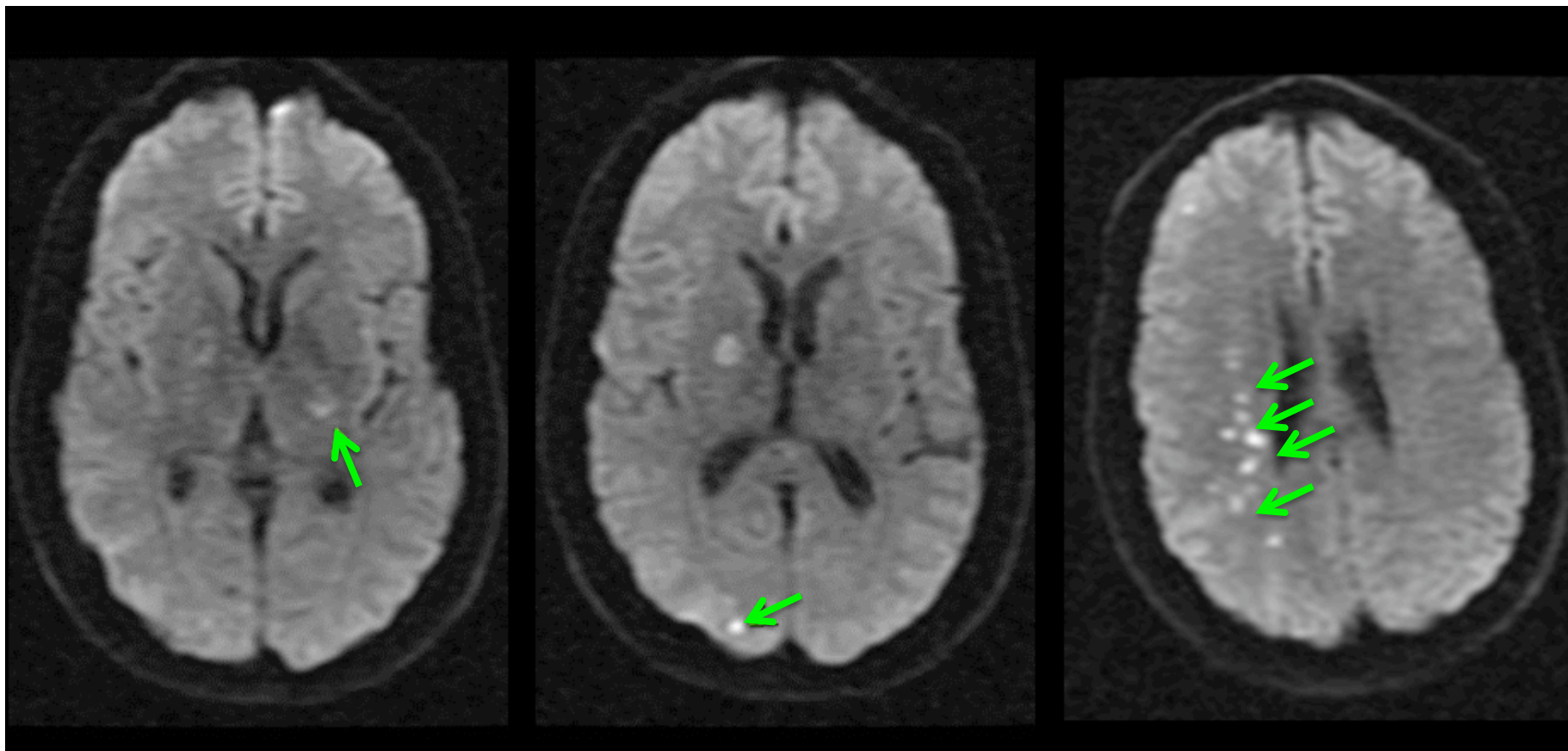


МРТ головного мозга: T1 с гадолинием

Менинговаскулярный нейросифилис

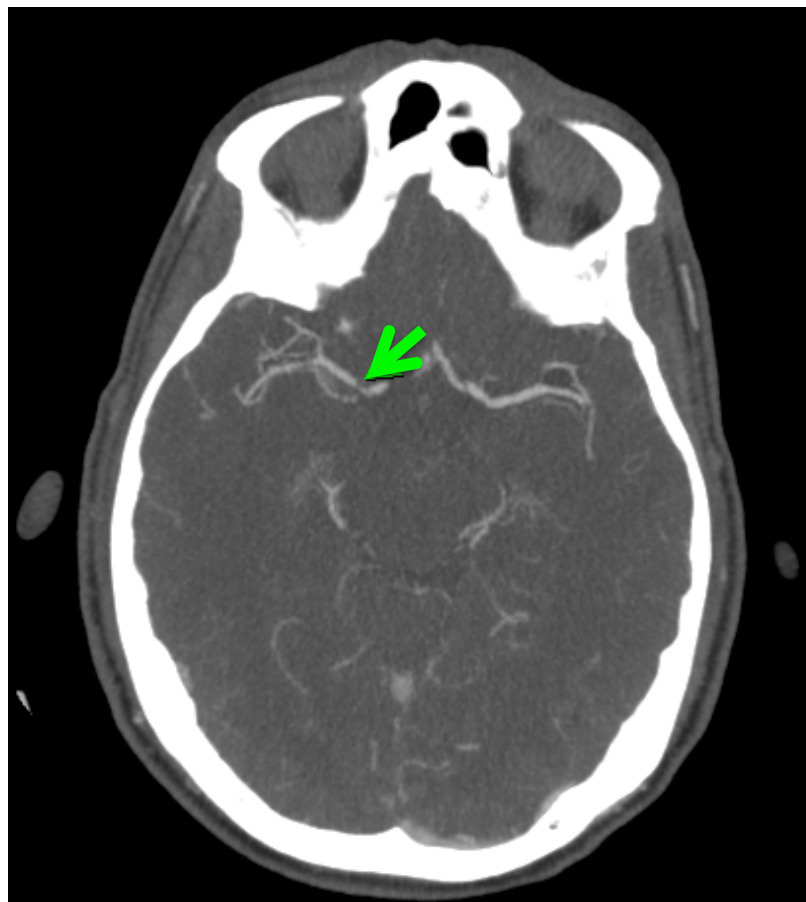
- Изменения СМЖ
- Неврологические патологические проявления
 - Специфический эндартериит, вызывает появление инфарктов в головном мозге + нерезкие менингеальные симптомы (инсульт плюс симптоматический менингит)
 - Может затронуть головной или спинной мозг
- Пик – через 7 лет после инфицирования
- Лечение ведет к клиническому улучшению
 - Часто встречаются остаточные дефициты

