

15 METŲ SIFILIO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO PATIRTIS DVIEJUOSE LIETUVOS CENTRUOSE

Tadas Raudonis¹, Tatjana Orlovskytė^{1,2}, Algirdas Šumila², Aldona Kajutytė³,
Genovaitė Lapinskaitė², Matilda Bylaitė-Bučinskienė^{1,2}

¹ *Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*, ² *Vilniaus universiteto Dermatovenerologijos centras*,

³ *Respublikinė Klaipėdos ligoninė*

Raktažodžiai: sifilis, kietasis šankeris, RPR, TPHA, ŽIV, benzatino benzilpenicilinas, doksiciklinas.

Santrauka

Sifilis – sisteminė liga, kuriai būdingas platus klinikinių pasireiškimų spektras, todėl su juo susidurti gali visų specialybių gydytojai. Pagal sergamumą sifiliu Lietuva yra viena iš pirmujančių šalių Europos Sąjungoje. Šiame tyrime susisteminti per 15 metų sukaupti duomenys dviejuose Lietuvos dermatovenerologijos centruose – Vilniaus universiteto Dermatovenerologijos centre (DVC) ir Respublikinės Klaipėdos ligoninės Odos ir venerinių ligų poliklinikoje (RKL).

Tikslai: nustatyti bei įvertinti sifilio susirgimų skaičių bei dinamiką DVC ir RKL 15 m. laikotarpiu, lyčių pasiskirstymą, bėrimo elementus, diagnostiką, gydymą bei jo efektyvumą.

Medžiaga ir metodai: atlikta retrospektyvinė sifilio registracijos žurnalų bei ambulatorinių kortelių analizė. Į galutinę detalią analizę įtrauktos 1245 pacientų ambulatorinės kortelės: 793 pacientai iš DVC ir 452 iš RKL. Duomenų analizė atlikta SPSS, patikimumas skaičiuotas naudojant ANOVA, Fisher ir chi kvadrato testus.

Rezultatai: 2000–2003 m. laikotarpiu DVC ir RKL užregistruotas 691 (56 proc.) sifilio atvejis, 2004–2014 m. – 554 (44 proc.) atvejai. Moterys sudarė 49 proc. (610) visų pacientų, jų amžiaus vidurkis – $29,5 \pm 11,3$ m., vyrų – $34,3 \pm 12,3$ m. ($p < 0,001$), metų eigoje jis reikšmingai nekito. Tarp mieste gyvenusių pacientų dirbantys vyrai sudarė 55 proc. (222), bedarbės moterys – 52 proc. (186) ($p = 0,050$). Pirminis sifilis diagnozuotas 14 proc. (173) pacientų, antrinis – 34 proc. (427), ankstyvas latentinis –

45 proc. (561). Bėrimo elementai apžiūros metu nustatyti 53 proc. (660) pacientų. Papulės stebėtos 55 proc. (364) pacientų, erozijos – 39 proc. (254), kietasis šankeris – 33 proc. (220). Nustatyta, kad pirminiam ir ankstyvam latentiniam sifiliui būdingas žemas ir vidutinis RPR titras, o antriniam – išskirtinai aukštas (69 proc. (296)). 6 proc. (70) pacientų RPR tyrimas buvo neigiamas. 4 ir daugiau RPR tyrimų atlikta 19 proc. (76) DVC ir 48 proc. (90) RKL pacientų ($p < 0,001$). Tamsaus lauko mikroskopija atlikta 19 proc. (151) DVC ir 41 proc. (186) RKL pacientų ($p < 0,001$). ŽIV antikūnų tyrimas atliktas 61 proc. (485) DVC ir 10 proc. (47) RKL pacientų ($p < 0,001$). 37 proc. (462) pacientų gydyti benzatino benzilpenicilinu, vidutiniškai skiriant 3 injekcijas po 2,4 mln. VV/sav. Doksiciklinu gydyta 7 proc. (90) pacientų, vidutiniškai skiriant po 200 mg, iš viso – 23 dienas ($4,7 \pm 1,2$ g suminė dozė). Laikas iki teigiamo serologinio atsako, lyginant abu medikamentus, reikšmingai nesiskyrė (5,09 [3,94; 6,25] vs. 4,85 [2,86; 6,85] mėn.). 7,3 proc. (91) pacientų nepasiekė teigiamo serologinio atsako (7 proc. (55) DVC vs. 8 proc. (36) RKL ($p = 0,951$)).

Išvados. Per 15 m. DVC ir RKL registruojamų sifilio atvejų skaičius sumažėjo beveik 10 kartų, tačiau sergamumas sifiliu vis tiek išlieka vienas didžiausių Europoje. Dažniausiai diagnozuotas ankstyvas latentinis ir antrinis sifilis. Pasiskirstymas tarp lyčių buvo beveik vienodas, tačiau sergantys sifiliu vyrai buvo 5 metais vyresni už moteris. Apžiūros metu bėrimai nustatyti tik pusei pacientų. Mažiau nei pusė pacientų buvo tirti dėl ŽIV. Gydymas doksiciklinu ir benzatino benzilpenicilinu buvo vienodai efektyvūs. Tik trečdaliui pacientų po gydymo atliktas rekomenduojamas RPR tyrimų skaičius.

