

Отсроченная позитивация серологических реакций при вторичном сифилисе на фоне тяжелой ВИЧ-индуцированной иммуносупрессии

С.В. Прожерин, А.С. Подымова

Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД, Екатеринбург, Россия

Аннотация

В последние десятилетия в мире отмечается рост случаев сифилиса, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, особенно среди мужчин, практикующих секс с мужчинами. Глобальная превалентность сифилитической инфекции среди людей, живущих с ВИЧ, превышает популяционные показатели. Сопутствующая ВИЧ-инфекция может оказывать влияние не только на клиническое течение сифилиса, но и на выработку антител к бледной трепонеме. При наличии тяжелого иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с вторичным сифилисом, результаты нетрепонемных и/или трепонемных тестов могут быть ложноотрицательными, либо позитивироваться в более поздние сроки. Такие случаи известны, встречаются нечасто и вызывают определенные диагностические трудности. В статье представлено клиническое наблюдение отсроченной позитивации серологических реакций при вторичном сифилисе у ВИЧ-позитивного мужчины из практики авторов. Обсуждается тактика ведения ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническими симптомами сифилиса и отрицательными результатами серологических реакций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

ВИЧ-инфекция; сифилис; ложноотрицательные реакции; клинический случай

TEMPLATE: Case Report

Delayed positivity of serological reactions in secondary syphilis against the background of severe HIV-induced immunosuppression

Sergey V. Prozherin, Anzhelika S. Podymova

Sverdlovsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

In recent decades, there has been an increase in syphilis associated with HIV infection cases, especially among men who have sex with men. The global prevalence of syphilitic infection among people living with HIV exceeds population rates. Concomitant HIV infection can affect not just the clinical course of syphilis, but also the production of antibodies to *Treponema pallidum*. In the presence of severe immunodeficiency in patients with HIV infection associated with secondary syphilis, the results of non-treponemal and/or treponemal tests may be false-negative or may become positive at a later date. Such cases are known, they occur infrequently and cause some diagnostic difficulties. The article presents a clinical observation of delayed positivity of serological reactions in secondary syphilis in a 23-year-old HIV-positive man from the authors' practice. The tactic of managing HIV-infected patients with clinical symptoms of syphilis and negative results of serological tests is discussed.

KEYWORDS

HIV infection, Syphilis, False Negative Reaction, case report

АКТУАЛЬНОСТЬ

Число случаев коинфекции ВИЧ/сифилис в мире в последние годы стремительно растет [1]. При глобальной оценочной распространенности сифилиса среди населения 15-49 лет (по состоянию на 2012 г. и 2016 г.) – по 0,5% у мужчин и женщин [2], медиана его превалентности среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), составила 9,5% [3]. В зависимости от исследуемой популяции и группы пациентов распространенность сифилиса среди ЛЖВ варьирует в диапазоне от 8% до 25% [4]. Подавляющее большинство случаев коинфекции в мире регистрируется среди мужчин, практикующих однополые сексуальные контакты [5].

В России в 2011-2015 гг. доля лиц с положительным ВИЧ-статусом находилась в пределах 2,3 - 3,7% от числа вновь зарегистрированных больных сифилисом [6]. В 2009-2018 гг. удельный вес коинфекции в Свердловской области составлял в среднем 4,9% [7].

В отличие от других ИППП, сифилису свойственно многообразие клинических проявлений. Его высыпания могут имитировать проявления на коже, присущие иным дерматозам, что существенно затрудняет своевременную диагностику [8-10]. Сочетание сифилиса и ВИЧ-инфекции – особая комбинация, поскольку оба заболевания способны взаимно отягощать течение друг друга [6]. В сравнении с людьми без ВИЧ, клиническая картина сифилиса у ЛЖВ может иметь ряд особенностей [6, 11-13]. Однако, в эпоху широкого применения антиретровирусной терапии (АРТ) у большинства больных ВИЧ-инфекцией сифилис протекает типично [6, 8]. Тем не менее, при количественной и/или качественной иммунной дисфункции возможны отклонения от классических клинических паттернов [12].