Менинговаскулярный



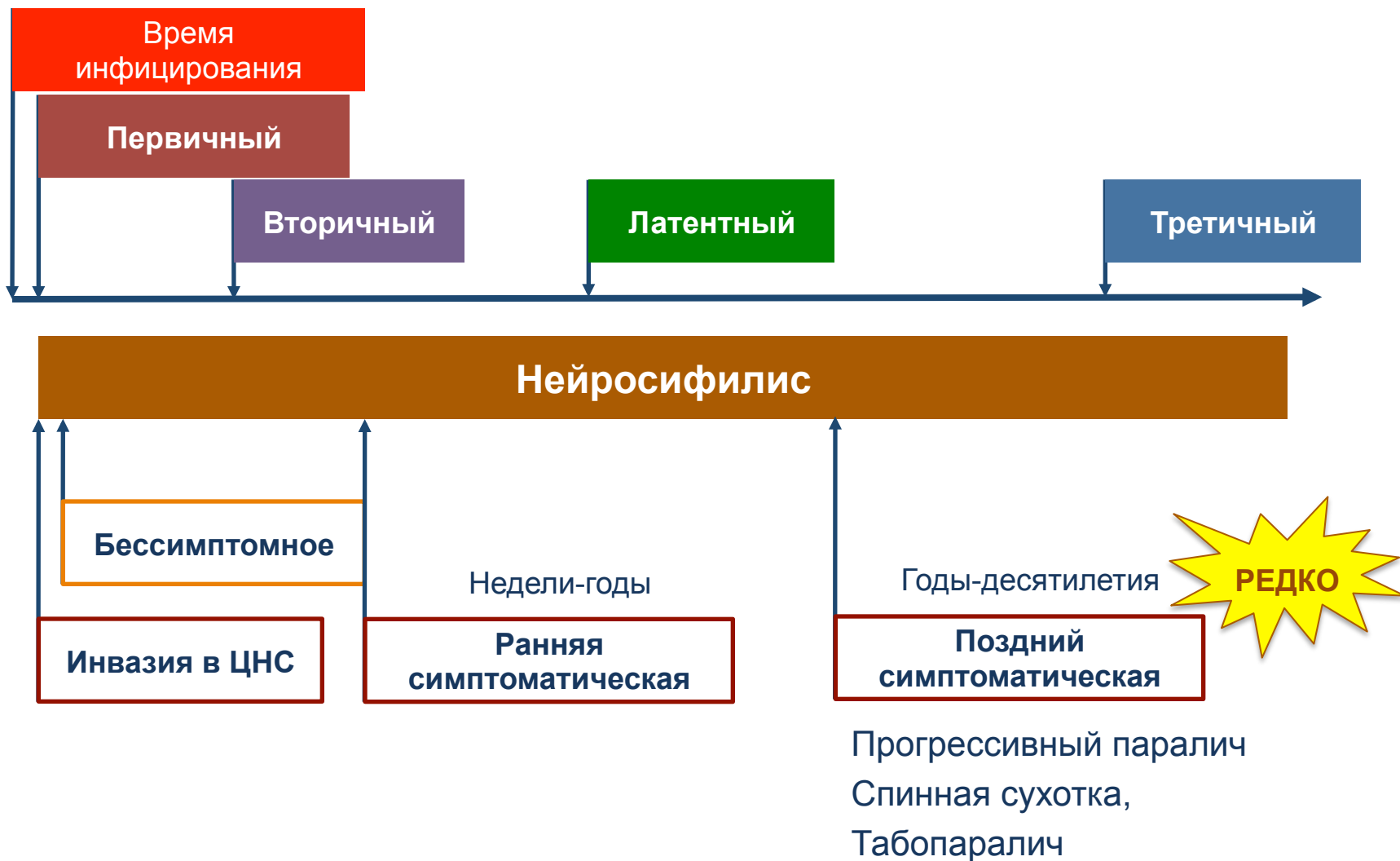
МРТ головного мозга: диффузионные взвешенные изображения показывают множественные области острого инсульта