Įvadas

Sifilis – sisteminė, dažniausiai lytiškai plintanti liga, kurią sukelia *Treponema pallidum*. Jai būdingas platus klinikinių pasireiškimų spektras bei įvairios trukmės besimptomiai periodai [1,2]. Infekcijos šaltinis – sifilį sergantys asmenys. Dėl savo simptomų įvairovės ir panašumo į kitas ligas sifilis literatūroje dažnai vadinamas „didžiuoju pamėgdžiotuju“ (angl. *the great imitator*) [3]. Todėl su juo susidurti gali bet kurios specialybės gydytojas. Klaidinanti klinika bei savaime praeinantys ir dažnai nepastebimi simptomai labai apsunkina ligos diagnostiką [1,4]. Pagal ligos išraišką sifilis skirstomas į ankstyvą: pirminį, antrinį, latentinį; ir vėlyvą: latentinį bei tretinį (gumų stadijos, kardiovaskulinį bei neurosifilį). Jei pasireiškia anksti, neurosifilis gali būti priskirtas antriniam sifiliui [5]. Vėlyvas sifilis, pagal Europos ligų prevencijos ir kontrolės centrą (ECDC), diagnozuojamas, kai trunka ilgiau nei 1 m., o pagal Pasaulio sveikatos organizaciją (PSO) – ilgiau nei 2 m. [5,6]. Lietuvoje vadovaujamosi PSO apibrėžimu. Kasmet pasaulyje diagnozuojama per 10 milijonų naujų ligos atvejų [7]. 2000 – 2004 m. naujų sifilio atvejų skaičius Lietuvoje ryškiai mažėjo, o nuo 2005 m. stebimas nežymus svyravimas su mažėjimo tendencija [8]. Tačiau 2013 m. Lietuvoje sergamumas sifiliu siekė 9,1 atvejo šimtui tūkstančių gyventojų [8,9]. ES šis rodiklis didesnis tik Rumunijoje [10]. Taip pat vis dažniau susiduriama su pacientų gydymo režimo nesilaikymo (angl. *non-compliance*) bei neatvykimo ligos kontrolės problemomis [11]. Dėl šių priežasčių nusprendėme įvertinti turimus duomenis apie sifiliu sergančius pacientus dviejuose dermatovenerologijos centruose Lietuvoje – Vilniaus universiteto Dermatovenerologijos centre (DVC) ir Respublikinės Klaipėdos ligoninės Odos ir venerinių ligų poliklinikoje (RKL).

Darbo tikslai: nustatyti susirgimų skaičių ir jo kitimą DVC ir RKL 2000–2014 m., įvertinti lyčių pasiskirstymą, pasireiškusius bėrimo elementus ir jų dažniausias lokalizacijas bei lydinčius simptomus. Taip pat įvertinti taikytus sifilio diagnostinius metodus, pacientų ištyrimo kokybę, taikytą gydymą, jo efektyvumą bei trukmę iki teigiamo serologinio atsako.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta retrospektyvinė 2000–2014 m. sifilio registracijos žurnalų bei ambulatorinių kortelių analizė. Per 15 stebėjimo m. DVC buvo užregistruota 852, RKL – 667 sifilio atvejai. Į detalią analizę įtrauktos 1245 ambulatorinės kortelės: 793 pacientai iš DVC ir 452 iš RKL, kitų pacientų ambulatorinės kortelės buvo nekokybiškai užpildytos, arba jų nepavyko rasti archyve. Vertinti demografiniai, epidemiologiniai, klinikiniai bei laboratoriniai rodikliai. Taip

pat telefonu susisiekti su 10 pacientų, 3 metų laikotarpiu gydytų DVC ir neatvykusių gydymo kontrolės. Duomenų analizė atlikta SPSS programa, patikimumas skaičiuotas naudojant ANOVA, Fisher ir chi kvadrato testus.

Rezultatai

Per 15 metų sifilis buvo diagnozuotas 1245 pacientams, iš kurių 610 (49 proc.) buvo moterys. Moterų amžiaus vidurkis – $29,5 \pm 11,3$ m., vyrų – $34,3 \pm 12,3$ m. ($p < 0,001$). Taigi pastarieji buvo vidutiniškai 5 metais vyresni už moteris. Metų eigoje amžiaus vidurkis reikšmingai nekito ir tarp centrų nesiskyrė. 2000–2003 m. diagnozuoti atvejai sudarė 56 proc. (691) visų pacientų, o 2004–2014 m. – 44 proc. (554). Daugiausia susirgimų nustatyta 2000 (320), mažiausiai – 2014 metais (36). Vyrų nurodė daugiau lytinių partnerių paskutinių 24 mėn. laikotarpiu (1,57 [1,45;1,69] vs. 1,38 [1,28;1,48]), iš jų ištirta tik 32 proc. (200) (DVC – 29 proc., RKL – 36 proc.) ($p = 0,213$). Iš moterų nurodytų lytinių partnerių ištirta 50 proc. (307) (DVC – 56 proc., RKL – 41 proc.) ($p = 0,001$). Tarp kaime gyvenančių pacientų (39 proc. (485), 63 proc. moterų ir 67 proc. ($p = 0,393$) vyrų buvo bedarbiai, tačiau tarp gyvenusių mieste sifiliu dažniau užsikrėtė dirbantys vyrai (55 proc.) ir bedarbės moterys (52 proc.) ($p = 0,050$). 4 proc. (47) visų pacientų sifiliu užsikrėtė pakartotinai. Moterys į DVC dažniausiai kreipėsi su gydytojo akušerio – ginekologo siuntimu (45 proc. (173), tuo tarpu į RKL – be gydytojo siuntimo (29 proc. (66) ($p < 0,001$), kaip ir didžioji dalis vyrų abejose klinikose (atitinkamai 30 proc. (121) ir 39 proc. (88). 34 proc. (209) moterų sifilis nustatytas nėštumo profilaktinių tyrimų metu: DVC – 37 proc. (143), RKL – 29 proc. (65) ($p = 0,065$).

