

На правах рукописи

ТЕЛИЧКО

Сергей Игоревич

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
СИФИЛИСА ПРИ СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Научная специальность: 3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Смирнова Ирина Олеговна

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург

2023 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СИФИЛИС И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Сифилис: современные представления	12
1.1.1. Эпидемиология сифилиса	12
1.1.2. Клиническая картина сифилиса.....	14
1.2. Сифилис у пациентов с ВИЧ-инфекцией.....	16
1.2.1 Эпидемиология сочетанной инфекции сифилиса и ВИЧ.....	17
1.2.2. Особенности патогенеза сифилиса у пациентов с ВИЧ	20
1.2.3. Особенности течения сочетанной инфекции сифилиса и ВИЧ	21
1.2.4. Особенности диагностики сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией	24
1.2.5 Лечение пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1. Общая характеристика больных.....	28
2.2. Методы исследования	32
ГЛАВА 3. ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ ДИАГНОСТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С СИФИЛИСОМ И ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СИФИЛИСОМ ПРИ СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА 2008–2010 ГГ. И ЗА 2018–2020 ГГ.....	39
3.1. Частота диагностики ВИЧ-инфекции у пациентов с сифилисом	39
3.2. Структура заболеваемости сифилисом у пациентов с ВИЧ-инфекцией	40
3.3. Обстоятельства выявления сифилиса.....	41
ГЛАВА 4. ДИНАМИКА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С СИФИЛИСОМ, ПРИ СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ	43

4.1. Динамика медико-социальных и эпидемиологических показателей у больных с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией	43
4.2. Оценка влияния основных факторов риска развития сочетанной инфекции	47
4.3. Характеристика рискованного поведения и социального статуса больных сифилисом при сочетанной ВИЧ-инфекцией	50
ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКИЙ СТАТУС И ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИФИЛИСА У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ	58
5.1. Клинический статус больных с первичным сифилисом	58
5.2. Клинико-лабораторные характеристики вторичного периода сифилиса	60
5.3. Лабораторные характеристики скрытого сифилиса (раннего и позднего) у больных с ВИЧ-инфекцией	64
5.4. Характеристика клинического статуса и лабораторных проявлений у больных с нейросифилисом и ВИЧ-инфекцией	70
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СИФИЛИСА РАЗЛИЧНЫМИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ АРВТ	82
6.1. Методы лечения сифилиса	82
6.2. Динамика лабораторных показателей у больных, проходивших клинико-серологический контроль	83
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	87
ВЫВОДЫ	93
РЕКОМЕНДАЦИИ	95
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	96
СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	98
ПРИЛОЖЕНИЕ А	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сифилис остается одной из наиболее значимых в мире инфекций, которые передаются половым путем (ИППП). Ежегодно в России заболевание регистрируется более чем у 20 тыс. человек [3]. За период с 2008 по 2020 годы заболеваемость сифилисом снизилась с 59,6 до 9,7 случаев на 100 тыс. населения, в то же время в последние 2 года заболеваемость растет и в 2022 году составила уже 17,5 случаев на 100 тыс. населения. При этом происходит перераспределение форм сифилиса с преобладанием скрытых форм заболевания и увеличением частоты поражения нервной системы [3]. Закономерности такого перераспределения остаются предметом исследований [4, 9, 14].

Отдельное внимание, необходимо уделить увеличению числа пациентов с сочетанием сифилиса и ВИЧ-инфекции [5, 7, 10, 18, 22]. Частота ВИЧ-инфекции у больных сифилисом по данным различных авторов варьируется. В среднем она составляет 3,4 %, а среди пациентов, госпитализированных для лечения сифилиса, достигает 5 % [10, 22]. В отдельных группах пациентов, например, среди мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), больных сифилисом, частота ВИЧ-инфекции существенно выше и имеет тенденцию к росту. Так 20 лет назад число МСМ среди пациентов с сочетанной инфекцией не превышало 20–25 % [10], а в настоящее время составляет до 90 % больных.

Факторы риска ИППП, в том числе сифилиса и ВИЧ-инфекции, хорошо известны — это беспорядочные половые связи, отсутствие постоянного партнера, гомосексуальные связи, наличие сопутствующих ИППП, низкий уровень информированности об этих заболеваниях. При этом влияние каждого из факторов риска в значительной степени меняется в зависимости от региона, изучаемой популяции, характеристик полового поведения, периода исследования [29]. Факторы, способствующие развитию сочетанной инфекции сифилиса и ВИЧ, динамично меняются [5, 22, 27]. Так, в 2000-х годах, основным путем передачи

ВИЧ-инфекции был гемоконтактный. А за последние 15 лет в Санкт-Петербурге в 10 раз возросла частота случаев передачи ВИЧ-инфекции при половых контактах: в 2005 году она составляла 7,5 %, а в 2020 увеличилась до 76,7 % инфицированных [1]. Похожая тенденция прослеживается по РФ [2]. Таким образом, в последние годы ВИЧ все чаще рассматривается как инфекция, передающаяся половым путем. Изучение факторов риска сочетанной инфекции сифилиса и ВИЧ-инфекции на современном этапе позволит оптимизировать профилактику и лечение пациентов.

Важным аспектом, который остается предметом обсуждения является клинический статус пациентов с сочетанной инфекцией. Некоторые источники сообщают о нетипичном течении сифилиса у ВИЧ-инфицированных [54, 74], однако в последнее время все больше и больше исследователей сообщают об отсутствии значимых отличий клинических и лабораторных проявлений сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией [98]. Это в значительной степени связано с широким применением для лечения и контроля ВИЧ-инфекции антиретровирусной терапии (АРВТ) [99, 56]. В связи с этим методы диагностики и терапии сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без нее не имеют принципиальных различий. Считают, что терапия сифилиса у ВИЧ-инфицированных выполняется по тем же схемам, что и у больных без ВИЧ-инфекции [81]. Однако некоторые исследователи полагают, что ВИЧ-инфицированные больные нуждаются в «большем объеме и времени» для достижения критериев адекватного серологического ответа [134]. Наиболее эффективными препаратами для терапии сифилиса во всем мире остаются антибиотики пенициллинового ряда, а в последние 5 лет [95] стали широко применяться антибиотики резерва, такие как цефтриаксон и доксициклин. Эффективность этих препаратов у данной категории больных активно изучается [18, 72, 81, 69].

Таким образом, вопросы, связанные с клиническими проявлениями сифилиса, динамическим изменением структуры заболеваемости сифилисом у больных с ВИЧ-инфекцией, значением медико-социальных факторов в наличии сочетанной остаются не до конца изученными. В связи с неуклонным ростом распространенности ВИЧ-инфекции, и сохранением относительно высоких

показателей заболеваемости сифилисом в Российской Федерации, необходимо более глубокое исследование темы сочетанной инфекции.

Степень разработанности темы исследования

Характеристики клинических проявлений сифилиса у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ, а также эффективность соответствующей терапии активно изучаются [5, 7, 10]. Мнения о характере течения сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией противоречивы. Одни авторы считают, что у лиц с ВИЧ-инфекцией сифилис протекает менее благоприятно с сокращением инкубационного периода, ускоренным и агрессивным течением, более частым развитием нейросифилиса, нетипичными результатами лабораторных показателей [7, 10, 22]. Другие сообщают об отсутствии воздействия ВИЧ-инфекции на клиническую и лабораторную картину сифилиса, особенно у пациентов, находящихся на АРВТ [77, 81].

Особенности соотношения форм сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов [22], а также данные о частоте диагностики ВИЧ-инфекции у пациентов с сифилисом [17] изучены лишь немногочисленными авторами. Эпидемиологические и медико-социальные характеристики данной группы больных отличаются в разных странах и динамично изменяются [72, 80, 112]. Особенности сексуального поведения таких пациентов подробно освещены в малом числе исследований [128, 117].

Изучение влияния ВИЧ-инфекции на клинические и лабораторные проявления сифилиса, а также эпидемиологических и медико-социальных особенностей исследуемой группы пациентов позволит рационализировать подходы к диагностике, лечению и профилактике сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования

Выполнить научный анализ эпидемиологических и клинико-лабораторных характеристик сифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией на современном этапе.

Задачи исследования:

1. Проанализировать изменение частоты диагностики ВИЧ-инфекции среди пациентов, госпитализированных для лечения сифилиса, а также изменение структуры заболеваемости сифилисом у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией за 10 лет.
2. Выделить закономерности изменения эпидемиологических показателей у пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией за 10 лет и основные факторы риска, способствующие заражению сочетанной инфекцией на современном этапе.
3. Изучить клинический статус у пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией.
4. Исследовать основные характеристики лабораторных показателей у пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией.
5. Провести сравнительную оценку эффективности терапии ранних форм сифилиса различными антибактериальными препаратами у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию.

Научная новизна исследования

Продемонстрировано, что в последнее десятилетие частота ВИЧ-инфекции среди больных, госпитализированных для лечения сифилиса, выросла с 4 % до 13,9 %, одновременно увеличилось число пациентов, получающих АРВТ (с 18,6 % до 79,7 %). Установлено значительное изменение структуры заболеваемости сифилисом у пациентов с ВИЧ-инфекцией на протяжении 10 лет, в частности увеличение доли раннего нейросифилиса (с 13,7 % до 36 %) и снижение доли вторичного сифилиса кожи и слизистых (с 58,3 % до 23,9 %).

Выявлено значительное перераспределение полового состава пациентов с сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ-инфекцией с ростом доли мужчин (с 59,7 %, до 92,6 %), преимущественно за счет MSM с рискованным сексуальным поведением.

Установлено, что особенностями клинического статуса пациентов с нейросифилисом и ВИЧ-инфекцией являются более частое специфическое поражение органов зрения и ЛОР-органов.

Выявлено, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с ранним скрытым сифилисом достоверно реже регистрируется положительный результат реакции ИФА (IgM), а при позднем нейросифилисе - более высокие показатели цитоза и белка в ликворе.

Показано, что эффективность терапии больных с ранними формами сифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ, пенициллином составляет 95 %, цефтриаксоном — 77,3 % и ампициллином — 89,5 % соответственно.

Теоретическая и практическая значимость работы

Течение сифилиса у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией отягощается, в первую очередь, более частым поражением органов зрения и ЛОР-органов, а также высокими показателями цитоза и белка при нейросифилисе. Рост доли ВИЧ-инфицированных среди пациентов с сифилисом обусловлен увеличением доли мужчин, в том числе MSM, практикующих рискованное сексуальное поведение.

Высокая частота поражения органов зрения и ЛОР-органов у пациентов с сочетанием сифилиса и ВИЧ-инфекции обуславливает необходимость прицельного обследования пациентов у врачей-специалистов (офтальмологов и неврологов, ЛОР-врачей) для исключения специфического поражения центральной нервной системы.

Увеличение числа мужчин, преимущественно за счет когорты MSM с промискуитетным поведением, с сочетанием ВИЧ-инфекции и сифилиса обосновывает необходимость создания новых концепций для оптимизации лечения и профилактики у исследуемой когорты.

Высокая эффективность лечения антибактериальными препаратами резерва (цефтриаксон, ампициллин) позволяет успешно использовать их в лечении различных форм сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Личное участие автора в получении результатов

Автором был выполнен обзор литературы с использованием данных зарубежных и отечественных исследователей. Автором были сформулированы задачи и цели исследования, выделены основные положения, выносимые на защиту и выводы. Автор самостоятельно производил планирование исследования, обработка данных архива, анализ клинико-лабораторных проявлений сифилиса, данных клинико-серологического контроля, анкетирование пациентов, с последующим обобщением медико-социальных и поведенческих характеристик больных, статистическая обработка результатов исследования.

Методология и методы исследования

Работа выполнена последовательно в дизайне ретроспективного поперечного сравнительного исследования путем бесповторной выборки и обработки карт стационарного больного пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией и обсервационного исследования («случай-контроль»). Результаты исследований обработаны корректно, с использованием соответствующих статистических методик анализа. Выполнение работы производилось в полном соответствии со стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ 52379-2005.