Диагноз сифилиса непременно должен быть подтвержден лабораторно. По этой причине лабораторным методам исследования принадлежит ведущая роль в верификации диагноза. Выявление *T. pallidum* или ее генетического материала в биопробах больного - абсолютный критерий наличия заболевания [10]. При этом, на результаты указанных исследований ВИЧ-статус пациентов не оказывает влияния, чего нельзя сказать про результаты серологических методов исследования.

У ВИЧ-инфицированных пациентов при сифилисе возможны не только ложноположительные, но и ложноотрицательные результаты серологических реакций, а также отсроченная позитивация серологических тестов (ОПСТ) [8, 14, 15, 16, 17].

Представляем собственное наблюдение больного с ОПСТ при вторичным сифилисе кожи и слизистых оболочек и сопутствующей ВИЧ-инфекцией.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент Д., 23 года, обратился 26.05.2021 г. к дерматовенерологу Свердловского областного центра профилактики и борьбы со СПИД (ОЦ) с жалобами на высыпания на коже

туловища, конечностей, а также на слизистой оболочке рта, невозможность открыть головку полового члена.

Считает себя больным около трех месяцев, когда впервые заметил пятна на туловище, не сопровождающиеся субъективными ощущениями. Обратился к дерматологу коммерческой клиники. Проведен иммуноферментный анализ крови на наличие суммарных антител к антигенам *T. pallidum* (ИФА_{IgM+IgG}) и реакция микропреципитации (РМП). Результат тестов от 03.03.2021 г. — отрицательный, диагностирована токсидермия, назначено соответствующее лечение.

Улучшения от проводимой терапии не отмечал. Спустя три недели по собственной инициативе в одной из сетевых частных лабораторий повторил аналогичные серологические исследования. В обоих тестах получен отрицательный результат.

Спустя ещё 1 мес. перестала открываться головка полового члена. Связав постоянное ухудшение процесса на коже с прогрессированием имеющейся ВИЧ-инфекции (выявлена 3,5 года назад), пациент обратился к инфекционисту ОЦ 28.04.2021 г. В ОЦ наблюдается нерегулярно. К антиретровирусной терапии (АРТ) не привержен: дважды начинал и самовольно прекращал прием назначенных препаратов. Среди прочих исследований 28.04.2021 г. был проведен серологический скрининг на сифилис. Получен отрицательный результат ИФА_{IgM+IgG} и РМП. Вирусная нагрузка ВИЧ в плазме крови – 720 тыс. копий/мл, количество CD4⁺ Т-лимфоцитов – 34 клетки/мкл (4%). HBsAg и анти-HCV методом ИФА не обнаружены. С начала мая 2021 г. получает стандартную химиопрофилактику оппортунистических инфекций, а с 11.05.2021 г. возобновил прием АРТ. На фоне лечения появилась сыпь на ладонях, что и побудило пациента обратиться к дерматовенерологу ОЦ. На момент осмотра в течение 15 дней принимает АРТ.

ИППП в анамнезе отрицает. Практикует однополые половые контакты.

При осмотре кожный процесс распространенный. Представлен на туловище и конечностях (плечи, предплечья, бедра) множественными, на лице - немногочисленными беспорядочно расположенными розово-красного цвета пятнами неправильно округлых очертаний диаметром до 1 см, исчезающими при надавливании (рис. 1-2). На ладонной поверхности пальцев кистей, коже ладоней с переходом на внутреннюю поверхность предплечий - множественные папулы медно-красного цвета диаметром до 0,8 см. По периферии некоторых папул имеется венчик шелушения (рис.3). На подошвах – папулы немногочисленные, без шелушения (рис.4). Крайняя плоть отечна, застойно-красного цвета, фимоз. Кожа мошонки инфильтрирована, выраженная гиперемия. Губы сухие, растрескивающиеся. На слизистой оболочке губ эрозивные папулы, покрытые белесоватым налетом (рис. 5-6).