Pirminis sifilis (14 proc. (173) buvo diagnozuojamas ganėtinais retai, palyginus su antriniu (34 proc. (427) ir ankstyvuoju latentiniu (45 proc. (561). Kitos formos (įgimtas bei vėlyvas) sudarė mažą susirgimų skaičių (7 proc. (84), DVC diagnozuotas 1 gumos stadijos ir 1 kardiovaskulinio sifilio atvejis, įgimtas sifilis diagnozuotas 9 naujagimiams, paskutinis atvejis – 2009 m. Moterims dažniausiai diagnozuotas ankstyvas latentinis (55 proc. (335) ir antrinis (35 proc. (213) sifilis. Tuo tarpu vyrams net keturis kartus dažniau nei moterims nustatytas pirminis sifilis (22 proc. (139) vs. 7 proc. (34) ($p < 0,001$) (1 pav.). Taip pat ryškiai skyrėsi vyrų sifilio formų pasiskirstymas tarp DVC ir RKL: pirminis sifilis nustatytas atitinkamai 24 (99) ir 18 proc. (40) vyrų, antrinis – 30 (122) ir 41 proc. (92), o ankstyvas latentinis – 33 (136) ir 40 proc. (90) pacientų ($p < 0,001$).

Bėrimo elementai apžiūros metu nustatyti 53 proc. (660) pacientų. Dažniausiai stebėtos papulės, erozijos ir kietasis šankeris (1 lentelė), be to, daugumai jų pasireiškė daugiau nei vienos rūšies bėrimai. Kietasis šankeris (2

pav.) 65 proc. (31) moterų nustatytas didžiųjų ir 25 proc. (12) – mažųjų lytinių lūpų srityse, pavieniais atvejais rastas makšties gleivinėje (3) bei išangės (2) srityje. Tuo tarpu 49 proc. (86) vyrų jis nustatytas apyvarpėje, 26 proc. (46) – ties varpos galvute ir 21 proc. (37) – varpos odoje, pavieniais atvejais šankeris rastas sėklidžių (2), išangės (2), lūpų (2) ir burnos gleivinės (1) srityse. Antrinis sifilis nustatytas 30 proc. (66) pacientų su kietuoju šankeriu. Plokščiosios kondilomos (3 pav.) 88 proc. (60) moterų aptiktos apie išangę, 49 proc. (33) – didžiųjų ir 47 proc. (32) – mažųjų lytinių lūpų srityse, o vyrams – 85 proc. (29) apie išangę, 35 proc. (12) varpos odoje. Papulės (4 pav.) pacientams nustatytos visose kūno srityse. Detali bėrimo lokalizacijų analizė pateikiama 2 lentelėje.

Taip pat vertinti ir kiti pacientams pasireiškę simptomai. Limfadenopatija nustatyta 80 proc. (480) pacientų, kuriems diagnozuotas pirminis ir antrinis sifilis. Sergant antriniu sifiliu, reikšmingai dažniau pasitaikė tonzilitas – 28 proc. (118), alopecija – 20 proc. (85), išskyrų iš lytinių organų pagausėjimas – 26 proc. (111) ($p < 0,001$). Neurosifiliu sirgusiems pacientams (32) dažnai nustatyta amnezija, deliras – 71 proc. (24), galvos skausmai – 50 proc. (16), ataksija – 41 proc. (14), psichikos sutrikimas – 32 proc. (11) ($p < 0,001$).

Nustatytas RPR titras sugrupuotas į 3 kategorijas: žemas (1:1 – 1:4), vidutinis (1:8 – 1:32) ir aukštas (1:64 ir >). Pastebėta, kad pirminiam ir ankstyvam latentiniam sifiliui būdingas žemas ir vidutinis RPR titras, o antriniam – išskirtinai aukštas (69 proc. (296) (5 pav.). Pažymėtina, kad 6 proc. (70) pacientų (17 pacientų – pirminio, 2 – antrinio, 49 ankstyvo ir 2 vėlyvo latentinio sifilio metu) nustatytas neigiamas RPR titras. Tik 28 proc. (167) pacientų atlikti keturi ar daugiau RPR tyrimų

1 lentelė. Pacientų, kuriems diagnozuotas sifilis (Dermatovenerologijos centre (DVC) ir Respublikinėje Klaipėdos ligoninėje (RKL) bėrimo elementų pasireiškimo dažnis (N=1245)

Bėrimo elementai	Pacientai, sergantys sifiliu	
	N	proc.
Papulės	364	55
Erozijos	254	39
Kietasis šankeris	220	33
Rozeolės	181	27
Plokščiosios kondilomos	103	16
Dėmės	84	13
Opos	54	8
Pustulės, plokštelės, mazgai	43	6

(DVC – 19 proc. (76), RKL – 48 proc. (90) ($p < 0,001$).

TPHA reakcija daugumai pacientų (64 proc. (793) buvo stipriai teigiama (4+), 1,2 proc. (15) – neigiama. 44 proc. (546) pacientų atlikta imunofermentinė reakcija, 1 proc. (12) ji buvo neigiama. Tamsaus lauko mikroskopija sifilio diagnostikai naudota 19 proc. (151) DVC ir 41 proc. (186) RKL pacientų ($p < 0,001$). Ištyrimas dėl ŽIV antikūnų atliktas 61 proc. (485) DVC ir tik 10 proc. (47) RKL pacientų ($p < 0,001$), ŽIV infekcija nustatyta atitinkamai 3 ir 2 pacientams. Metų eigoje ŽIV tyrimų dažnis didėja, 2013 m. DVC dėl ŽIV ištirta 86 proc. (24), 2014 m. – 96 proc. (21) sifilio pacientų. 31 proc. (380) pacientų (40 proc. (245) moterų ir 21 proc. (135) vyrų ($p < 0,001$)) nustatyta gretutinė patologija. Iš lytiniu keliu perduodamų infekcijų, moterims dažniausiai nustatyta trichomonozė (13 proc. (80)), bakterinė vaginozė (8,2 proc. (50)) ir kandidamikoze (6,3 proc. (38)). Vyrams iš lytiškai plintančių infekcijų dažniausiai nustatyta trichomonozė (3,6 proc. (23)), iš infekcinių ligų – plaučių tuberkuliozė (4,4 proc. (28)), iš sisteminių – psichinės ligos (3,5 proc. (22)). Detali gretutinių susirgimų analizė pateikta 3 lentelėje.