Основные положения, выносимые на защиту

1. За последнее десятилетие значительно возросла доля пациентов с ВИЧ-инфекцией среди больных сифилисом, при этом в структуре заболеваемости сифилисом у пациентов с ВИЧ-инфекцией, на сегодняшний день, доминирует ранний нейросифилис, в то время как частота вторичного сифилиса кожи и слизистых оболочек снижается. Изменения полового состава пациентов с сочетанием сифилиса и ВИЧ-инфекции характеризуются ростом доли мужчин, в том числе MSM с рискованным сексуальным поведением.

2. Отличительными клиническими признаками нейросифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией являются специфическое поражение органов зрения и ЛОР-органов, лабораторными особенностями позднего нейросифилиса — более

высокие показатели цитоза и белка в ликворе, а раннего скрытого сифилиса — более частые отрицательные результаты реакции ИФА (IgM).

3. Эффективность лечения пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ, пенициллином составляет 95 %, цефтриаксоном — 77,3 % и ампициллином — 89,5 % соответственно.

Степень достоверности и апробация результатов

Дизайн данного исследования в полной мере соответствует поставленным задачам, является достаточным по репрезентативности и объему выборок обследованных больных, применению современных способов диагностики, а также использованию соответствующих методов статистической обработки данных. Полученные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и закономерно формулируются в результате системного анализа данных.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на международных и всероссийских профильных конгрессах: Весенний симпозиум EADV 2022 (EADV symposium Innovation blossoms in dermatology-venerology, Ljubljana, 2022), мировой дерматологический конгресс (24th World congress of dermatology, Milan, 2019), XII Российская научно-практическая конференция «Санкт-Петербургские дерматологические чтения 2018», Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии 2021 (XXIV Кашкинские чтения), XVI Российская научно-практическая конференция «Санкт-Петербургские дерматологические чтения 2022», на Всероссийском научном форуме с международным участием «Студенческая наука – 2022» СПбГПМУ.

Результаты диссертационной работы интегрированы в научную работу кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», и в лечебно-профилактическую деятельность СПб ГБУЗ «Гор КВД».

По результатам диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, из них три статьи размещены в рецензируемых изданиях из списка журналов, рекомендованных высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

Объем и структура работы

Диссертационное исследование включает в себя, шесть глав, выводы, рекомендации, список литературы. В свою очередь список литературы состоит из 134 источников (из них 110 иностранных), и одного приложения. Объем диссертационного исследования составил 115 страниц текста. Для визуализации полученных результатов в исследовании задействовано 3 рисунка и 47 таблиц.

ГЛАВА 1. СИФИЛИС И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Сифилис: современные представления

1.1.1. Эпидемиология сифилиса

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) каждый год в мире фиксируется более 375 млн новых случаев ИППП, из них 6,3 миллионов случаев приходится на сифилис [58]. Заболевание диагностируется в основном среди молодых людей в возрасте от 15 до 50 лет. Большинство авторов также отмечает активное распространение сифилиса в экономически развитых странах среди мужчин, в первую очередь в когорте мужчин имеющих секс с мужчинами (МСМ) [47].

В 2016 году ВОЗ анонсировала стратегию по борьбе с ИППП, в рамках которой планировала снижение заболеваемости сифилисом на 90%, а также полную элиминацию врожденного сифилиса. Но несмотря на приложенные усилия данную программу реализовать не удалось даже в экономически развитых странах [57]. Так в США (рис. 1.2.1) заболеваемость сифилисом значительно повысилась за последние 10 лет: в 2009 году она составила 15,2, а в 2019 году — 39,7 на сто тыс. населения [45]. В странах Европейского союза с 2008 года по 2018 год заболеваемость сифилисом возросла с 4,7 до 7,0 на сто тыс. населения. При этом доля мужчин увеличилась почти в два раза [120].

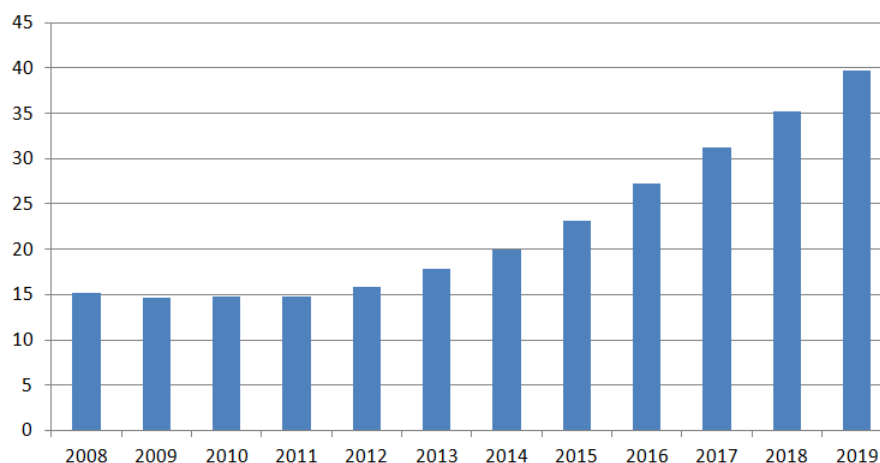


Рисунок 1.2.1– Заболеваемость сифилисом в США с 2008 по 2019 год.

В России после подъема заболеваемости в 90-х годах, начиная с 1998 года, отмечается стойкая тенденция к снижению. Так с 2008 по 2020 годы распространенность сифилиса снизилась с 59,6 до 10,4 человек на сто тыс. населения, однако в последние 2 года заболеваемость растет и в 2022 году составляла уже 17,5 случаев на 100 тыс. (рис. 1.2.2) [3]. Как и по всей стране в Санкт-Петербурге заболеваемость сифилисом значительно снижалась с 51,2 в 2008 года до 13,5 на 100 тыс. в 2020 году, а в последние 2 года возросла на 80,5 % до 24,5 случаев на 100 тыс. (2022 г.) [13].

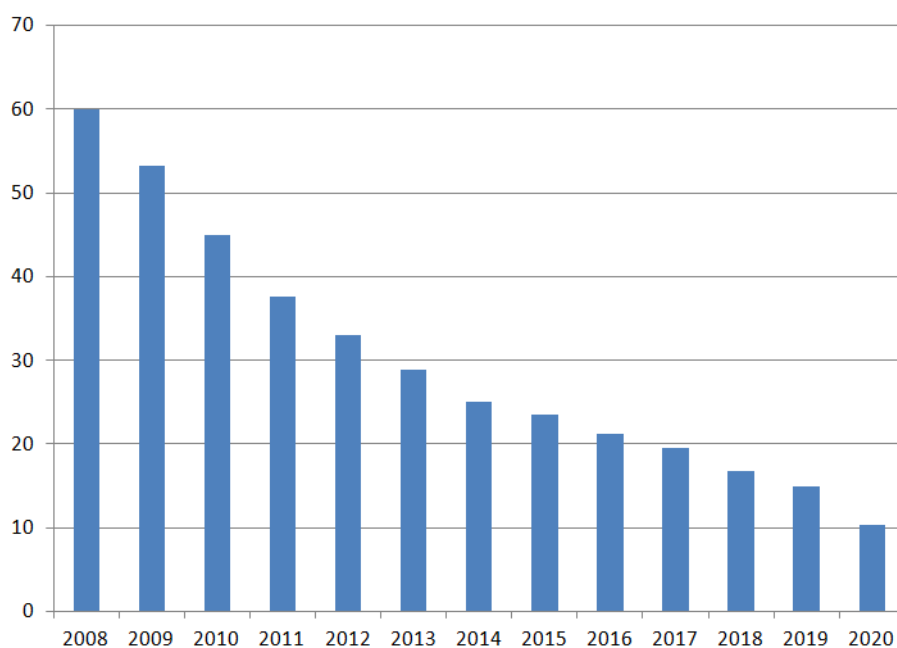


Рисунок 1.2.2– Заболеваемость сифилисом в РФ с 2008 по 2020 гг. [12]

На фоне снижения заболеваемости сифилисом происходит выраженное перераспределение форм инфекции (рис. 1.2.3), так в 2008 году заболеваемость первичным сифилисом составляла 7,6 случая на 100 тыс. населения (12,8 %, среди всех форм сифилиса), а в 2020 — уже 0,4 случая на 100 тыс. населения (3,8 %). Заболеваемость вторичным сифилисом в 2008 году составляла 18,3 случаев (30,6 %) а в 2020 году уже 1,3 случая (12,5 %) на 100 тыс. населения. Ранние скрытые формы в 2008 году составили 29,8 случаев на 100 тыс. населения (49,8 %) а в 2020 году— 3,5 случаев на 100 тыс. населения (33,7 %). Ранний нейросифилис в 2008 году составлял 0,3 % от общей структуры (0,2 случая на 100 тыс. населения), а в 2020

году уже 0,08 случаев на 100 тыс. населения (0,8 %). Поздний скрытый сифилис в 2008 году составил 3,5 случая на 100 тыс. населения (5,9 %), а в 2020 году уже 3,0 случая на 100 тыс. (28,8 %). Поздний нейросифилис составил 0,4 случая на 100 тыс. населения в 2008 (0,6 %), а в 2020 году — 0,37 случаев на 100 тыс. населения (3,6 %) [13].

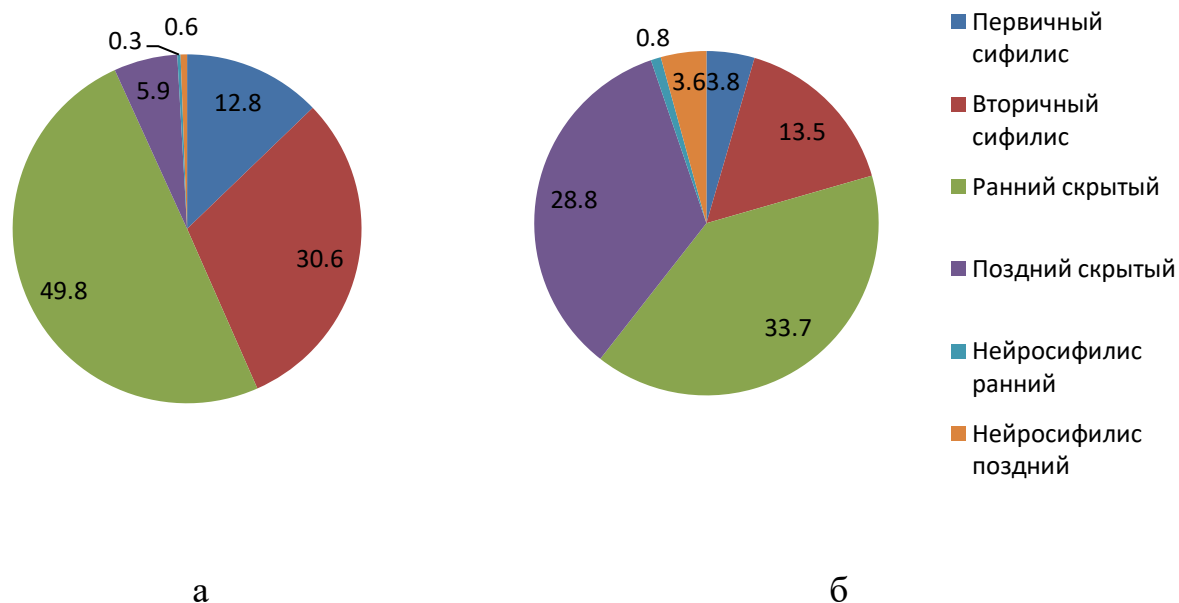


Рисунок 1.2.3–Заболеваемость сифилисом в РФ 2008 (а) и в 2020 (б) годах(по формам) [13].

В России также разрабатываются программы по профилактике ИППП (Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2012 гг.)» [12], задачи которой реализуются только частично, как и во всем мире.

1.1.2. Клиническая картина сифилиса

В среднем длительность инкубационного периода сифилиса варьируется от 2 недель до 2 месяцев, стоит отметить, что в последние годы есть тенденция к увеличению данного периода [24, 25].