Менингovasкулярные



На КТА головы видно очаговое сужение правой СМА

Естественное течение нейросифилиса



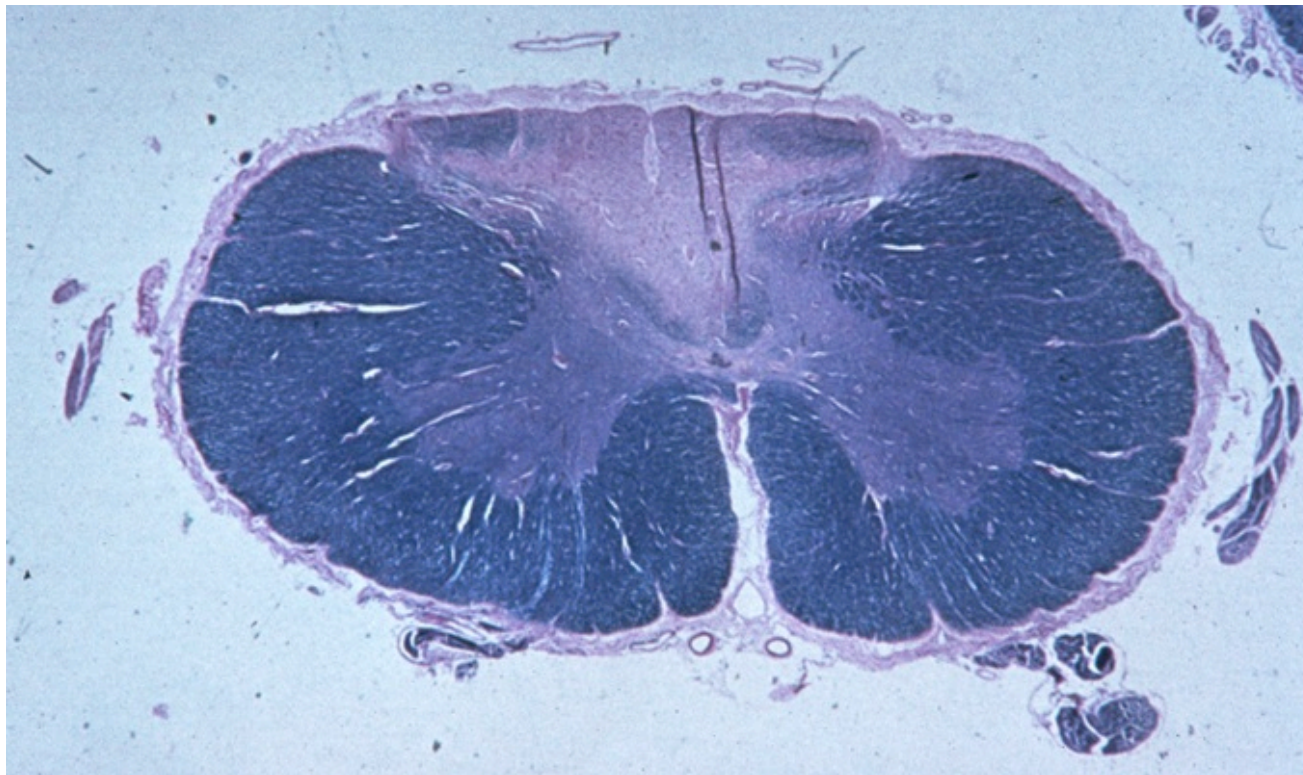
Нейросифилис: прогрессивный паралич

- Отклонения от нормы в СМЖ
- Неврологические нарушения, психиатрические симптомы
 - Снижение памяти, изменения личности, деменция
- Начинается через 10-20 лет после инфицирования
- Лечение приводит к улучшению клиники
 - Часто встречаются остаточные дефициты

Нейросифилис: спинная сухотка

- Изменений в СМЖ может не быть
- Неврологическая симптоматика
 - Стреляющие боли, дизурия, атаксия
 - Синдром Аргайла-Робертсона, арефлексия, утрата проприоцепции
- Начинается через 20+ лет после инфицирования
- Лечение приводит к улучшению клиники
 - Часто встречаются остаточные дефициты

Сухотка спинного мозга



Утрата миелиновых волокон в задних колоннах
поясничного отдела спинного мозга

Диагноз нейросифилиса (1)

- Клинические симптомы/результаты анализов
- Люмбальная пункция = изменения в СМЖ
 - Реактивный VDRL в СМЖ
 - Реактивный флюоресцентный абсорбентный тест трепонемных антител (FTA-Abs) в СМЖ
 - Число лейкоцитов в СМЖ >5
 - Повышенный белок в СМЖ

Диагноз нейросифилиса (2)

- Клиника
- ЛП = изменения СМЖ
 - VDRL СМЖ = специфичен, но не чувствителен
 - FTA-Abs в СМЖ = чувствительный, но не специфичный
 - Число лейкоцитов в СМЖ >5
 - Трудно отличить при сочетанной инфекции ВИЧ
 - Повышение белка в СМЖ = не специфично

Лечение нейросифилиса

- Водный раствор кристаллического пенициллина G
 - 24 МЕ/сутки непрерывная инфузия на протяжении 10-14 дней
 - Или 4 МЕ в/в каждые 4 часа на протяжении 10-14 дней
- ИЛИ прокаин-пенициллин 2.4 МЕ в/м в сутки
ПЛЮС
пробенецид по 500 мг внутрь 4/день
 - Оба препарата принимаются 10-14 дней
- ИЛИ цефтриаксон по 2г в/в 10-14 дней