37 proc. (462) pacientų gydyti ilgo veikimo benzatinio benzilpenicilinu, vidutiniškai skiriant 3 injekcijas po 2,4 mln. VV/sav. (suminė dozė: $7,2 \pm 2$ mln. VV). Iš jų 30 proc. (140) buvo išsiųsti ambulatoriniam gydymui ir kontrolei pagal gyvenamąją vietą, 16 proc. (76) pacientų neatvyko gydymo kontrolės, o iš 53 proc. (246) pacientų, grįžusių gydymo kontrolei, 62 proc. gydymas laikytas efektyviu. Antro pasirinkimo vaistu – doksiciklinu – gydyta 7 proc. (90) pacientų, skiriant 200 mg per dieną, vidutiniškai 23 dienas (suminė dozė: $4,7 \pm 1,2$ g). Iš jų, 11 proc. (10) nukreipta ambulatoriniam gydymui, 30 proc. (27) – negrįžo, o iš 59 proc. (53) grįžusių – 75 proc. (40) gydymas laikytas sėkmingu. 11 proc. (139) pacientų gydyta benzilpenicilinu, 7 proc. (89) – prokainpenicilinu, 29 proc. (359) pacientų gydyti vaistų deriniu, 9 proc. (106) – išsiųsti ambulatoriam gydymui į kitą įstaigą be aiškių gydymo rekomendacijų. Gydymo efektyvumas tarp skirtų vaistų reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,092$). 6 pav. pateikiama susisteminta informacija apie sifilio gydymą, jo efektyvumą bei pacientų kontrolę. Gydymo efektyvumas skaičiuotas tik tiems pacientams, kurie grįžo pakartotiniam RPR tyrimui. Gydymas laikytas veiksmingu, jei RPR titras 12 mėn. laikotarpiu sumažėjo keturis kartus. Greičiausiai efektas buvo pasiekiamas doksicikliną vartojusių grupėje (4,8 mėn.), tačiau jis reikšmingai nesiskyrė nuo kitų vaistų. Laikas iki teigiamo serologinio atsako, t.y. RPR titro sumažėjimo keturis kartus, pateikiamas 4 lentelėje. Gydymas neefektyvus buvo 7,3 proc. (91) pacientų (7 proc. (55) DVC vs. 8 proc. (36) RKL ($p = 0,951$)). Gydymo kursas kartotas 2,5 proc. (31) pacientų.

2 lentelė. Pacientų, kuriems diagnozuotas sifilis (DVC ir RKL), bėrimo elementų lokalizacijos (procentinė išraiška). V – vyrai, M – moterys.

Bėrimų sritys	Bėrimo elementai		Kietasis šankkeris vyr. N=176, mot. N=48		Papulės vyr. N=177, mot. N=185		Erozijos vyr. N=130, mot. N=121		Rozeolės vyr. N=90, mot. N=94		Plokščiosios kondilomos vyr. N=34, mot. N=68		Dėmės vyr. N=41, mot. N=42		Opos vyr. N=41, mot. N=14		Pustulės, plokštelės, mazgai vyr. N=19, mot. N=21	
	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M
Vyrų lytiniai organai																		
Varpos galva	26		3		29		-		-		-		17		5			
Apyvarpė	49		17		48		-		12		-		29		11			
Varpos kūnas	21		18		16		-		24		-		22		5			
Sėklidės	1		10		15		-		12		-		-		5			
Moterų lytiniai organai																		
Didžiosios lyt. lūpos	65		39		51		-		49		-		21		42			
Mažosios lyt. lūpos	25		11		42		-		47		-		7		-			
Makšties gleivinė	6		-		15		-		-		-		-		-			
Anogenitalinė sritis																		
	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M
Išangė	0,5	4	14	16	18	18	-	-	79	71	-	-	2	29	5	-		
Tarpvietė	-	1	6	6	5	2	-	-	6	18	-	-	-	-	5	-		
Kirkšnys	0,5	-	9	15	3	1	-	-	6	7	-	-	-	-	-	-		
Kūno sritys																		
Galvos plauk. dalis	-	-	8	3	3	4	-	-	-	-	-	-	-	-	5	14		
Veidas	-	-	5	3	2	2	2	4	-	-	-	-	-	-	5	10		
Lūpos	1	-	2	2	11	15	-	-	-	-	-	-	15	29	-	-		
Burnos gleivinė	1	-	1	2	8	8	-	-	-	-	-	-	12	14	-	5		
Liemuo	-	-	36	34	-	-	96	94	-	-	88	76	-	-	47	19		
Rankos	-	-	10	11	-	-	12	15	-	-	5	14	-	-	5	5		
Delnai	-	-	28	29	-	-	4	10	-	-	5	12	-	-	-	5		
Kojos	-	-	7	9	-	-	11	21	-	-	7	14	17	7	-	5		
Padai	-	-	39	35	-	-	8	10	-	-	7	21	-	-	-	-		

Gydymo kontrolės iš viso neatvyko 13 proc. visų pacientų (17 proc. (138) DVC ir 5 proc. (22) RKL ($p<0,001$). Iš tų pacientų, kurių stebėjimas po gydymo buvo vykdomas DVC (400) ir RKL (189), keturis ir daugiau kartų atvyko atitinkamai 30 proc. (120) ir 38 proc. (71) pacientų. Telefonu buvo susisiekti su bandomąja 10 pacientų grupe, neatvykusių gydymo kontrolės į DVC: 5 tikrinosi kitose įstaigose, 2 manė, kad nereikia tikrintis ir 3 pacientai atvyko kontroliniam tyrimui per 3 mėn. nuo skambučio.