Первичный период сифилиса можно охарактеризовать появлением первичного аффекта на месте проникновения бледной трепонемы. Шанкры формируются в месте проникновения возбудителя в течении 3–90 дней (в среднем 3 недели) после контакта и заживают без рубцов через 3–6 недель, если инфекция не лечится [64, 65]. Наиболее часто можно встретить эрозивный или язвенный дефект различного диаметра. Первичный аффект чаще всего имеет ровную округлую форму, гладкий край, дно блестит и чаще всего имеет розовый оттенок, а также незначительное серозное отделяемое [52]. Чаще всего первичный аффект безболезненный и имеет характерное плотное основание. Выделение генитальных, экстрагенитальных и биполярных первичных аффектов, зависит от локализации. Экстрагенитальные шанкры могут располагаться на слизистых оболочках, на ороговевшие поверхностях рта, аногенитальной области, других участках кожи и чаще всего имеют нетипичный внешний вид [129, 92, 64]. Первичный аффекту подавляющей части пациентов сочетается с регионарным лимфаденитом. При этом часто встречается осложнение в виде вторичного инфицирования и как результат появление осложнений первичного сифилиса: фимоз, импетигизация, баланопостит, вульвит, гангрена. Первичный период продолжается около полутора месяцев. Окончание первичного периода характеризуется полиаденитом и интоксикационным синдромом [18].

Начало вторичного периода сифилиса приходится на второй–третий месяц после встречи с возбудителем, развитие инфекции обусловлено гематогенной диссеминацией возбудителя совместно с проявлением особого иммунного ответа [42, 70]. В данном периоде высыпания могут появляться на всех участках слизистых. Наиболее часто встречаются розеолезные папулезные элементы, реже папулёзные и пустулезные. К вторичным проявлениям сифилиса относят сифилитическое выпадение волос, лейкодерму, широкие кондиломы [118, 66, 103, 117] Во время вторичного периода часто можно увидеть разрешающиеся первичные аффекты, а также поражение внутренних органов и центральной нервной системы. Отсутствие терапии во вторичном периоде может привести к рецидивирующему, волнообразному течению [18].

Развитие позднего сифилиса (третичного) возможно сразу после вторичного, но чаще всего они разделены во времени скрытым периодом. Симптоматика третичного периода может проявиться через многие годы после инфицирования. Типичным проявлением становится бугорковый и гуммозный сифилиды на любом участке кожи и видимой слизистой оболочки. Такие сифилиды разрешаются с формированием значительного дефекта ткани [34]. Во время третичного периода можно встретить поражение практически всех органов и систем [25, 65]. Поражение внутренних органов и, в частности, сердечно-сосудистой системы и редки в современную эпоху антибиотиков, в то время как поражение нервной системы все еще распространено [65, 62].

При сифилитическом поражении тканей нервной системы выделяется асимптомный нейросифилис и нейросифилис с симптомами. При отсутствии симптомов диагноз обосновывается на патогномоничных изменениях в ликворе [25].

Симптоматика нейросифилиса крайне разнообразна и может проявляться различными психическими и неврологическими изменениями. Наиболее распространенной формой нейросифилиса считается менингovasкулярный сифилис, специфический менингит, иридоциклин, хориоидит, сифилитический менингомиелит [62, 132]. Среди форм позднего нейросифилиса отличают спинную сухотку, прогрессирующий паралич, табопаралич [15, 94].

1.2. Сифилис у пациентов с ВИЧ-инфекций

1.2.1. Эпидемиология сочетанной инфекции сифилиса и ВИЧ

По данным ВОЗ, в мире на 2020 год зафиксировано более 37,7 млн людей, живущих с ВИЧ, при этом более 1,5 млн из них было с вновь выявленной инфекцией [122]. В России на 2020 год зафиксировано более 1,1 млн живущих с ВИЧ, а за 2020 выявлено 88 154 новых случаев [17]. В Санкт-Петербурге за 2020 год выявлено 2183 новых случая ВИЧ-инфекции [1].

На фоне роста заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией происходит рост доли пациентов, получающих эффективную антиретровирусную терапию (АРВТ), изменение значимости различных путей передачи инфекции, а также увеличение числа случаев микстинфекций, в том числе сочетанной инфекции сифилиса и ВИЧ [72, 80].

Согласно концепции ООН необходимо выявить 90 % инфицированных ВИЧ, из них у 90 % инициировать АРВТ и в 90 % случаев подавить вирусную нагрузку [28]. Доля пациентов, получающих АРВТ, среди больных ВИЧ-инфекцией растет, хотя и не достигает намеченного уровня. Так в 2021 году она составила 53,2 %, это значительно больше, чем в 2017 году (35,5 %).

С начала 2000-х ВИЧ-инфекция уверенно переходит из разряда инфекций с преобладающим гемоконтактным способом передачи в разряд ИППП [1]. В Санкт-Петербурге с 2005 года также значительно изменилось распределение ВИЧ-инфицированных в зависимости от пути заражения. Так доля полового пути передачи ВИЧ возросла в 10 раз с 7,5 % до 79 %, соответственно сократилась и частота парентерального пути с 88,5 % до 19,1 % [1].

Одной из значимых тенденций является увеличение числа случаев сочетанной инфекции сифилиса и ВИЧ. Это определяется схожестью путей передачи заболеваний и групп риска среди пациентов. Связанное с распространением ВИЧ-инфекции изменение сексуального поведения способствовало снижению распространенности сифилиса во многих регионах в конце 1990-х гг. [31]. Однако ассоциированное с широким внедрением АРВТ и улучшением выживаемости при ВИЧ-инфекции рискованное сексуальное поведение привело к новому росту заболеваемости сифилисом в последние два десятилетия, особенно в развитых странах США, странах Европы, в Канаде и в Австралии [29, 34, 43, 120, 124, 123]. К наиболее подверженным риску относятся следующие когорты пациентов: работники коммерческой секс-индустрии, MSM, пациенты, пациенты с ИППП в анамнезе и лица с многочисленными половыми партнерами.

Стремление людей из когорты MSM к половым контактам без презервативов и распространенность ПрЕП привели к распространению такого явления как

«серосортинг» (выбор партнера на основании ВИЧ-статуса) [112]. Рост влияния социальных сетей при выборе партнера, по мнению некоторых авторов, привел к распространению группового секса, а также росту числа контактов под воздействием психотропных препаратов [128].

Согласно докладу по сифилису Европейского центра профилактики и контроля заболеваний за 2014–2017 гг. в странах Евросоюза данные по ВИЧ-статусу приведены лишь для 36 % лиц с вновь выявленным сифилисом. Из них 42 % были ВИЧ-позитивными, подавляющее большинство из которых (95 %) — МСМ [120]. Среди МСМ доля ВИЧ-позитивных немного сократилась с 2015 по 2017 гг. с 45 % до 39 % [120]. Доля ВИЧ-инфицированных в когорте гетеросексуальных пациентов составляла 11 % среди мужчин и 2,3 % среди женщин. Также значительно вырос средний возраст больных и изменилось соотношение форм сифилитической инфекции, в частности увеличилась доля скрытого раннего и первичного сифилиса [120].

Сочетанная инфекция все чаще стала фиксироваться и в странах Северной Америки. Так в США среди всех больных сифилисом с известным ВИЧ-статусом 41,6 % были МСМ, 7,9 % были гетеросексуальные, женщины составили менее 4 % [115]. По данным китайских ученых, 6,3 % МСМ имеют положительный ВИЧ-статус, при этом 4 % имели в анамнезе сифилис [45].

Согласно результатам исследования в Южной Корее из 9393 пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших АРВТ с 2008 по 2016 год, 48,3 % имели сифилис в анамнезе. Среди пациентов с сочетанной инфекцией также преобладали мужчины (93,4 %) (преимущественно МСМ). Авторы рассматривают успешную АРВТ, как фактор риска распространения сифилиса, приводящий к отказу от использования презерватива [77].

Исследуя особенности сексуального поведения студентов и их влияние на распространенность ИППП, китайские ученые с 2015 по 2019 год провели анонимный опрос более чем у 54 тысяч человек, наряду с проведением серологического обследования на ВИЧ и сифилис. Всего 0,03 % из всех участников имели положительный тест на ВИЧ и 0,08 % положительные реакции на сифилис.

При этом значительная часть молодых людей с сифилисом оказалась ВИЧ-позитивной. Наиболее значимыми факторами риска развития данных ИППП стали гомосексуальные контакты и групповые связи [54].

Группа авторов из Тайваня сообщает о наличии сифилиса у 37,1 % (из 13 239 ВИЧ-инфицированных). Также подавляющее большинство всех пациентов составляли мужчины (93,5 %). Важно подчеркнуть, что у 10,7 % пациентов с сочетанной инфекцией была диагностирована реинфекция сифилиса [76].

Заслуживают внимания данные, полученные в ходе крупного мультицентрового исследования в США. В исследовании приняли участие 2499 человек (преимущественно МСМ и трансгендерные женщины), в течение года пациенты половина пациентов постоянно принимала препараты доконтактной профилактики ВИЧ, другая половина — плацебо. Пациенты регулярно (каждые 4 месяца) проходили обследование на сифилис и ВИЧ-инфекцию. В ходе наблюдения 14,4 % (360 человек) пациентов получили положительный РПР-тест, а также было зафиксировано 129 новых случаев ВИЧ-инфекции. По результатам анализа ВИЧ-инфекция в 2,6 раз чаще обнаруживалась у пациентов с сифилисом [119].

По данным одного из исследований в Латинской Америке, доля ВИЧ-инфицированных, среди пациентов с сифилисом достигала 33,7 % [36].

По данным авторов из Перу, доля ВИЧ-инфицированных среди МСМ с сифилисом в анамнезе достигала 44,2 %, а среди трансгендерных женщин 66,7 %. При этом 54,8 % пациентов группы МСМ и 52,4 % трансгендерных женщин не получали АРВТ. В обеих когортах преобладали лица молодого возраста, а наиболее значимым фактором риска был опыт регулярного анального секса [74].

В ходе мультицентрового исследования в Турции сифилис был диагностирован у 8 % из 3641 ВИЧ-инфицированного пациента, 92 % из которых составили мужчины, 42 % из них — МСМ. Большинство пациентов составляли люди молодого и репродуктивного возраста, старше 25 лет, имеющих постоянную работу (74 %) и высшее образование (55 %). АРВТ получали около 17 %, при этом распространенность нейросифилиса достигала 9 % [111].

Ряд исследований в РФ также освещает распространённость ВИЧ-инфекции среди пациентов с сифилисом. Так по данным А.А. Хрянина и соавт., удельный вес пациентов с ВИЧ-инфекцией среди больных сифилисом, получающих стационарное лечение, составил 3,4 %, из них 2,7 % относили себя к МСМ. У каждого пятого пациента с сифилисом, ВИЧ-инфекция была выявлена впервые во время госпитализации по сифилису. При анализе структуры заболеваемости установлено преобладание ранних форм сифилиса. Для более чем половины пациентов было характерно рискованное сексуальное поведение [22].

По данным авторов из Санкт-Петербурга [10], доля ВИЧ-инфицированных среди больных сифилисом, получающих стационарное лечение в 2006–2012 гг., достигала 5,22 %, при этом о гомосексуальных связях сообщали не более 2 % обследуемых. По данным других авторов, из 103 больных с ко-инфекцией в Санкт-Петербурге (ВИЧ-позитивные участники исследования по нейросифилису) 94,2 % были мужчинами, из которых 71,1 % имели гомосексуальные контакты [7].

1.2.2. Особенности патогенеза сифилиса у пациентов с ВИЧ

Одной из самых сложных проблем сочетанной инфекции ВИЧ и сифилиса является двунаправленный синергизм, который облегчает приобретение, передачу и изменяет течение обеих инфекций [51].

Исследования показали, что наличие проявлений первичного сифилиса может увеличить риск заражения ВИЧ в 2,5 раза [119]. Первичные сифилитические аффекты вызывают нарушение иммунного ответа в эпителии, тем самым увеличивая восприимчивую площадь поверхности для заражения ВИЧ [43]. В то же время к первичному аффекту привлекаются дополнительные клетки, восприимчивые к ВИЧ (активированные макрофаги, CD4 и CD8 Т-клетки), что также способствует инфицированию ВИЧ [110]. При исследовании сифилитических поражений кожи и слизистых была установлена повышенная экспрессия CCR5 на дендритных клетках и на CD4 Т-клетках [110], которые являются известными ко-рецепторами ВИЧ-1.