Дерматовенерологом ОЦ использован стандартный алгоритм ведения пациента с подозрением на сифилис [8]. Лабораторные исследования от 28.05.2021 г.: РМП 4+ 1:64; реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) 2+; ИФА_{IgM+IgG} – положительный результат; в отделяемом с эрозивных папул на губах обнаружена ДНК *T. pallidum* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

На основании анамнеза, клинико-лабораторных данных пациенту установлен вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек (A51.3). Сопутствующий диагноз: ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4B) в фазе прогрессирования в отсутствие АРТ. Пациент направлен на лечение в территориальное кожно-венерологическое учреждение. В ходе проведения курса специфического лечения по сифилису процесс на коже полностью регрессировал.

ОБСУЖДЕНИЕ

В отсутствие серологических доказательств, диагностика сифилитической инфекции является сложной задачей [18]. Общеизвестно, что серологические тесты являются надежным инструментом диагностики вторичного периода сифилиса.

Существующие нетрепонемные (НТТ) и трепонемные (ТТ) тесты, как правило, надежны для диагностики сифилиса и у ЛЖВ, а их результаты следует интерпретировать точно также, как и у людей, не инфицированных ВИЧ [8, 14, 16, 17].

Однако, в литературе достаточно сообщений о более поздней позитивации и ложноотрицательных результатах, как НТТ, так и ТТ у больных ВИЧ-инфекцией [13]; их частота составляет 10-11% и 0,7% соответственно [16]. Такие результаты исследователи отчасти связывают с феноменом прозоны, когда избыток антител исследуемой неразведенной сыворотки крови блокирует локусы связывания диагностического набора [13]. Другим объяснением является снижение продукции антител к *T. pallidum* В-лимфоцитами у больных с тяжелым иммунодефицитом в продвинутой стадии ВИЧ-инфекции [16].

В представленном случае у пациента имелся тяжелый иммунодефицит (<200 клеток/мкл или <15%) по классификации ВОЗ степени иммунных нарушений для установленных случаев ВИЧ-инфекции. Несмотря на наличие активных проявлений вторичного сифилиса, результаты НТТ и ТТ были трижды негативными. Причем, исследования проводились в трех разных лабораториях, что исключает техническую погрешность. Не исключено, что своевременное проведение прямых методов диагностики способствовало бы более раннему выявлению сифилиса в конкретном случае.

В литературе есть сведения о том, что при вторичном сифилисе у ЛЖВ с содержанием CD4⁺ в крови менее 200 клеток/мкл НТТ и ТТ становились положительными через 3 недели

от начала приема АРТ [19]. Можно предположить, что у представленного пациента позитивация НТТ и ТТ также связана с приемом АРТ.

При наличии у ЛЖВ клинических симптомов, предполагающих сифилитическую инфекцию, и негативных серологических тестах целесообразно использовать прямые методы диагностики (темнопольная микроскопия, ПЦР биоматериала из очагов поражения, гистологическое исследование), исключить эффект прозоны, провести повторную серологию через 2-4 недели [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При тяжелом ВИЧ-ассоциированном иммунодефиците отрицательные результаты НТТ и ТТ не должны окончательно отвергать диагноз вторичного сифилиса при наличии его клинической симптоматики. Наличие настороженности практических врачей, тщательный сбор анамнеза, постановка чувствительных серологических тестов и использование прямых методов лабораторного исследования - неперемные условия своевременной диагностики сифилиса у больных ВИЧ-инфекцией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

Patient consent: the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form.