Diskusija

Per 15 m. Lietuvoje užregistruoti 6354 sifilio atvejai [8],

taigi RKL ir DVC diagnozuoti atvejai kartu sudarė 24 proc. visų užregistruotų sifilio atvejų Lietuvoje (13,4 proc. DVC ir 10,5 proc. RKL). Sifilio atvejų skaičius 2000–2004 m. stipriai sumažėjo ir nuo 2005 m. išlieka gana stabilus. Tai būtų galima sieti su privačios medicinos išpopuliarėjimu bei apskaitos griežtumo sumažėjimu. Privačios medicinos įstaigos atsakingoms institucijoms dažnai nepraneša apie diagnozuotus sifilio atvejus. Beveik vienodas pasiskirstymas tarp lyčių dominuoja ir kitose Rytų Europos šalyse. Vakarų Europoje vyrai serga vidutiniškai 4 kartus dažniau, nei moterys ir beveik pusė susirgimų nustatoma tarp homoseksualių vyrų [10]. DVC ir RKL pacientų lytinė orienta-

3 lentelė. DVC ir RKL sifiliu sergančių pacientų lydinčios ligos ir sukėlėjai

Sergančiųjų sifiliu gretutinės ligos	Moterys		Vyrai	
	N	proc.	N	proc.
Lytinių kelių plintačios ligos				
<i>Candida albicans</i> infekcija	38	6,3	11	1,7
Bakterinė vaginozė	50	8,2	-	-
Trichomonozė	80	13	23	3,6
Gonorėja	3	0,5	8	1,3
Chlamidiozė	1	0,2	2	0,3
<i>M. genitalium</i> infekcija	-	-	1	0,2
<i>U. urealyticum</i> infekcija	7	1	4	0,6
Hepatitis C	3	0,5	1	0,2
Hepatitis B	-	-	3	0,5
<i>Herpes simplex 2</i> infekcija	2	0,3	2	0,3
<i>Herpes simplex 1</i> infekcija	2	0,3	-	-
ŽIV	2	0,3	3	0,5
Kondilomos	4	0,7	3	0,5
Kitos infekcinės ligos				
Plaučių tuberkuliozė	11	2	28	4,4
Niežai	8	1,3	11	1,7
Pedikuliozė	10	1,6	5	0,8
Laimo liga	5	0,8	1	0,2
Sisteminės ligos				
Psichinė liga	14	2,3	22	3,5
Psoriazė	5	0,8	9	1,4
Neoplazija	7	1	-	-

cija nebuvo dokumentuojama. Kadangi ištirta mažiau nei pusė sirgusiųjų lytinių kontaktų, tai potencialiai skatina infekcijos plitimą [5]. Sifiliu dažniau sergo mieste gyvenantys žmonės, be to, dirbantys vyrai sifiliu sergo dažniau nei bedarbiai – tai galima būtų sieti su labiau prieinamomis komercinėmis sekso paslaugomis [12]. Kadangi trečdaliui moterų sifilis nustatytas atsitiktinai, nėštumo profilaktinių tyrimų metu, į DVC moterys dažniausiai atvykdavo su gydytojo akušerio–ginekologo siuntimu, nes tai yra tretinio lygio įstaiga, galinti teikti specializuotą pagalbą nėščiosioms. Be to, tai patvirtina faktą, jog daugumai moterų kietasis šankeris užgyja nepastebėtas [1]. Taip pat, galima teigti, jog nėščiųjų skriningas Lietuvoje yra veiksmingas, kadangi nuo 2009 m. RKL ir DVC nebuvo įgimto sifilio atvejų.

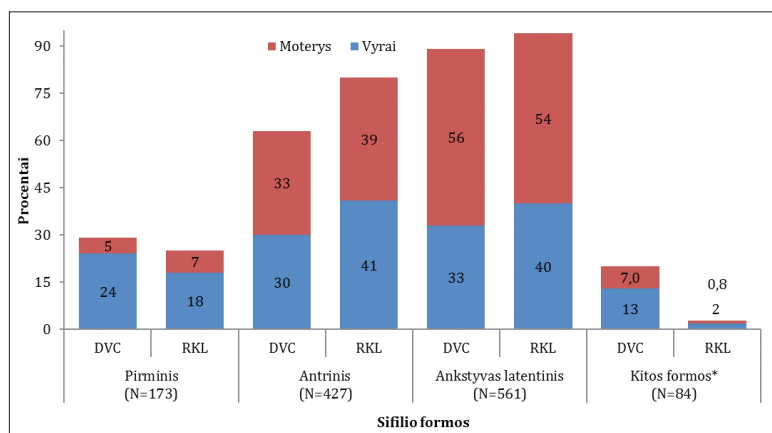
Pirminis sifilis nustatytas tik mažai daliai pacientų. Vyrams jis buvo diagnozuojamas keturis kartus dažniau, nes kietasis šankeris, nors įprastai neskausmingas ir savaime praei-

nantis, tačiau pasireiškęs varpos srityje jis dažniausiai sukelia simptomatiką, dėl to vyrus dažniau priverčia kreiptis į gydytojus [1,4,13]. Nustatytos dažniausios kietojo šankerio lokalizacijos atitinka literatūroje aprašytas, tačiau reikėtų nepamiršti, kad jis ne visada būna tik lytinių organų srityje [1,14]. Antrinio sifilio metu pasireiškę visi galimi bėrimo elementai. Papulių dažniausiai ieškoti derėtų liemens, delnų ir padų odoje; erozijų – lyties organuose, tarpvietėje bei burnos gleivinėje; plokščiųjų kondilomų – anogenitalinėje srityje. Kartu su bėrimais, daugumai pacientų pasireiškę limfadenopatija, o kas ketvirtam antriniu sifiliu sirgusiam pacientui nustatyta alopecija, tonzilitas ar išskyrų iš lytinių organų pagausėjimas.