Известно, что CD4⁺ лимфоциты подвержены цитопатическому действию ВИЧ-инфекции, а при воздействии *Tr. Pallidum* может происходить увеличение репликации ВИЧ-1 и как следствие может возникнуть дополнительное снижение уровня CD4⁺ лимфоцитов у пациентов с сочетанной инфекцией [25].

Поданным Buchacz K. et al., у ВИЧ-инфицированных пациентов вновь приобретенный сифилис увеличивает вирусную нагрузку ВИЧ, что повышает контагиозность больного и риск передачи ВИЧ [32]. При этом применение АРВТ помогает смягчить этот ответ.

В своем исследовании Marra et al. выявили сниженную опсоническую активность в сыворотке ВИЧ-положительных пациентов по сравнению с ВИЧ-отрицательными лицами [87]. Это может привести к значительному снижению активности фагоцитоза, который является одним из основных факторов борьбы с сифилитической инфекцией.

Выявлено, что специфические липопротеины *Tr. Pallidum* усиливают размножение вируса иммунодефицита человека, путем индуцирования процесса экспрессии генов вируса в моноцитарных клетках через NF-κB-связанные пути [87].

Показано, что промежуточные моноцитарные клетки воздействуют на дифференциацию популяций регуляторного подтипа Т-лимфоцитов при сочетанной инфекции сифилиса и ВИЧ [60].

1.2.3. Особенности течения сочетанной инфекции сифилиса и ВИЧ

Литературные данные об особенностях клинической картины сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией немногочисленны и отчасти противоречивы. Большинство авторов приходит к заключению, что тяжелое течение сифилитической инфекции если и наблюдается, то характерно для пациентов с выраженным иммунодефицитом [47, 79, 77].

У большинства ВИЧ-инфицированных, особенно у иммунокомпетентных, характер течения сифилиса, не отличается от такового у лиц без ВИЧ-инфекции. В то же время, после открытия ВИЧ-инфекции все больше и больше говорят о том,

что ВИЧ-инфекция может оказать значительное влияние на клинический статус, серологические реакции, развитие сифилиса и реакцию на терапию [56]. Одним из основных путей становится видоизмененный иммунный ответ на сифилитическую инфекцию у ВИЧ-инфицированных пациентов и как следствие изменение клинических проявлений, серологических реакций и ответа на терапию, которые на фоне ВИЧ-инфекции можно встретить намного чаще [32, 100]. Есть ограниченные данные о том, что проявления сифилиса искажаются проявлениями ВИЧ-инфекции [49, 79]. Течение инкубационного и первичного периода сифилиса у больных с ВИЧ-инфекцией чаще всего аналогично таковому у пациентов, не имеющих ВИЧ-инфекцию в анамнезе, особенно при ранних формах и на фоне эффективного действия АРВТ. Однако имеется информация о сокращении инкубационного периода, ускоренном и агрессивном течении первичного периода сифилиса [54,109].

В момент выявления вторичного сифилиса первичные аффекты сохранились у четверти пациентов с ВИЧ-инфекцией и у 14 % пациентов без ВИЧ-инфекции [108]. По данным И.А. Орловой и соавт. к особенностям первичного сифилиса у лиц с ВИЧ-инфекцией относится более частое проявление аффекта в виде язвенного типа шанкра, более частое проявление парафимоза и фимоза, а для вторичного сифилиса характерна выраженность полиморфизма высыпных элементов и их распространенность [13].

Описаны случаи течения вторичного периода с сифилидами в виде изъязвляющихся папул, которые сочетались с поражением роговицы [31], в виде высыпаний характерных для острого парапсориаза [97], виде характерных вегетативных элементов на коже ладоней и подошв [116], элементов подобных экссудативной эритеме [82].

В полости рта при сифилисе у ВИЧ-инфицированных определялись преимущественно типичные папулезные и эрозивные высыпания, также описаны случаи с высыпаниями напоминающие герпетические, кандидозное поражение, пузырьчатку, лейкоплакию, красный плоский лишай [104]. Есть наблюдения, показывающие что вторичные сифилиды у ВИЧ-инфицированных лиц сохраняются дольше, чем у ВИЧ-отрицательных лиц [98].

Характерная реакция Яриша-Герксгеймера чаще встречалась у ВИЧ-положительных лиц с ранним сифилисом (22 % случаев) чем у лиц моноинфекцией сифилиса (12 % случаев) [107]. У ВИЧ-положительных больных с ранними формами в три раза чаще развиваются осложнения сифилиса со стороны ЦНС, чем у ВИЧ-отрицательных [121]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией нейросифилис развивается быстрее и может протекать нетипично [74, 57, 79]. Возможность появления характерных признаков вовлечения нервной системы напрямую взаимосвязано с уменьшением количества CD4⁺ Т-лимфоцитов в сыворотке и зависит от адекватности получаемой АРВТ [102]. Показано, что показатели CD4⁺ Т-лимфоцитов у ВИЧ-положительных пациентов с манифестными формами нейросифилиса ниже, чем у пациентов с асимптомно протекающим заболеванием [102].

Поражение нервной системы сифилисом и ВИЧ носит неоднозначный характер. По этому поводу в литературе высказываются два противоположных мнения. Часть авторов считает, что ВИЧ-инфекция отягощает течение нейросифилиса, так Anne M. Rompalo et al. выявили что у больных вторичным сифилисом значительно чаще отмечалась неврологическая симптоматика (42 %), в сравнении с больными ранним скрытым сифилисом (34 %) и первичным сифилисом (24 %) при этом выраженных отличий в характере жалоб в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции не выявлены [108].

Ряд авторов заявляют, что ВИЧ-инфекция не оказывает влияния на течение нейросифилиса. Есть работы, в которых авторы не обнаружили различий между пациентами с сочетанной инфекцией и моноинфекцией в отношении спектра неврологических симптомов, но обратили внимание на то, что ВИЧ-отрицательные пациенты всегда имели неврологические симптомы, в то время, как ВИЧ-положительные чаще были бессимптомными [91].

Вовлечение ЛОР-органов и органов зрения в патологический процесс у ВИЧ-инфицированных пациентов описано в отечественной и зарубежной литературе, но в виде единичных наблюдений. V.R. Amador и G.A. Saavedra в своем исследовании классифицировали высыпания в полости рта связанные с сифилисом: макулезные

высыпания — плоские или слегка приподнятые, плотные, красные, чаще располагающиеся на твердом небе; папулезные высыпания — красные, приподнятые, твердые, круглые узелки с серым центром, которые могут изъязвляться и обычно расположены на слизистой щек; слизистые пятна — слегка приподнятые и покрытые псевдо мембраной, красные по периферии, поражения появляются преимущественно на мягком небе, языке; мелкие язвы — овальные эрозии или мелкие язвы диаметром около 1 см, покрытые серым налетом с эритематозной каймой. Есть ряд наблюдений, в которых описаны случаи специфической ангины, снижение костной проводимости у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ [104].

По данным И.А. Орловой и соавт. [10, 11], выявлено более частое вовлечение органов зрения и ЛОР-органов в патологический процесс у ВИЧ-положительных пациентов, страдающих нейросифилисом. По результатам данного исследования характерное поражение зрения и ЛОР-органов у больных, страдающих нейросифилисом, может стать важным клинико-диагностическим критерием инфицирования ВИЧ. Наиболее распространенными офтальмологическими проявлениями нейросифилиса у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, являются различные формы увеита, хориоретинит, ретробульбарный неврит, ретинит или нейроретинит, папиллит, зрительный периневрит [130].

1.2.4. Особенности диагностики сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Алгоритм диагностики сифилиса у больных с ВИЧ-инфекцией не имеет принципиальных отличий. Есть сообщения о случаях высоких и низких титров в серологических тестах на сифилис у ВИЧ-инфицированных пациентов [96, 126]. Эти явления могут возникать и при отсутствии ВИЧ-инфекции [114]. Как правило, серологические тесты не меняются в зависимости от ВИЧ-статуса и остаются основным диагностическим методом и инструментом для определения активности инфекции сифилиса и ответа на лечение [67]. В ряде работ установлено увеличение частоты ложноположительных реакций на сифилис у ВИЧ-инфицированных пациентов, в сравнении с ВИЧ-отрицательными пациентами [84]. Tong et al. [125]

показали сниженную чувствительность традиционного диагностического алгоритма, который не смог выявить 24 % инфицированных сифилисом пациентов в перекрестном исследовании 24 124 человек в Китае. Диагностика нейросифилиса при наличии сопутствующей ВИЧ инфекции может вызывать некоторые сложности, так около половины ВИЧ-инфицированных имеют патологические изменения в ЦСЖ. При моноинфекции ВИЧ может встречаться незначительный плеоцитоз и гиперпротеинария. По данным, полученным группой авторов, цитоз более 10 клеток на мкл обнаруживается в 15,6 % образцов СМЖ у пациентов с ВИЧ без сифилиса [89]. В то же время цитоз свыше 20 клеток на мкл может трактоваться как признак поражения ЦНС у ВИЧ-положительных пациентов. Характерно, что этот критерий стал чувствительнее, по сравнению с нетрепонемными тестами с СМЖ [65, 41]. Среди больных с ко-инфекцией и уровнем CD4+ Т-лимфоцитов менее 200, а также у больных с не фиксируемой вирусной нагрузкой и у больных, принимающих адекватную АРВТ, фиксировались более низкие показатели плеоцитоза [86]. Орлова и соавт., установили характерный иммунологический признаа нейросифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а именно, высокий титр реакции микропреципитации с сывороткой (более 1/32) [10]. Эти данные соответствуют европейским и американским рекомендациям [118, 135].

В свою очередь, нет данных и о влиянии сифилитической инфекции на тестирование или диагностику ВИЧ-инфекции [107].

1.2.5. Лечение пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ инфекцией

Подходы к терапии сифилиса у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией активно обсуждаются. Имеются некоторые различия между клиническими рекомендациями стран Северной Америки, Европы и других стран, особенно это касается периода клинико-серологического контроля. В связи с особенностями иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных пациентов титр нетрепонемных реакций может снижаться значительно медленнее, следовательно, необходимо рекомендовать более длительное наблюдение (по разным рекомендациям до двух лет) [134]. Замедленная серонегативация может быть связана с высокой вирусной

нагрузкой ВИЧ, более низким количеством CD4, особенно у пациентов, не получающих АРВТ. Наличие сифилиса является дополнительным стимулом для инициации АРВТ терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов, по разным причинам не получающим её [55]. Marra et al. продемонстрировали, что негативация нетрепонемных серологических тестов может прогнозировать успешную терапию у пациентов с нейросифилисом, что может помочь избежать контрольной спинномозговой пункции [86].

Предпочтительными для лечения сифилиса являются препараты пенициллина с возможностью использования доксициклина, тетрациклина или цефалоспоринов для пациентов с аллергией на пенициллин в анамнезе [117]. Несмотря на то, что некоторые авторы [65] рекомендуют более длительные курсы пенициллина при терапии сифилиса у лиц с ВИЧ-инфекцией, подавляющее большинство клинических рекомендаций по всему миру не дает отличных данных по длительности терапии и предпочтительной дозировке [134].

Последние время по различным экономическим причинам большинство производств не только в России, но и по всему миру, остановили выпуск необходимых препаратов [95], в связи с чем широко стали применять антибиотики резерва такие как цефтриаксон и доксициклин. Последствия таких изменений, а также эффективность различных методов сейчас активно изучаются [18, 72, 81, 69].