Сифилис и ВИЧ в мире

Новые случаи/год

Северная Америка

Сифилис 100к
ВИЧ 48к
Всего ВИЧ 1.3М

З. Европа

Сифилис 140к
ВИЧ 29к
Всего ВИЧ 860к

В. Европа и Центр. Азия

Сифилис 100к
ВИЧ 130к
Всего ВИЧ 1.3М

В. Азия и Тихоокеан. Рег

Сифилис 240к/200к
ВИЧ 81к в Китае
Всего ВИЧ 880к

Каррибский б-н

ВИЧ 12к
Всего ВИЧ 250к

С. Африка и Бл. Восток

Сифилис 370к
ВИЧ 32к
Всего ВИЧ 260к

Ю. и ЮВ Азия

Сифилис 4М
ВИЧ 270к
Всего ВИЧ 4М

Центра. и Ю. Америка

Сифилис 3М
ВИЧ 86к
Всего ВИЧ 1.5М

Суб-Сах. Африка

Сифилис 4М
ВИЧ 1.6М
Всего ВИЧ 25М

Австралия и НЗ

Сифилис 10к
ВИЧ 2.1к
Всего ВИЧ 51к

Сифилис: число новых случаев = 11 М

ВИЧ/СПИД: число новых случаев = 2.3 М распространенность = 35 М

Сифилис и ВИЧ

- Исследование HIVNET 024 (Potter D, *STD* 2006)
 - N=2 636 пациентов, 86% ВИЧ-инфицированы
 - У 175 (~7%) серопозитивный сифилис
 - Шансы серопозитивности в 3.3 раза выше при ВИЧ+
- Американские методические рекомендации по заболеваниям, передающимся половым путем: лица, не имеющие симптомов и относящиеся к группе риска заражения сифилисом, должны регулярно проходить скрининг
 - в США к ним относятся ВИЧ-инфицированные пациенты
 - MSM, имеющим много половых партнеров, следует проходить тестирование каждые 3-6 месяцев

Взаимодействие сифилиса и ВИЧ?

- Сифилис способствует передаче ВИЧ-инфекции:
 - Ко-инфекция повышает РНК ВИЧ
 - Улучшается при лечении сифилиса
- Сифилис способствует заражению ВИЧ-инфекцией
 - Шанкр разрушает слизистую, что позволяет ВИЧ-инфекции достичь мишеней
 - *T. pallidum* повышает экспрессию CCR5
- Сифилис вызывает снижение числа клеток CD4
 - Лечение сифилиса приводит к улучшению показателя

Ответ на лечение сифилиса

- Rolfs RT (NEJM 1997;337:307-14)
 - 541 участник
 - 101 (18.7 %) ВИЧ+
 - 139 – первичный, 253 – вторичный, 149 – ранний латентный
 - Исследованы уровни отсутствия эффекта от лечения

Отсутствие эффекта лечения при сифилисе и ВИЧ-инфекции

	Неудача лечения (%)	Скорректированное отношение шансов (95% ДИ)
Первичный сифилис		
• ВИЧ-позитивный	4/18 (22%)	7.6 (1.3-44.2)
• ВИЧ-негативный	3/29 (5%)	1.0
Вторичный сифилис		
• ВИЧ-позитивный	8/35 (23%)	2.9 (0.9-8.9)
• ВИЧ-негативный	12/121 (10%)	1.0

Нейросифилис у ВИЧ-инфицированных пациентов после лечения BGP

- Musher (JID 1991;163;1201-6)
 - из 42 случая нейросифилиса
 - 16 ранее были пролечены бензатин пенициллином
 - У 5 (31%) развился нейросифилис в течение 6 месяцев лечения раннего сифилиса
 - Повышен риск рецидива нейросифилиса
 - Развитие нейросифилиса после стандартного лечения раннего сифилиса

Выявление риска нейросифилиса * при ВИЧ-инфекции

	Отношение шансов	95% ДИ
CD4 < 350/мкл	2.9	1.2-7.0
RPR > 1:128 против < 1:32	2.8	1.1-7.3

* Нейросифилис определяется как один показатель из следующих:

- Число лейкоцитов в СМЖ >10/мкл
- Белок в СМЖ >0,5 г/л
- Реактивный VDRL в СМЖ
- Или клиническая картина / симптомы