Tamsaus lauko mikroskopija ypač naudinga greitai pirminio ir antrinio sifilio, su išryškėjusiais bėrimo elementais, diagnostikai. Jos pagalba sifilį galima diagnozuoti dar prieš antikūnams kraujyje susiformuojant [1,15]. DVC ji taikyta tik penktadaliui pacientų, nes nuo 2007 m. nebėra taikoma dėl techninių apribojimų. RPR (angl. *Rapid plasma reagin*, greitas plazmos reagentų testas) yra netreponeminis kiekybinis tyrimas, naudingas ligos aktyvumo ir gydymo efektyvumo vertinimui. Abiejuose centruose dėl ilgametės patirties, patogumo ir pigumo jis dažniausiai naudojamas ir pacientų skriningui. RPR tyrimas teigiamas tampa praėjus 10–15 d. nuo kietojo šankerio atsiradimo [2]. Aukščiausi RPR titrai nustatyti antriniu sifiliu sergantiems pacientams. 6 proc. pacientų šis tyrimas buvo klaidingai neigiamas (daliai jų – dėl prozono fenomeno), todėl sifilio diagnostikoje negalima apsiriboti tik šiuo tyrimu. Kokybiniai treponeminiai testai (šiuo atveju – TPHA, *Treponema pallidum* hemagliutinacijos testas, ir IFA – imunofermentinis tyrimas) naudojami sifilio diagnozei patvirtinti. TPHA tyrimas pasižymi dideliu jautrumu ir specifiskumu [16,17], tačiau ir jis 1 proc. pacientų buvo klaidingai neigiamas, nes reaktyvus tampa praėjus 1–2 sav. nuo kietojo šankerio

4 lentelė. DVC ir RKL sifiliu sergančių pacientų laikas iki teigiamo serologinio atsako
* lentelėje paminėti vaistai buvo derinami tarpusavyje

Vaistas	Pacientų skaičius, N	Suminė dozė, vidurkis ± SD	Trukmė iki teigiamo serologinio atsako, mėn. [95 proc. PI]	ANOVA P reikšmė
Benzatino benzilpenicilinas	159	7,2 ± 2 mln. VV	5,09 [3,94; 6,25]	0.264
Doksiciklinas	41	4,7 ± 1,2 g	4,85 [2,86; 6,85]	
Benzilpenicilinas	45	118 ± 123 mln. VV	5,67 [3,73; 7,60]	
Prokainpenicilinas	24	16,8 ± 3,8 mln. VV	8,54 [4,21; 12,87]	
Vaistų derinys*	133	-	5,52 [4,39; 6,65]	
Bendras vidurkis	402	-	5,48 [4,78; 6,18]	



1 pav. Sifilio formų pasiskirstymas tarp lyčių Dermatovenerologijos centre (DVC) ir Respublikinėje Klaipėdos ligoninėje (RKL)

*kitos formos: vėlyvas latentinis, įgimtas, tretinis ir neurosifilis.



2 pav. Kietasis šankeris pirminiu sifiliu sergantiems pacientams. Kairėje – 33 m. pacientas, šankeris varpos kūne, dešinėje – 25 m. pacientė, šankeris tarpvietėje.



3 pav. Plokščiosios kondilomos anogenitalinėje srityje, nustatytos 16 m. nėščiai pacientei, kuriai diagnozuotas antrinis sifilis.

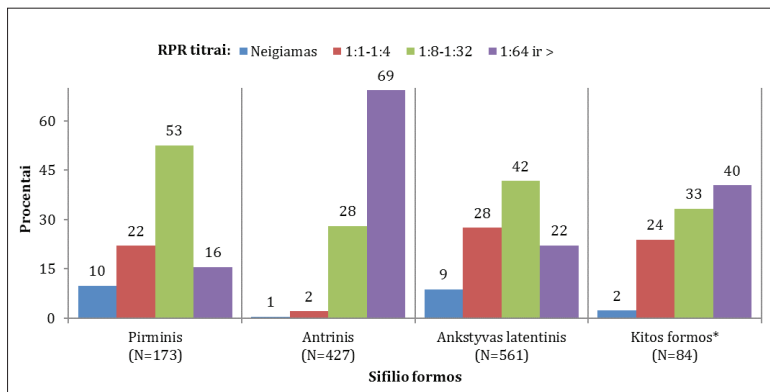


4 pav. Papulės, erozijos bei šašai padų odoje. 24 m. pacientas, diagnozė – antrinis sifilis.

susiformavimo [2]. Papildomai beveik pusei pacientų atliktas imunofermeninis treponemų tyrimas, kuris yra pilnai automatizuotas, tačiau sąlyginai brangesnis [2,5]. Pastarieji du tyrimai nerekomenduojami gydymo efektyvumo vertinimui, kadangi gali išlikti teigiami visą gyvenimą [2]. Tačiau 2014 m. Europos sifilio gydymo gairėse juos vis dažniau siūloma naudoti sifilio skriningui [5], kadangi jie pasižymi ypač dideliu jautrumu [18].