Резюме

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, вопросы клинических и лабораторных проявлений сифилиса, изменения структуры заболеваемости сифилисом среди ВИЧ-инфицированных пациентов, а также влияния медико-социальных факторов на развитие сочетанной инфекции сифилиса и ВИЧ-инфекции остаются открытыми, во многом в связи с выраженными динамическими изменениями. Требуется более глубокое изучение проблемы сочетанной инфекции и актуализация данных, в том числе в Российской Федерации, где в последние годы стабильно регистрируется рост распространенности ВИЧ-

инфекцией, при высоком уровне заболеваемости сифилисом. Разрешению данных задач и было посвящено настоящее исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных

Всего в стационаре Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения «Городской кожно-венерологический диспансер» (СПб ГБУЗ «ГорКВД») в период с 2008 по 2010 гг было пролечено 3456 пациентов, а в период с 2018 по 2020 гг. — 1945 пациентов с разными формами сифилиса. Из всех пациентов 139 и 272 человек, соответственно, были ВИЧ-инфицированными (таблица 2.1.1).

Таблица 2.1.1 – ВИЧ-отрицательные и ВИЧ-положительные пациенты с сифилисом, получавших лечение в стационаре СПб ГБУЗ «ГорКВД» в исследуемый период

Год	Общее число пациентов с сифилисом					
	ВИЧ+		ВИЧ-		Всего	
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	муж.	жен.
2008	55	5,4	1019	94,6	1074	
					515	559
2009	39	3,6	1087	96,4	1126	
					566	560
2010	45	3,7	1211	96,3	1256	
					587	669
Общее количество	139	4	3456	96	3456	
					1668	1788
2018	92	13,5	588	86,5	680	
					435	245
2019	65	8,8	677	91,2	742	
					449	293
2020	115	22	408	78	523	
					403	120
Общее количество	272	13,9	1673	86,1	1945	
					1287	658

В ходе исследования было отобрано 686 карт стационарного больного пациентов. Пациенты были разделены на три группы наблюдения (таблицы 2.1.2, 2.1.3) — основную, а также первую и вторую группы сравнения.

Таблица 2.1.2 – Группы сравнения (распределение по половому и возрастному показателю)

Группы по возрасту, лет	Группы сравнения							
	Основная				Вторая группа			
	муж		жен		муж		жен	
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
15-19	2	0,7	0	0	6	2,2	1	0,4
20-29	75	27,6	3	1,1	71	28,9	8	2,9
30-39	103	37,9	11	4,1	98	36,6	11	4
40 и более старшие	72	28,6	6	2,2	70	25,5	10	3,6
Всего	252		20		245		30	
Итого	272				275			
Средний показатель	Q1 = 27 лет, Q3 = 40 лет, Me = 34 года				Q1 = 27 лет, Q3 = 40 лет Me = 34 года,			

В основную группу наблюдения вошли 272 пациента с сифилисом в сочетании ВИЧ-инфекцией, проходивших курс терапии в стационаре СПб ГБУЗ «ГорКВД» в период с 2018 по 2020 год.

Первую группу сравнения составили 139 пациентов с сифилисом и ВИЧ-инфекцией, получавших лечение в стационаре СПб ГБУЗ «ГорКВД» в период с 2008 по 2010 год. Пациенты основной группы и первой группы сравнения были отобраны путем бесповторной выборки и обработки карт стационарного больного.

Таблица 2.1.3–Распределение больных в группах сравнения (формы сифилиса)

Диагноз	Группы сравнения				Всего	
	Основная		Вторая группа			
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
Сифилис первичный	3	1,1	6	2,2	9	1,6
Сифилис вторичный (кожи и слизистых)	65	23,9	55	2	120	21,9
Сифилис ранний скрытый	40	14,7	44	16	84	15,4
Сифилис поздний скрытый	37	13,6	50	18,2	87	15,9
Нейросифилис (ранний)	98	36	77	28	175	31,9
Нейросифилис (поздний)	17	6,3	28	10,2	45	8,2
Сифилис сердечно-сосудистой системы	12	4,4	15	5,5	27	4,9
Общее количество	272	100	275	100	547	100

Вторую группу сравнения составили 275 больных сифилисом, без ВИЧ-инфекции, получавших лечение в том же стационаре в период с 2018 по 2020 год. Данная группа формировалась по принципу «случай-контроль», группа сравнения была сформирована на основании соответствия форм сифилиса, возраста и пола пациентов основной группе. Основная группа достоверно не отличалась от второй группы сравнения по возрасту, полу и формам сифилиса ($\chi^2 = 9,492$; $p = 0,153$; $z = -0,319$; $p = 0,749$; $\chi^2 = 6,518$; $p = 0,481$; $z = -0,210$).

Кроме того, 53 пациента были случайно отобраны для детальной оценки социального статуса и поведенческих особенностей пациентов с сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ-инфекцией; проводили анонимное анкетирование 53 пациентов (27 пациентов основной группы и 26- группа сравнения).

Для оценки эффективности лечения разными группами антибактериальных препаратов у пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией была отобрана 61 карта амбулаторного наблюдения пациентов (20 пациентов пенициллин, 22 пациента цефтриаксон, 19 — ампициллин), которые проходили клинко-серологический контроль в диспансерах по месту жительства. Все отобранные пациенты получали АРВТ. Пациенты обеих групп распределялись по диагнозу сифилиса следующим образом (таблица 2.1.4). Пациенты равномерно распределялись по диагнозам сифилиса в группах сравнения.

Таблица 2.1.4 – Пациенты в трех группах наблюдения по формам сифилиса

Диагноз	Группы сравнения					
	Первая группа (пенициллин)		Вторая группа (цефтриаксон)		Третья группа (ампициллин)	
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
Сифилис вторичный кожи и слизистых	9	45	10	45,5	7	36,8
Сифилис скрытый (ранний)	6	30	5	22,7	3	15,8
Нейросифилис (ранний)	5	25	7	31,2	6	31,6
Общее количество	20	100	22	100	19	100

Критерии включения в исследование:

1. Клинико-лабораторное подтверждение диагноза сифилису больных с наличием в анамнезе подтвержденной ВИЧ-инфекции;

2. Клинико-лабораторное подтверждение диагноза сифилис у больных с установленной впервые во время стационарного лечения в ГБУЗ «ГорКВД» ВИЧ-инфекцией.

Дополнительными критериями включения оценки эффективности терапии:

1. Больные с ранними формами сифилиса;
2. Посещение больными клинико-серологического контроля (после основного курса лечения);
3. Больные находящиеся на АРВТ.

Критерии исключения из исследования:

1. Беременные женщины, госпитализированные для получения профилактической терапии;
2. Больные имеющие сомнительные результаты серологических тестов по сифилису и/или ВИЧ-инфекции;
3. Больные с серорезистентностью.

2.2. Методы исследования

Для реализации изложенных задач сопоставляли сведения, полученные в ходе анализа данных от пациентов основной группы, с таковыми в группах сравнения (таблица 2.2.1).

Таблица 2.2.1 – Группы наблюдения по оцениваемым показателям(распределение больных)

Показатель	Группы сравнения
Изменение структуры заболеваемости сифилисом у пациентов с ВИЧ инфекцией	Пациенты основной группы (n=272) и первой группы сравнения (n=139)
Изменение основных эпидемиологических и медико-социальных показателей	Пациенты основной группы (n=272 человек) и первой группы сравнения (n=139).
Оценка влияния основных факторов риска на наличие сочетанной инфекции сифилиса и ВИЧ.	Пациенты основной группы (n= 272 человек) и второй группы сравнения (n=275)

Продолжение таблицы 2.2.1

Показатель	Группы сравнения
Оценка социального статуса и поведенческих особенностей пациентов (результаты анкетирования).	27 пациентов основной группы с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией, 26 пациентов второй группы сравнения с сифилисом без ВИЧ-инфекции. Все пациенты проходили лечение в 2020 году.
Оценка клинических и лабораторных данных	Пациенты основной группы (n=272) и второй группы сравнения (n=275)
Оценка эффективности терапии	61 пациент основной группы из которых: 20 пациентов получали пенициллин, 22 пациента — цефтриаксон, 19 — ампициллин

2.2.1. Оценка изменения структуры заболеваемости сифилисом у пациентов с ВИЧ-инфекцией с 2008-2010 гг. по 2020-2022 гг.

Для оценки динамики частоты диагностики ВИЧ-инфекции среди пациентов, госпитализированных для лечения сифилиса и структуры заболеваемости сифилисом у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 2008–2010 гг. и 2020–2022 гг. сопоставляли соотношение форм сифилиса у пациентов основной группы и первой группы сравнения.

2.2.2. Оценка факторов риска сочетанной инфекции

Оценка факторов риска наличия сочетанной инфекции сифилиса и ВИЧ производилась путем изучения эпидемиологических и медико-социальных данных. Определяли: возрастную структуру, распределение по полу, семейный статус, образование, трудовую деятельность, употребление алкоголя, наркотиков, особенности полового поведения. При анализе использовали методические рекомендации «Анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции и сопутствующим заболеваниям, 2017». Оценивались вероятность исхода и его

взаимосвязь с наличием фактора риска с помощью методики отношения шансов (ОШ).

Анкета для анонимного опроса (приложение А) разработана на основании Шкалы самооценки социальной адаптации [35], а также Психометрической шкалы оценки сексуального поведения [47]. Анкета состояла из 23 вопросов, которые можно разделить на 2 группы. Вопросы анкетирования комплексно оценивали социальный статус пациентов: трудовую деятельность, образование, семейный статус, отношения с близкими и друзьями, уголовную деятельность. Во второй части анкеты оценивались поведенческие особенности пациентов, в том числе рискованное сексуальное поведение, возраст начала половой жизни, гомосексуальные связи, наличие постоянного партнера, количество партнеров, опыт групповых контактов и незащищенных контактов, использование предэкспозиционной профилактики ВИЧ (ПрЕП), влияние аддиктивных факторов (алкоголь, наркотики) на образ жизни и сексуальное поведение.

2.2.3. Оценка клинико-лабораторных данных

Для оценки клинико-лабораторных данных в исследуемых группах было проведено сравнение клинического статуса пациентов, а также результатов лабораторных исследований при всех основных формах сифилиса (таблица 2.2.4).

Таблица 2.2.2 – Параметры, оцениваемые при изучении клинических и лабораторных характеристик

Параметры оценки	Формы	Детализация оцениваемых параметров
Клинический статус у больных с сифилисом в группах сравнения	Первичный сифилис	<ul style="list-style-type: none"> - Различные виды первичных сифилид - Локализация и количество первичных сифилид - Осложнения первичного периода - Атипичные виды первичных сифилид - Оценка регионарных лимфоузлов (лимфаденит)

Продолжение таблицы 2.2.2

Параметры оценки	Формы	Детализация оцениваемых параметров
Клинический статус у больных с сифилисом в группах сравнения	Вторичный сифилис (кожи и слизистых)	- Оценка всех лимфоузлов (наличие полиаденита) - Формы вторичных сифилид и возможные сочетания - Степень распространенности сифилид - Локализация сифилид
	Нейросифилис (ранний и поздний)	- Клинический статус (неврологические симптомы) - Разновидности и частота поражения органов зрения и ЛОР-органов
Лабораторные характеристики сифилиса у больных в группах сравнения	Первичный сифилис	Серологические реакции с сывороткой крови: - МРП (микро реакция преципитации) - ИФА (реакция иммуноферментного анализа) (суммарная, а также IgM и IgG) - РПГА (реакция пассивной гемагглютинации) - РИФ-абс и РИФ-200 (реакции иммунофлюоресценции спинно-мозговой жидкости) - Белок, глюкоза, цитоз - МРП - РИФц - Качественная РПГА - IgM и IgG(ИФА) с титром
	Вторичный сифилис (кожи и слизистых)	
	Скрытый сифилис (ранний и поздний)	
	Нейросифилис (ранний и поздний)	

Методы диагностики сифилиса

При госпитализации у всех больных с сифилисом до начала терапии отбирали образцы крови, для проведения ряда исследований: микрореакции преципитации (МРП); реакции иммуноферментного анализа (ИФА) с коэффициентом позитивности (IgM кп; IgG кп, титр; суммарная реакция IgM+IgG); реакции иммунофлюоресценции (РИФ-200 и РИФ-абс) реакции пассивной гемагглютинации (РПГА), анализа на антитела к вирусу гепатита В (HbsAg), на антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV), иммуноферментного анализа и реакции иммуноблотинга на ВИЧ-инфекцию.