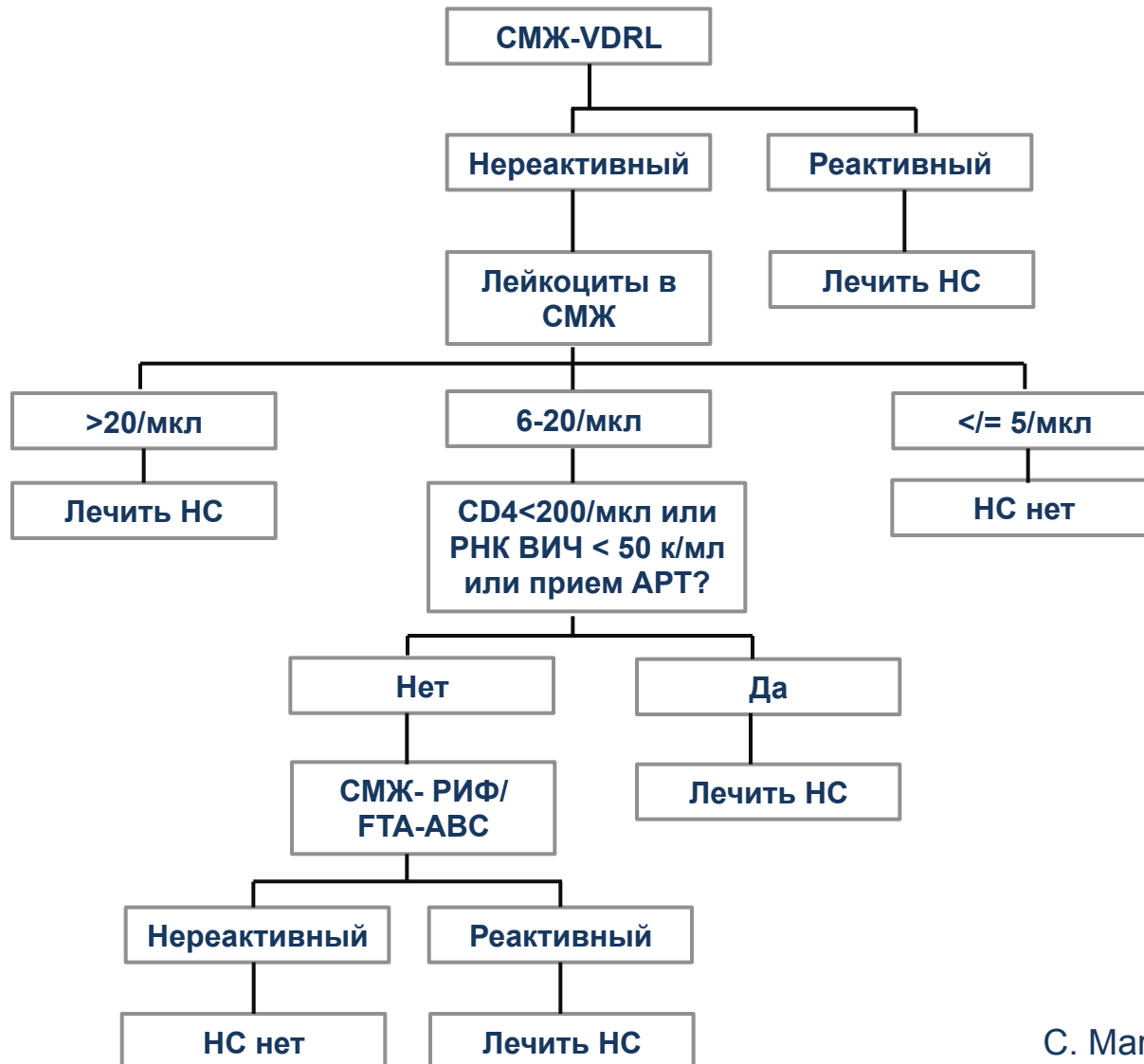
Диагноз нейросифилиса

- Клинические проявления
- ЛП = изменения в СМЖ
 - VDRL СМЖ = специфичен, но не чувствителен
 - FTA-Abs в СМЖ = чувствительный, но не специфичный
 - Число лейкоцитов в СМЖ >5
 - Трудно отличить при сочетанной инфекции ВИЧ
 - Исследования Marra: число лейкоцитов >20
 - Исследование Ghanem: число лейкоцитов >10
 - Повышение белка в СМЖ = не специфично

Выводы

- Высокая частота коинфекции ВИЧ/сифилис
- У ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом:
 - Более высокие уровни неудачи лечения и рецидива
 - Ухудшенные нейрокогнитивные функции
 - Выше риск нейросифилиса
 - $CD4+ < 350$
 - Сывороточный $RPR > 1:32$
 - Ранний сифилис
- Поставить диагноз нейросифилиса ВИЧ-инфицированному пациенту может быть нелегко
 - Число лейкоцитов в СМЖ > 20

Диагностический алгоритм при ВИЧ-инфекции



Ключевые положения

- Сифилис
 - Многостадийная хроническая инфекция
 - Диагноз ставится на основании клинического и серологического обследования
- Нейросифилис
 - Может встречаться на всех стадиях сифилиса
- Ко-инфекция ВИЧ
 - Усложняет постановку диагноза, ведение и лечение
 - В правильной диагностике помогает диагностический алгоритм

БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!

Видеозапись вебинара
можно посмотреть на нашем сайте:



Центр Знаний
knowledge.org.ua