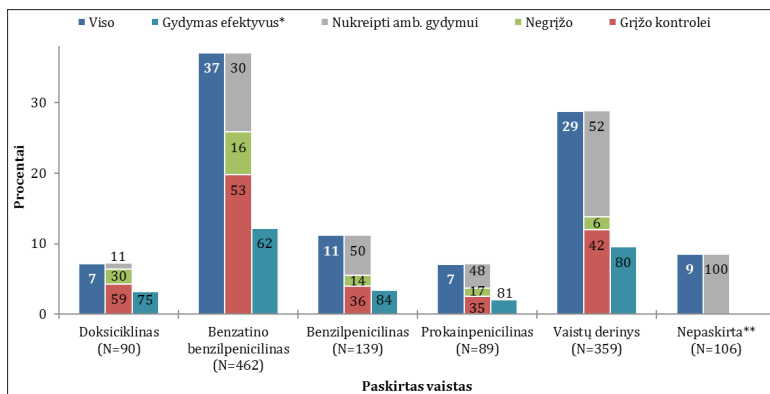
Visiems pacientams, kuriems diagnozuotas sifilis, rekomenduojama atlikti ŽIV antikūnų testą, nes tikimybė užsikrėsti padidėja 2–5 kartus [11,19], tačiau DVC jis atliktas tik kiek daugiau nei pusei, o RKL – vos dešimtadaliui pacientų, dėl to ŽIV infekcija diagnozuota 5 pacientams. DVC prieš keletą metų įdiegus ŽIV *express* diagnostiką, pacientų ištyrimas artėja prie 100 proc. Be to, rekomenduojamas nuodugnus ir visapusiškas kiekvieno paciento ištyrimas, kadangi sergantieji sifiliu turi didesnę riziką užsikrėsti ir kitomis infekcinėmis ligomis [11]. DVC ir RKL trečdaliui pacientų nustatyta gretutinė patologija – iš lytiniu keliu plintančių ligų dažniausiai diagnozuota trichomonozė, iš kitų infekcinių ligų – plaučių tuberkulozė, iš sisteminių – psichinės ligos (3 lentelė).

Dauguma pacientų buvo gydomi pirmo pasirinkimo vaistu [5,11] – benzatino benzilpenicilinu. Didžiajai daliai jų buvo skirtos trys injekcijos – maksimalus rekomenduojamas gydymo kursas. Doksiciklinas, kaip alternatyva, skirtas dešimtadaliui pacientų, taip pat skiriant maksimalų kursą (vid. 23 dienas) [5]. Antroje vietoje buvo vaistų derinys, pavyzdžiui, 14 dienų benzilpenicilino kursas ir vienkartinė benzatino benzilpenicilino injekcija, 4 dienų doksiciklino kursas ir 3 benzatino benzilpenicilino injekcijos. Tokie vaistų deriniai 2014 m. Europos sifilio gydymo gairėse nerekomenduojami, ir, kaip matyti iš gautų rezultatų (4 lentelė), geresniu atsaku į gydymą nepasižymi. Be to, 9 proc. (106) pacientų buvo išsiųsti ambulatoriniam gydymui į kitas įstaigas



5 pav. Ryšys tarp pradinio RPR titro ir sifilio formų DVC ir RKL

*kitos formos: vėlyvas latentinis, įgimtas, tretinis ir neurosifilis.



6 pav. Sifilio gydymas, jo efektyvumas ir pacientų kontrolė DVC ir RKL

*gydymo efektyvumas skaičiuotas pacientams, kurie grįžo pakartotiniam RPR tyrimui.

**šie pacientai be gydymo rekomendacijų buvo išsiųsti ambulatoriniam gydymui vietinėse klinikose

be dokumentuotų gydymo rekomendacijų.

Gydymo efektyvumo vertinimui RPR tyrimą rekomenduojama kartoti praėjus 1, 3, 6 ir 12 mėnesių po gydymo. Gydymas laikomas efektyviu, jei 12 mėn. laikotarpiu RPR titras sumažėja 4 kartus [5,11]. Greičiausiai teigiamas serologinis atsakas buvo pasiekiamas doksiciklino ir benzatino benzilpenicilino grupėse, tačiau reikšmingai nesiskyrė. Kadangi rekomenduojamus 4 ir daugiau kartų kontroliniams RPR tyrimams atvyko tik trečdalis pacientų, sunku vertinti realų vaistų efektyvumą. Gydymas neefektyviu laikytas 7 proc. pacientų, tačiau diskutuojama, ar verta tokiu atveju kartoti gydymo kursą [20], nors tiems pacientams rekomenduojama atlikti lumbalinę punkciją ir ištirti likvorą dėl neurosifilio [11]. Be to, didžioji dalis šių pacientų sirgo vėlyvu sifiliu, po kurio dauguma pacientų nepasiekia pageidaujamo RPR titro sumažėjimo [5]. Į DVC kontrolės iš viso neatvyko trigubai daugiau pacientų, nei į RKL, kur neatvykstantys pacientai yra kviečiami telefonu. Pasiteisi-

nus bandomajam pacientų kvietimui atvykti į DVC, planuojama plačiau pradėti taikyti šią praktiką, pasitelkiant ir kitas informacijos priemones.

Išvados

Nors atvejų skaičius Lietuvoje per paskutinius 15 metų gerokai sumažėjo, sergamumas sifiliu išlieka didelis. Šis tyrimas apėmė ketvirtadalį Lietuvos sifilio pacientų. Pasiskirstymas tarp lyčių buvo beveik vienodas, tačiau vyrai buvo vidutiniškai 5 metais vyresni už moteris. Abiejuose centruose dažniausiai diagnozuotas ankstyvas latentinis ir antrinis sifilis, todėl bėrimai pasireiškė tik pusei pacientų. Mažiau nei pusė pacientų ištirta dėl ŽIV. Gydymas doksiciklinu ir penicilinais yra vienodai efektyvūs, teigiamas serologinis atsakas pasiekiamas vidutiniškai po 6 mėn. Gydymo kontrolės atvyksta du trečdaliai pacientų, tačiau tik trečdaliui atliekamas rekomenduojamas RPR tyrimų skaičius.