Лабораторный анализ ликвора у больных, которым была произведена спинномозговая пункция во время стационарного лечения, включал в себя микро реакцию преципитации (МРП); реакцию ИФА (иммуноферментный анализ – IgM кп;

IgGкп, титр; суммарная реакция IgM+IgG); реакцию иммунофлюоресценции с цельным ликвором (РИФ-ц); реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА); а также исследование ликвора на уровень белка, глюкозы и цитоз. Постановка всех вышеуказанных реакций производилась на базе СПб ГБУЗ «ГорКВД», в специализированной лаборатории.

Сифилис диагностировался на основании клинического статуса больного, а также результатов лабораторных реакций.

Для проведения реакций с сывороткой крови больных использовались преимущественно отечественные тест системы для МРП («Сифилис АГКЛ МРП», «ЭКОЛАБ», РФ), для РПГА («Люис РПГА тест», «НиарМедикПлюс», РФ) для ИФА («Рекомби-Бест-антипаллидум», «Вектор», РФ).

В основе учета и регистрации результатов лабораторных серологических исследований лежал приказ Минздрава РФ № 87 от 26.03.2001 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса».

На основании приказа Минздрава РФ от 15.11.2012 № 924н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология», с целью выявления сифилитического поражения различных органов и систем проводили осмотр врачи специалисты: офтальмолог, отоларинголог, невропатолог, терапевт .

Для установления диагноза сифилитического поражения нервной системы проводилось исследование образцов СМЖ с помощью серологических и клинических исследований.

Патологическими считались следующие результаты исследования ликвора: цитоз более 5 клеток в мм³, белок более 0,45 г/л (в соответствии с клиническими рекомендациями РОДВК 2008–2020 гг.).

Постановка серологических реакций с ликвором производилась при помощи отечественных тест систем для МРП («Сифилис АГКЛ МРП», «ЭКОЛАБ», РФ), для РПГА («ЛюисРПГАтест», «НиарМедикПлюс», РФ) для ИФА («Рекомби-Бест-антипаллидум», «ВЕКТОР-БЕСТ», РФ), для РИФц («ЛЮМИБЕСТ-антипаллидум», «ВЕКТОР-БЕСТ», РФ). В основе учета и регистрации результатов лабораторных

серологических исследований ликвора лежал приказ Минздрава РФ: , а также клинические рекомендации РОДВК текущих годов

Диагноз нейросифилиса с симптомами устанавливался при наличии у пациента подтвержденного сифилиса, а также на основании сочетанных изменений в ликворе и в клиническом статусе больного; диагноз асимптомного (скрытого) нейросифилиса — при наличии патологических изменений в ликворе и подтвержденного диагноза сифилиса.

Диагноз сифилиса сердечно-сосудистой системы устанавливался при наличии у пациента подтвержденного сифилиса на основании осмотра терапевта и результатов эхокардиографии или рентгенологического исследования.

Методы диагностики ВИЧ-инфекции

Больные без ранее подтвержденного диагноза ВИЧ-инфекции, поступающие в стационар СПб ГБУЗ «ГорКВД» для лечения сифилиса, проходили скрининговое обследование на ВИЧ-инфекцию (методом иммуноферментного анализа). Исследование проводилось в лаборатории СПб ГБУЗ «ГорКВД». При получении положительного результата ИФА для подтверждения диагноза образцы отправлялись в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П.Боткина» для проведения реакции иммуноблоттинга к антигенам ВИЧ.

2.2.4. Оценка эффективности терапии сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Лечение проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями российского общества дерматовенерологов и косметологов соответствующих годов.

Критериями эффективности терапии считали:

1. Полный объем необходимого курса лечения;
2. Разрешение клинических проявлений сифилиса;
3. Негативация результата МРП с сывороткой или понижение титра антител в 4 или более раз (на 2 разведения сыворотки) в течение года после проделанного курса терапии;

4. При нейросифилисе — нормализация показателей цитоза в течение полугода после окончания терапии, нормализация уровня белка в течение 2 лет, негативация нетрепонемных антител в течение 6–12 месяцев по результатам исследования СМЖ.

2.2.5. Статистическая обработка материалов исследования

Оцифровку, обработку и хранение данных выполняли с помощью лицензионного программного обеспечения MS Word 2007 и MS Excel 2007.

Для статистической обработки полученных результатов были применены различные статистические методики. Степень достоверности отличий оценивалась с использованием критерия Пирсона (χ^2). Допустимым уровнем значимости считался $\chi^2 = 3.841$, при $p < 0,05$. Для того чтобы оценить распределение количественных данных применялся критерий Колмогорова–Смирнова. Для характеристики главной тенденции было использовано значение медианы (Me), а для рассеяния данных — значения верхнего и нижнего квартилей (Q_1 и Q_3). Оценка количественных данных производилась с применением непараметрических статистических методик для двух выборок, а именно U-критерий (Манна-Уитни).

Для того чтобы оценить исход связанный с наличием разнообразных факторов риска был использован метод отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом 95 % (ДИ) для оценки возможности наличия того или иного исхода под влиянием различных факторов риска.

При выполнении работы в полной мере соблюдались требования национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика», ГОСТ 52379-2005.

**ГЛАВА 3. ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ ДИАГНОСТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ
СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С СИФИЛИСОМ И ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ
ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СИФИЛИСОМ ПРИ СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В
ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА 2008–2010 ГГ. И ЗА 2018–2020 ГГ.**

3.1. Частота диагностики ВИЧ-инфекции у пациентов с сифилисом

Общая доля ВИЧ-инфицированных пациентов среди всех проходивших лечение сифилиса в стационаре в 2018–2020 гг. составила 13,9 %, что значительно превосходит соответствующий показатель в 2008–2010 гг. (4 %, $\chi^2 = 175,699$, $p < 0,001$).

В 2018–2020 гг. ВИЧ-инфекция диагностировалась впервые во время госпитализации для лечения сифилиса у 7,5 % больных, что значимо реже, чем у пациентов, получавших лечение с 2008 по 2010 год (49,4 %, $\chi^2 = 94,518$; $p < 0,001$), (таблица 3.1).

Таблица 3.1– Распределение пациентов по выявляемости ВИЧ-инфекции

	Группы сравнения					
	Первая группа		Основная группа			
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	Критерий χ^2	p
Выявлено впервые	69	49,4 %	21	7,5 %	94,518	<0,001
Выявлено ранее	70	50,6 %	251	92,5 %	94,518	<0,001
Получают АРВТ	13	18,6 %	200	79,7 %	151,753	<0,001

Большая часть больных с ранее выявленной ВИЧ-инфекцией (79,7 %) получали АРВТ, это значимо превышало число таких пациентов 2008–2010 годах (18,6 % больных, $\chi^2 = 151,753$; $p < 0,001$).

3.2. Структура заболеваемости сифилисом у пациентов с ВИЧ-инфекцией

В структуре заболеваемости сифилисом у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 2018–2020 гг., как и в 2008–2010 гг. доминировали ранние формы сифилиса — их доля составила 75,7 % и 90,7 % соответственно (таблица 3.2). При этом частота первичного и раннего скрытого сифилиса существенно не изменилась ($\chi^2 = 0,086$; $p = 0,769$, $\chi^2 = 0,459$; $p = 0,498$). В тоже время отмечается выраженный рост доли раннего нейросифилиса с 13,7 % до 36 % ($\chi^2 = 22,587$; $p < 0,001$) и сокращение частоты вторичного сифилиса кожи и слизистых с 58,3 % до 23,9 %, ($\chi^2 = 47,462$; $p < 0,001$).

Таблица 3.2 – Распределение по формам сифилиса, при сочетании с ВИЧ-инфекцией

Формы сифилиса	Группы сравнения				Критерий χ^2	p
	Первая группа		Основная группа			
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%		
Первичный	2	1,4 %	3	1,1 %	0,086	0,769
Вторичный	81	58,3 %	65	23,9 %	47,462	<0,001
Ранний скрытый	24	17,3 %	40	14,7 %	0,459	0,498
Поздний скрытый	10	7,2 %	37	13,6 %	3,730	0,053
Ранний нейросифилис	19	13,7 %	98	36 %	22,587	<0,001
Поздний нейросифилис	3	2,2 %	17	6,3 %	3,327	0,068
Сифилис сердечно-сосудистой системы	-	-	12	4,4 %	6,317	0,012
Реинфекция	17	12,2 %	72	26,5 %	10,996	<0,001

Одновременно отмечается тенденция к росту позднего скрытого и позднего нейросифилиса с 2,2 % до 6,3 %, ($\chi^2 = 3,327$; $p = 0,068$). В период с 2018 по 2020 год выявлено 12 случаев сифилитического поражения сердечно-сосудистой системы (4,4 %, $p = 0,012$), 10 лет назад подобных случаев зафиксировано не было. Такие данные могут быть, в том числе, результатом улучшения диагностики этой формы

заболевания. В два раза чаще стали встречаться пациенты с реинфекцией сифилиса: 26,5 % по сравнению с 12,2 % больных ($\chi^2 = 10,996$; $p < 0,001$).

3.3. Обстоятельства выявления сифилиса

По обстоятельствам выявления пациенты с сифилисом и ВИЧ-инфекцией в исследуемом периоде распределялись следующим образом (таблица 3.3)

Таблица 3.3 – Распределение пациентов по обстоятельствам выявления

	Группы сравнения					
	Первая группа		Основная группа			
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	Критерий χ^2	p
Выявлен случайно (в т. ч. проф. Осмотры и обследования в других учреждениях)	39	28,1	159	58,5	34,047	<0,001
Обратился самостоятельно для обследования	10	7,2	18	6,6	0,048	0,826
Обратился самостоятельно с жалобами	79	56,8	90	33,1	21,425	<0,001
По контакту	11	7,9	5	1,8	9,075	0,003
Всего	139	100	272	100	-	-

В 2018–2020 годах сифилис наиболее часто выявлялся случайно в ходе медосмотров и обследований в других учреждениях (58,5 %, $\chi^2 = 34,047$, $p < 0,001$). В период с 2008–2010 гг. пациенты чаще самостоятельно обращались к дерматологу для обследования в связи с наличием высыпаний или других жалоб (56,8 %, $\chi^2 = 21,425$; $p < 0,001$), а случайно сифилис выявлялся лишь у 28,1 % пациентов. В тоже время число пациентов, выявленных методом конфронтации, снизилось с 7,9 % до 1,8 % ($\chi^2 = 9,075$; $p = 0,003$).

Таким образом, в ходе проведенного сравнительного исследования установлено, что за 10 лет произошли существенные изменения заболеваемости сифилисом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. В первую очередь увеличилась частота ВИЧ-инфекции у больных, проходивших стационарное лечение сифилиса (с 4 % до 13,9 %, $\chi^2 = 175,699$, $p < 0,001$), выросла доля раннего нейросифилиса, а также снизилась частота вторичного сифилиса кожи и слизистых (с 58,3 % до 23,9 %, $\chi^2 = 47,462$; $p < 0,001$). Значительно улучшилась диагностика сифилиса сердечно-сосудистой системы (с 0 % до 4,4 %, $\chi^2 = 6,317$, $p = 0.012$).

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С СИФИЛИСОМ, ПРИ СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ

4.1. Динамика медико-социальных и эпидемиологических показателей у больных с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией

Сравнительный анализ медико-социальных и поведенческих показателей за 10 лет был проведен у больных с сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ-инфекцией, проходивших терапию в 2018–2020 гг. (основная группа) и 2008–2010 гг. (первая группа сравнения).