Литература/References

1. Ren M, Dashwood T, Walmsley S. The Intersection of HIV and Syphilis: Update on the Key Considerations in Testing and Management. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2021;18(4):280–288. doi: 10.1007/s11904-021-00564-z
2. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 2019;97(8):548–562P. doi: 10.2471/BLT.18.228486

3. Kalichman SC, Pellowski J, Turner C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. *Sex Transm Infect.* 2011;87(3):183–190. doi: 10.1136/sti.2010.047514
4. Fan L, Yu A, Zhang D, Wang Z, Ma P. Consequences of HIV/Syphilis Co-Infection on HIV Viral Load and Immune Response to Antiretroviral Therapy. *Infect Drug Resist.* 2021;14:2851–2862. doi:10.2147/IDR.S320648
5. Varshney K, Ikanovic A, Ghosh P, Shet P, Di Sipio M, Khatri C, et al. A Global Scoping Review of the Factors Associated with HIV and Syphilis Co-Infection: Findings from 40 Countries. *Venereol.* 2022;1(1):98–113. doi: 10.3390/venereology1010007
6. Красносельских Т.В., Манашева Е.Б., Гезей М.А. Коморбидность сифилиса и ВИЧ-инфекции: отрицательный эпидемиологический и клинический синергизм. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018;10(3):7–16 [Krasnosel'skih TV, Manasheva EB, Gezej MA. Syphilis and HIV comorbidity: negative clinical and epidemiologic synergy. VICH-infekcija i immunosupressii. 2018;10(3):7–16. (In Russ.)] doi: 10.22328/2077-9828-2018-10-3-7-16
7. Прожерин С.В. Мониторинг заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, среди людей, живущих с ВИЧ. Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(6):795–801 [Prozherin SV. Monitoring the incidence of sexually-transmitted infections among people living with HIV. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2020;19(6):795–801. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202019061795
8. Сифилис. Клинические рекомендации. 2020 [Sifilis. Klinicheskie rekomendacii (Syphilis. Clinical practice guidelines). 2020 (In Russ.)] https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020 (10 January)
9. Ivars Lleó M, Clavo Escribano P, Menéndez Prieto B. Atypical Cutaneous Manifestations in Syphilis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(4):275–283. doi: 10.1016/j.ad.2015.11.002
10. Дмитриев Г.А., Фриго Н.В., Негашева Е.С., Ротанов С.В., Китаева Н.В., Доля О.В. Лабораторная диагностика сифилиса: современные приоритеты. Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(2):154–161 [Dmitriev GA, Frigo NV, Negasheva ES, Rotanov SV, Kitaeva NV, Dolja OV. Laboratory diagnosis of syphilis: current priorities. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2020;19(2):154–161. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202019021154
11. Кошкин С.В., Евсеева А.Л., Рябова В.В., Коврова О.С. Особенности течения сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов – клинический случай. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(1):52–57 [Koshkin SV, Evseeva AL, Rjabova VV, Kovrova OS. Features of the course of syphilis in HIV infected patients. Vestnik dermatologii i venerologii. 2020;96(1):52–57. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv553-2020-96-1-52-57