Literatūra

- Kinghorn GR. Syphilis and Bacterial Sexually Transmitted Infections. Rook's Textbook of Dermatology, 8th ed. Wiley-Blackwell 2010;34:1–24.
- Unemo M, Ballard R, Ison C, Lewis D, Ndowa F, Peeling R. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. Geneva, Switzerland, WHO 2013;107-29.
- Kent ME, Romanelli F. Reexamining Syphilis: An Update on Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management. Ann Pharmacother 2008;42(2):226–36.
- Hope-Rapp E, Anyfantakis V, Fouéré S, Bonhomme P, Louison JB, de Marsac TT, et al. Etiology of genital ulcer disease. Sex Transm Dis 2010;37(3):153–8.
- Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočnik M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28(12):1581–93.
- World Health Organization. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva, Switzerland, WHO, 2003;91.
- Rowley J, Toskin I, Ndowa F, World Health Organization, Reproductive Health and Research. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections - 2008. Geneva, Switzerland, WHO 2012; 2.
- Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. <http://sic.hi.lt> (2015 04 11)

9. Čaplinskienė I., Šimkūnaitė-Zažeckė A., Andruleitytė G. Užsikrėtusiųjų lytiškai plintančiomis infekcijomis ir žmogaus imunodeficito virusu epidemiologinės situacijos 2013 m. apžvalga už ULAC, 2014; 9-14.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2013. Stockholm, ECDC, 2013;55-9.
11. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly. CDC, 2010;59(RR-12):1-110.
12. Kang D, Liao M, Jiang Z, Zhang X, Mao W, Zhang N. et al. Commercial sex venues, syphilis and methamphetamine use among female sex workers. AIDS Care 2011;23(1):26-36.
13. Dunlop EMC. Some aspects of infectious Syphilis today. Public Health 1964;78:259-67.
14. Mindel A, Tovey SJ, Timmins DJ, Williams P. Primary and secondary syphilis, 20 years' experience. Genitourin Med 1989;65(1):1-3.
15. Wheeler HL, Agarwal S, Goh BT. Dark ground microscopy and treponemal serological tests in the diagnosis of early syphilis. Sex Transm Infect 2004;80(5):411-4.
16. O'Neill P, Warner RW, Nicol CS. Treponema pallidum haemagglutination assay in the routine serodiagnosis of treponemal disease. Br J Vener Dis 1973;49(5):427-31.
17. Robertson DH, McMillan A. Clinical value of the Treponema pallidum haemagglutination test. Br J Vener Dis 1975;51(2):79-82.
18. Tipple C, Taylor GP. Syphilis testing, typing, and treatment follow-up: a new era for an old disease. Curr Opin Infect Dis 2015;28(1):53-60.
19. Lynn W, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. Lancet Infect Dis 2004;4(7):456-66.
20. Ren R-X, Wang L-N, Zheng H-Y, Li J. No improvement in serological response among serofast latent patients retreated with benzathine penicillin. Int J STD AIDS 2015;31-6.

15 YEARS' EXPERIENCE OF SYPHILIS' DIAGNOSTICS AND TREATMENT IN TWO LITHUANIAN CENTRES

T. Raudonis, T. Orlovskytė, A. Šumila, A. Kajutytė, G.S. Lapinskaitė, M. Bylaitė-Bučinskienė

Key words: syphilis, chancre, RPR, TPHA, HIV, benzathine benzylpenicillin, doxycycline.

Summary

Syphilis is a disease of systemic nature which is characterised by varied clinical manifestations, therefore physicians of most specialities may encounter it. Also, Lithuania has one of the highest incidence rates of syphilis in the European Union. In this paper we present data collected over a period of 15 years in two Lithuanian dermatovenerology centres – Vilnius University

Dermatovenerology centre (DVC) and Department of Skin and Venereal Diseases at Republic Klaipėda Hospital (RKL).

Objectives: To determine the annual rate of syphilis' cases during the 15 year period, the frequency of different stages, gender differences, clinical morphology, diagnostic measures and treatment efficacy of syphilis.

Material and methods: We conducted a retrospective analysis consisting of 1245 patient medical records: 793 patients from DVC and 452 from RKL. Data was processed with SPSS, ANOVA test was used for means, the significance of other data was assessed with either Fisher's or Chi-square tests.

Results: 691 case was registered in DVC and RKL during 2000–2003, and 554 cases – during 2004–2014. 49% (610) of patients were female, their age average – 29.5 ± 11.3 years, male age – 34.3 ± 12.3 years. ($p < 0.001$). Among patients living in the city, males were more frequently employed (55% (222) than females (48% (172)) ($p = 0.050$). Primary syphilis was diagnosed for 14% (173) of patients, secondary – 34% (427), early latent – 45% (561). 53% (660) of patients presented with skin lesions on examination. Papules were observed in 55% (364) of patients, erosions – 39% (254), chancre – 33% (220). Primary and early latent syphilis were associated with lower RPR titres, whereas secondary syphilis – with exceptionally high titres (69% (296). 6% (70) had a negative RPR test. Four or more RPR tests were carried out on 19% (76) of DVC and 48% (90) of RKL patients ($p < 0.001$). Dark-field microscopy was used for 19% (151) of DVC and 41% (186) of RKL patients ($p < 0.001$). HIV test was performed for 61% (485) of DVC and 10% (47) of RKL patients ($p < 0.001$). 37% (462) of patients were treated with benzathine benzylpenicillin, on average 3 injections of 2.4 mU per week. Doxycycline was prescribed for 7% (90) of patients, on average 200mg daily for 23 days (cumulative dose of 4.7 ± 1.2 g.). Time to serological response varied insignificantly (5.09 [3.94; 6.25] vs. 4.85 [2.86; 6.85] months). 7.3% (91) of patients experienced treatment failure (7% (55) in DVC vs. 8% (36) in RKL ($p = 0.951$)).

Conclusions: Even though the number of registered syphilis' cases in DVC and RKL has decreased almost 10-fold over the course of 15 years, the incidence rate remains among the highest in the European Union. Early latent and secondary were the two most diagnosed stages of syphilis. The male to female ratio was close to 1, though males were approximately 5 years older. Only half of the patients presented with lesions. Less than half of the patients were tested for HIV. Both doxycycline and benzathine benzylpenicillin were equally effective. Only one-third of patients had the recommended number of follow-up RPR tests done.

Correspondence to: tadasr@me.com

Gauta 2015-05-28