В период с 2008 по 2020 гг. значительно выросло число мужчин: с 59,7 %, до 92,6 % ($\chi^2 = 66,203; p < 0.001$). Соответственно снизилось количество женщин – с 40,3 %, до 7,4 % (таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1 – Распределение пациентов по полу и возрасту

	Группы сравнения					
	Первая группа		Основная группа			
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%	Критерий χ^2	p
Мужчины	83	59,7	252	92,6	66,203	<0,001
Из них МСМ	23	16,5	139	51,1	46,001	<0,001
Женщины	56	40,3	20	7,4	66,203	<0,001
Распределение пациентов по возрасту						
15–20 лет	4	2,9	2	0,7	2,935	0,087
20–29 лет	64	46	78	28,7	12,269	<0,001
30–39 лет	39	28,1	114	41,9	7,556	0,006
40 лет и старше	32	23	78	28,7	1,501	0,221
Всего	139	100	272	100	-	-

При этом существенно чаще мужчины стали заявлять о гомосексуальных половых контактах, доля MSM среди больных составила 51,1 %, по сравнению с 16,5 % в первой группе сравнения ($\chi^2 = 46,001; p < 0,001$).

В обеих группах наблюдения наиболее часто заболевание диагностировалось в возрасте 20–39 лет, доля таких пациентов составила около 70 % за оба периода наблюдения. При этом отмечается выраженная тенденция к увеличению доли пациентов в возрасте 30–39 лет (с 28,1 % до 41,9 %, $\chi^2 = 7,556; p = 0,006$) и уменьшению – в возрасте 20–29 лет (с 46 % до 28,7 %, $\chi^2 = 12,269; p < 0,001$). Доля пациентов в возрасте 15–20 лет выражено не изменялась и составляла 2,9 % в 2008–2010 гг. и 0,7 % в 2018–2020 гг. ($\chi^2 = 2,935; p < 0,087$).

Доля пациентов с высшим образованием (таблица 4.1.2) за последние годы составила 34,9 %, что значительно больше, чем ранее — 7,9 % ($\chi^2 = 35,072; p < 0,001$). Среднее образование в 2008–2010 гг. имели 39,6 % пациентов а в 2018–2020 гг. — 25 % пациентов ($\chi^2 = 9,310; p = 0,002$). Средне-специальное образование в 2008–2011 гг. имели 30,9 % пациентов, а в 2018–2020 гг. уже значительно меньше — 20,2 % ($\chi^2 = 5,816; p = 0,016$).

Таблица 4.1.2 – Образование и трудовая занятость у пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией

	Группы сравнения					
	Первая группа		Основная группа			
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%	Критерий χ^2	p
Высшее образование	11	7,9	95	34,9	35,072	<0,001
Среднее образование	55	39,6	68	25	9,310	0,002
Средне-специальное	43	30,9	55	20,2	5,816	0,016
Трудоустроенность	38	27,3	174	63,9	49,428	<0,001
Судимость	33	23,7	6	2,2	49,672	<0,001

Трудовая занятость в среди пациентов в 2018–2020 гг. составила 63,9 % что значительно больше чем в 2008–2010 гг. — 27,3 % ($\chi^2 = 49,428$; $p < 0,001$). Судимость имели 2,2 %, что в 10 раз меньше чем в 2008–2010 гг. — 23,7 %, ($\chi^2 = 49,672$, $p < 0,001$).

Динамические изменения полового поведения пациентов в группах наблюдения отражены ниже (таблица 4.1.3).

Таблица 4.1.3 – Половое поведение пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией

	Группы сравнения					
	Первая группа		Основная группа			
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%	Критерий χ^2	p
В браке	36	25,9	23	8,5	22,766	<0,001
Постоянный партнер	61	43,7	80	29,4	8,550	0,003
Более 3 партнеров за 6 месяцев	20	14,4	175	64,4	92,046	<0,001
Опыт коммерческого секса	24	17,3	27	10,1	4,559	0,033

В браке состояли 8,5 % пациентов в 2018–2020 гг., это в 3 раза меньше чем ранее — 25,9 %, ($\chi^2 = 22,776$; $p < 0,001$). О наличии постоянного партнера сообщили 29,4 % пациентов, наблюдавшихся за последние годы, это меньше чем у пациентов, проходивших лечение в 2008–2010 гг. (43,7%) ($\chi^2 = 8,550$; $p = 0,003$).

За 2018–2020 гг. пациенты чаще (64,4 %) стали иметь более 3 партнеров за 6 месяцев, 10 лет назад доля таких пациентов составляла 14,4 %, ($\chi^2 = 92,046$; $p < 0,001$). Больше пациентов стали прибегать к услугам коммерческого секса (17,3 %) (преимущественно гетеросексуальные мужчины), в 2008–2010 гг. об этом сообщали 10,1 % пациентов ($\chi^2 = 4,559$, $p = 0,033$).

Доля пациентов употребляющих инъекционные наркотики (таблица 4.1.4), сократилась почти в три раза: с 30,9 % до 9,2 % ($\chi^2 = 31,500$; $p < 0,001$). Злоупотребление алкоголем также значительно снизилось с 18,7 % до 2,9 % ($\chi^2 = 30,125$; $p < 0,001$).

Таблица 4.1.4 - Употребление наркотиков и алкоголя среди пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией

	Группы сравнения					
	Первая группа		Основная группа			
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%	Критерий χ^2	p
Потребление инъекционных наркотиков	43	30,9	25	9,2	31,500	<0,001
Злоупотребление алкоголем	26	18,7	8	2,9	30,125	<0,001

У 18 % пациентов в 2018–2020 гг. выявлен гепатит С, доля таких пациентов имеет выраженную тенденцию к снижению: так 10 лет назад гепатитом С было инфицировано 56,8 % пациентов ($\chi^2 = 64,645$; $p < 0,001$)(таблица 4.1.5).

Таблица 4.1.5–Вирусные гепатиты и другие ИППП в анамнезе у пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией

	Группы сравнения					
	Первая группа		Основная группа			
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%	Критерий χ^2	p
Гепатит В	8	5,8	5	1,8	4,608	0,032
Гепатит С	79	56,8	49	18	64,645	<0,001
Гепатит В+ гепатит С	6	4,3	4	1,5	3,139	0,076
Отрицает	10	7,2	187	68,8	139,663	<0,001
Другие ИППП	36	25,9	27	9,9	18,083	<0,001

Снижается и частота других ИППП в анамнезе с 25,9 % до 9,9 %, ($\chi^2 = 18,083$; $p < 0,001$). Имеется выраженная тенденция к снижению доли пациентов с сочетанной инфекцией гепатита В и С с 4,3 % до 1,5 % ($\chi^2 = 3,139$; $p = 0,076$). Значительно снизилась доля пациентов инфицированных гепатитом В: с 5,8 % в 2008–2010 гг. до 1,8 % в 2018–2020 гг. ($\chi^2 = 4,608$; $p = 0,032$).

4.2. Оценка влияния основных факторов риска развития сочетанной инфекции

Факторы риска сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ-инфекцией изучали у пациентов основной группы, сопоставляя данные с таковыми у пациентов с моноинфекцией сифилиса (таблица 4.2.1), получавших лечение в это же время (вторая группа сравнения).

Таблица 4.2.1 – Основные факторы риска развития сочетанной инфекцией у пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией

	Группы сравнения					
	Основная (ВИЧ+)		Вторая сравнения (ВИЧ-)			
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%	Критерий χ^2	p
ФАКТОРЫ РИСКА						
МСМ (мужчины имеющие секс мужчинами)	139	51,1	86	31,3	22,208	<0,001
В браке	23	8,5	61	22,2	19,820	<0,001
Отсутствие постоянного партнера	192	70,6	152	55,3	13,743	<0,001
Более 3 партнеров за 6 месяцев	175	64,4	146	53,1	7,135	0,010
Наличие случайных связей	237	87,1	164	59,6	52,836	<0,001
Опыт коммерческого секса	27	10,1	54	19,6	10,965	<0,001

Продолжение таблицы 4.2.1.

	Группы сравнения					
	Основная (ВИЧ+)		Вторая сравнения (ВИЧ-)			
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%	Критерий χ^2	p
ФАКТОРЫ РИСКА						
Потребление инъекционных наркотиков	25	9,2	7	2,5	10,220	0,020
Злоупотребление алкоголя	8	2,9	12	4,4	0,785	0,510
Другие ИППП в анамнезе	27	9,9	22	8	0,622	0,523
Гепатит С	49	18	19	6,9	15,493	<0,001
Всего	272	100	275	100	-	-

В основной группе пациентов чаще встречались пациенты из когорты МСМ (51,3 %), по сравнению с второй группой сравнения (31,3 %) ($\chi^2 = 22,208$; $p < 0,001$). Также в основной группе было намного меньше лиц состоящих в браке — 8,5 %, во второй группе сравнения таких пациентов было 22,2 % ($\chi^2 = 19,820$; $p < 0,001$). Об отсутствии постоянного полового партнера сообщали 70,6 % пациентов основной группы и 55,3 % пациентов второй группы сравнения ($\chi^2 = 13,743$; $p < 0,001$). Наличие случайных связей зафиксировано у 87,1 % пациентов основной группы, что значительно больше, чем у пациентов второй группы сравнения 59,6 % ($\chi^2 = 52,836$; $p < 0,001$). Опыт коммерческого секса значительно реже имели пациенты основной группы 10,1 % и значительно чаще — 19,6 % — пациенты второй группы сравнения ($\chi^2 = 10,965$; $p < 0,001$). Больные из основной группы достоверно чаще, употребляли инъекционные наркотики, а именно, в 9,2 % случаев, о подобном опыте сообщали лишь 2,5 % второй группы сравнения ($\chi^2 = 10,220$; $p = 0,020$). Злоупотребление алкоголем одинаково часто встречалось в обеих группах — 2,9 % и 4,4 % соответственно ($\chi^2 = 0,785$; $p = 0,510$). Также одинаково часто в обеих группах сравнения встречались другие ИППП в анамнезе — 9,9 % и 8 % соответственно ($\chi^2 = 0,622$; $p = 0,523$). Сопутствующая инфекция гепатита С зафиксирована у 18 %

больных из основной группы и у 6,9 % больных из группы сравнения ($\chi^2 = 15,493$; $p < 0,001$).

При расчете ОШ (таблица 4.2.2) для оценки вероятности возникновения сочетанной инфекции в зависимости от наличия гомосексуальных контактов (когорты MSM) было установлено, что возможность наличия сочетанной инфекции значимо выше ($OR = 2,297$) (в 2,2 раза) в данной группе.

Таблица 4.2.2 – Оценка вероятности наличия сочетанной инфекции сифилиса и ВИЧ в исследуемых группах с помощью метода отношения шансов (ОШ)

Фактор риска	p	Шанс выявить фактор риска в основной группе, P	Шанс выявить фактор риска в группе сравнения, P	OR для 95% ДИ	Нижняя граница для 95% ДИ (CI)	Верхняя граница для 95% ДИ (CI)	Стандартная ошибка ОШ (S)
MSM	<0,001	1,045	0,455	2,297	1,621	3,255	0,178
В браке	<0,001	0,092	0,285	0,324	0,194	0,541	0,262
Отсутствие постоянного партнера	<0,001	2,400	1,236	1,942	1,365	2,764	0,180
Более 3 партнеров за 6 месяцев	0,008	1,804	1,132	1,594	1,131	2,764	0,175
Наличие случайных связей	<0,001	6,771	1,477	4,583	2,984	7,038	0,219
Опыт коммерческого секса	0,001	0,110	0,244	0,451	0,275	0,741	0,253
Потребление инъекционных наркотиков	0,001	0,101	0,026	3,875	1,647	9,119	0,437
Злоупотребление алкоголем	0,375	0,030	0,046	0,664	0,267	1,651	0,465
Другие ИППП в анамнезе	0,430	0,110	0,087	1,267	0,703	2,286	0,301
Гепатит С	<0,001	0,220	0,074	2,961	1,692	5,179	0,285

Среди пациентов, состоящих в браке, сочетанная инфекция развивалась реже ($OR = 0,324$), но при этом нижняя граница доверительного интервала составила 0,194 это < 1 , что не позволяет говорить о достоверности данных. Также и фактор коммерческого секса $OR = 0,451$ (нижняя граница доверительного интервала — 0,275) не оказывал достоверного влияния на развитие сочетанной инфекции. Злоупотребление алкоголем, как и вышеуказанные факторы не оказывало достоверного влияния на наличие сочетанной инфекции $OR = 0,664$ (нижняя граница доверительного интервала — 0,267).