12. Прожерин С.В. ВИЧ-инфекция и сифилис: от понимания проблем коинфекции к их решению. Вестник последиplomного медицинского образования. 2020;(3):24–29 [Prozherin SV. HIV infection and syphilis: from understanding the problems of coinfection to solving them. Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovanija. 2020;(3):24–29. (In Russ.)]
13. Барабанов А.Л., Барабанова Е.М. Особенности сифилитической инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц (обзор). Дерматовенерология. Косметология. 2020;6(3):193–205 [Barabanov AL, Barabanova EM. Peculiarities of syphilitic infection in HIV-infected individuals (review). Dermatovenerologija. Kosmetologija. 2020;6(3):193–205. (In Russ.)] doi: 10.34883/PI.2020.6.3.006
14. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(3):574–588. doi: 10.1111/jdv.16946
15. Shah D, Marfatia YS. Serological tests for syphilis. Indian J Sex Transm Dis AIDS. 2019;40(2):186–191. doi: 10.4103/ijstd.IJSTD_86_19
16. Красносельских Т.В., Манашева Е.Б., Гезей М.А. Проблемы диагностики и лечения сифилиса при коинфекции вирусом иммунодефицита человека. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018;10(2):43–53 [Krasnosel'skih TV, Manasheva EB, Gezej MA. Diagnosis and treatment of syphilis in patients coinfecting with human immunodeficiency. VICH-infekcija i immunosupressii. 2018;10(2):43–53. (In Russ.)] doi: 10.22328/2077-9828-2018-10-2-43-53
17. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4):1–187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1
18. Ramírez-Amador V, Anaya-Saavedra G, Calva-Mercado JJ. The challenging diagnosis of overlapping oral primary/secondary syphilis with nonreactive serology. J Cutan Pathol. 2020;47(11):1058–1062. doi: 10.1111/cup.13811
19. Черешнев В.А., Патрушева Н.Б., Бейкин Я.Б., Медведская Д.Р., Марченко Н.В. Сифилис: иммунитет и лабораторная диагностика. Екатеринбург: УрО РАН; 2006. 386 с. [Chereshnev VA, Patrusheva NB, Bejkin YaB, Medvedskaja DR, Marchenko NV. Sifilis: immunitet i laboratornaja diagnostika. (Syphilis: immunity and laboratory diagnostics.) Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 2006. 386 p. (In Russ.)] ISBN 5-7691-1759-1
20. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection> (30 December 2022)

РИСУНКИ



Рис. 1. Розеолезные элементы на коже туловища

Fig. 1. Roseolous elements on the skin of the trunk

Ahead of Print



Рис. 2. Розеолезные элементы на коже спины

Fig. 2. Roseolous elements on the skin of the back



Рис. 3. Папулезные элементы на коже верхних конечностей

Fig. 3. Papular elements on the skin of upper limbs

Of Print



Рис. 4. Папулезные элементы на коже подошв

Fig. 4. Papular elements on the skin of the soles



Рис. 5. Эрозивные папулы на слизистой оболочке верхней губы

Fig. 5. Erosive papules on the mucous membrane of the upper lip



Рис. 6. Эрозивные папулы на слизистой оболочке нижней губы

Fig. 6. Erosive papules on the mucous membrane of the lower lip

ОБ АВТОРАХ

* Прожерин Сергей Витальевич,

врач-дерматовенеролог; адрес:

Россия, 620102, Екатеринбург, ул.

Ясная, д. 46; **ORCID:**

[https://orcid.org/0000-0001-9956-](https://orcid.org/0000-0001-9956-4700)

4700; **eLibrary SPIN:** 5354-4893;

e-mail: progsherin@mail.ru

Подымова Анжелика Сергеевна,

д.м.н.; **ORCID:**

[https://orcid.org/0000-0001-7345-](https://orcid.org/0000-0001-7345-0801)

0801; **e-mail:** glvrach@livehiv.ru

AUTHORS INFO

Sergey V. Prozherin,

dermatovenerologist; address: 46

Yasnaya street, 620102

Yekaterinburg, Russia; **ORCID:**

[https://orcid.org/0000-0001-9956-](https://orcid.org/0000-0001-9956-4700)

4700; **eLibrary SPIN:** 5354-4893;

e-mail: progsherin@mail.ru

Anzhelika S. Podymova, MD, Dr.

Sci. (Med.); **ORCID:**

[https://orcid.org/0000-0001-7345-](https://orcid.org/0000-0001-7345-0801)

0801; **e-mail:** glvrach@livehiv.ru

Участие авторов:

Обоснование рукописи, поисково-аналитическая работа, анализ литературных данных и их интерпретация, написание статьи, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию - все соавторы статьи в равной степени.

Authors' participation:

Justification of the manuscript, literature analysis and interpretation, writing an article, approval of the submission of the manuscript for publication - all co-authors of the article equally.