Наличие случайных половых связей — это весомый фактор, определяющий риск наличия сочетанной инфекции. У пациентов, имеющих случайные половые связи, вероятность наличия сочетанной инфекции в 4,5 раз выше ($OR = 4,583$).

Наличие постоянного полового партнера тесно связано с наличием сочетанной инфекции. У пациентов, у которых отсутствует постоянный половой партнер, шанс развития сочетанной патологии почти в 2 выше ($OR = 1,942$).

Среди пациентов, имеющих более 3-х партнеров за 6 месяцев, вероятность наличия сочетанной инфекции примерно в 1,5 раза выше ($OR = 1,594$).

Употребление инъекционных наркотиков увеличивает вероятность наличия сочетанной инфекции почти в 4 раза ($OR = 3,875$).

4.3. Характеристика рискованного поведения и социального статуса больных сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией

При анализе результатов анонимного анкетирования удалось уточнить уровень социальной адаптации пациентов с сочетанной инфекцией, а также ряд поведенческих особенностей.

Количество пациентов, не трудоустроенных на момент опроса, составляло 18,5 % в основной группе и 26,9 % в группе сравнения ($\chi^2 = 0,534$, $p = 0,465$). В основной группе чаще встречались пациенты, которые занимаются высококвалифицированным трудом (55,6 %, 38,5 %, $\chi^2 = 1,553$, $p = 0,213$), а также пациенты с высшим образованием (62,9 % и 42,3 %, $\chi^2 = 2,268$, $p = 0,132$). В обеих

группах пациенты одинаково часто занимали руководящие должности (33,3 % и 26,9 %, $\chi^2 = 0,681$, $p = 0,409$), также одинаково часто пациенты сообщали о неудовлетворенности своим профессиональным статусом (33,3 % и 38,5 %, $\chi^2 = 0,151$, $p = 0,697$).

Пациенты основной группы статистически значимо реже состояли в браке (18,5 % в основной, 46,2 % в группе сравнения, $\chi^2 = 4,643$, $p = 0,031$) и имели детей (7,4 % в основной, 30,8 % в группе сравнения, $\chi^2 = 0,040$, $p = 0,030$).

Пациенты основной группы чаще проживали одни (48,1 % и 26,9 %, $\chi^2 = 2,540$, $p = 0,111$) и реже с собственной семьей (30,8 %, 50 %, $\chi^2 = 2,297$, $p = 0,130$). С родителями пациенты обеих групп проживали одинаково часто (22,2 % и 23,7 %; $\chi^2 = 0,006$, $p = 0,941$).

При оценке собственных сфер общения пациенты обеих групп одинаково часто (33,3 %, 30,8 % $\chi^2 = 0,040$, $p = 0,842$) сообщали о плохих отношениях с родственниками и низком уровне семейной поддержки. В то же время 66,7 % больных из основной группы и 53,8 % больных из группы сравнения ($\chi^2 = 0,910$, $p = 0,340$) при оценке своего круга общения сообщали о наличии большого числа дружеских контактов и активном взаимодействии с ними.

Таблица 4.3.1 – Характеристика социальных факторов в группах сравнения

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		Критерий χ^2	p
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%		
Не трудоустроены на момент опроса	5	18,5	7	26,9	0,534	0,465
Не удовлетворены своим профессиональным статусом	9	33,3	10	38,5	0,151	0,697
Занимаются неквалифицированной деятельностью	6	22,2	9	34,6	1,003	0,317
Занимаются квалифицированной деятельностью	15	55,6	10	38,5	1,553	0,213
Работают в качестве руководителя	9	33,3	7	26,9	0,258	0,611

Продолжение таблицы 4.3.1

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		Критерий χ^2	p
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%		
Имеют среднее или неполное среднее образование	3	11,1	6	23,1	1,345	0,246
Имеют высшее образование	17	62,9	11	42,3	2,268	0,132
Имели судимости	3	11,1	5	19,2	0,681	0,409
Имели брачные отношения когда либо	5	18,5	12	46,2	4,643	0,031
Имеют детей	2	7,4	8	30,8	4,722	0,030
Не имели поддержки от близких и семьи	9	33,3	8	30,8	0,040	0,842
Имеют большой круг общения и социальных связей	18	66,7	14	53,8	0,910	0,340
Проживают одни	13	48,1	7	26,9	2,540	0,111
Проживают с собственной семьей	8	30,8	13	50	2,297	0,130
Проживают с родителями	6	22,2	6	23,7	0,006	0,941
Всего	27	100	26	100	3,199	0,074

Подавляющее большинство пациентов обеих групп отличались рискованным сексуальным поведением. Около половины пациентов обеих групп рано (до 16 лет) начинали половую жизнь (44,4 % и 53,8 % соответственно, $\chi^2 = 0,468$, $p = 0,494$).

Значительное число пациентов в обеих группах имели эпизоды незащищенных случайных связей (генитальных, анальных, оральных). Также пациенты обеих групп одинаково часто вступали в случайные связи в состоянии опьянения (44,4 % и 50 %, соответственно $\chi^2 = 0,164$, $p = 0,685$).

Большая часть пациентов основной группы (70,4 %) имели гомосексуальные контакты, что достоверно больше, чем в группе сравнения (42,3 %, $\chi^2 = 4,246$, $p = 0,039$).

О склонности к групповым половым контактам значительно чаще сообщали пациенты основной группы (59,3 % и 26,9 %, $\chi^2 = 5,638$, $p = 0,018$). Об использовании услуг коммерческого секса (потребители) сообщали 18,5 % и 23,1 % в группах сравнения ($\chi^2 = 0,167$, $p = 0,682$). Только 11,1 % пациентов основной группы когда-либо использовали ПреП ($\chi^2 = 0,181$, $p = 0,670$), при этом 37 % знают

об их существовании ($\chi^2 = 4,652$, $p = 0,031$). О нарушении психоэмоционального состояния после выявления ВИЧ инфекции сообщали 74,1 % пациентов основной группы, и только 22,2 % из них обращались за помощью психотерапевта.

Потребление наркотиков в виде эпизодов (22,8 %, 30,8 %, $\chi^2 = 0,498$, $p = 0,480$) или же зависимости (14,8 %, 11,5 %, $\chi^2 = 0,124$, $p = 0,725$) одинаково часто встречалось среди пациентов обеих групп. Об эпизодах злоупотребления алкоголем чаще сообщали пациенты группы сравнения (18,5 % и 30,8 %, $\chi^2 = 1,074$, $p = 0,300$).

Таблица 4.3.2 – Рискованное поведение пациентов в течение жизни

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		Критерий χ^2	p
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%		
Ранний дебют половой жизни (раньше 16 лет)	12	44,4	14	53,8	0,468	0,494
Однополые контакты	19	70,4	12	46,2	3,199	0,074
Эпизоды наркопотребления за всю жизнь	6	22,2	8	30,8	0,498	0,480
Наркозависимость	4	14,8	3	11,5	0,124	0,725
Употребление алкоголя с нежелательными последствиями и/или алкогольная зависимость	5	18,5	8	30,8	1,074	0,300
Случайные, незащищённые половые контакты за всю жизнь (анальные, вагинальные)	25	92,6	23	88,5	0,265	0,607
Случайные, незащищённые половые контакты за всю жизнь (оральные)	27	100	25	96,1	1,058	0,304

Продолжение таблицы 4.3.2

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		Критерий χ^2	p
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%		
Незащищённые половые контакты в алкогольном/ наркотическом опьянении	12	44,4	13	50	0,164	0,685
Использование коммерческого секса (как потребители)	5	18,5	6	23,1	0,167	0,682
Использование коммерческого секса в качестве работы	2	7,4	0	0	2,001	0,157
Эпизоды группового секса	16	59,3	7	26,9	5,638	0,018
Использовали ПРЕП	3	11,1	2	7,4	0,181	0,670
Знают о ПРЕП	10	37	3	11,5	4,652	0,031
Нарушение психо-эмоционального состояния после установления диагноза ВИЧ-инфекции	20	74,1	0	0		
Прибегали к помощи психотерапевта	6	22,2	4	15,4	0,405	0,525
Всего	27	100	26	100		

При изучении рискованного поведения пациентов за последние 6 месяцев также выявлен ряд особенностей (таблица 4.3.3). О наличии постоянного полового партнёра в течении полугода сообщали 40,7 % пациентов основной группы и 73,1 % пациентов группы сравнения ($\chi^2 = 4,399$, $p = 0,036$). О постоянном использовании презервативов за последнее полугодие сообщали 7,4 % больных основной группы и 19,2 % больных группы сравнения ($\chi^2 = 1,615$, $p = 0,204$). Большая часть пациентов основной группы (85,2 %) имели более 3 половых партнеров за последние полгода, в группе сравнения о подобном сообщали 53,8 %, ($\chi^2 = 6,173$, $p = 0,013$). При этом около половины больных основной группы вступали в незащищенные вагинальные и/или анальные контакты ($\chi^2 = 0,484$, $p = 0,487$). Подавляющее большинство

пациентов основной группы (88,9 %) вступали в случайные незащищенные оральные контакты, при этом в группе сравнения о подобном опыте сообщали лишь 42,3 % пациентов ($\chi^2 = 12,814$, $p = 0,001$).

Таблица 4.3.3 – Рискованное поведение пациентов за последние 6 месяцев

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		Критерий χ^2	p
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%		
Всегда пользовались презервативом(за полгода)	2	7,4	5	19,2	1,615	0,204
Имели постоянного полового партнёра	11	40,7	19	73,1	4,399	0,036
Имели 3 и более половых партнёра за полгода	23	85,2	14	53,8	6,173	0,013
Имели случайные, незащищённые вагинальные или анальные половые контакты за полгода	13	48,1	15	57,7	0,484	0,487
Имели случайные, незащищённые оральные половые контакты за полгода	24	88,9	11	42,3	12,814	<0,001
Наркопотребление за полгода	2	7,4	3	11,5	0,265	0,607
Употребление алкоголя с нежелательными последствиями и/или алкогольная зависимость за полгода	3	10,1	4	15,4	0,211	0,646
Случайные, незащищённые половые контакты в алкогольном или наркотическом опьянении за полгода	7	25,9	10	37	0,955	0,328
Всего пациентов	27	100	26	100		

Об эпизодах наркопотребления за последние 6 месяцев сообщали 7,4 % и 11,5 % пациентов в обеих группах ($\chi^2 = 0,265$, $p = 0,607$). Также за последние 6

месяцев 10,1 % и 15,4 % пациентов в группах сравнения ($\chi^2 = 0,211$, $p = 0,646$) имели опыт злоупотреблении алкоголем.

В основной группе 25,9 % пациентов вступали в незащищенные случайные связи в состоянии опьянения за последние полгода, в группе сравнения о подобном опыте сообщали 37 % пациентов, ($\chi^2 = 0,955$, $p = 0,328$).

Резюме

Таким образом, за 10 лет произошли существенные изменения эпидемиологических и медико-социальных показателей среди пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией. Значительно возросла доля мужчин с 59,7 %, до 92,6 % ($\chi^2 = 66,203$; $p < 0,001$), вместе с этим и доля МСМ с 16,5 % до 51,1 %, ($\chi^2 = 46,001$; $p < 0,001$). Отмечается выраженное снижение доли пациентов имеющих постоянного полового партнера ($\chi^2 = 8,550$; $p = 0,003$), а также выраженный рост доли пациентов, имеющих более 3 партнеров за 6 месяцев ($\chi^2 = 92,046$; $p < 0,001$). За исследуемый период времени значительно снизилась доля пациентов потребляющих инъекционные наркотики (с 30,9 % до 9,2 %, $\chi^2 = 31,500$; $p < 0,001$), и в тоже время возросла доля пациентов имеющих работу, а также доля пациентов, имеющих высшее образование ($\chi^2 = 49,428$; $p < 0,001$, $\chi^2 = 35,072$; $p < 0,001$).

Несмотря на схожесть факторов риска, вероятность наличия сочетанной инфекции сифилиса и ВИЧ-инфекции значительно больше при наличии следующих факторов риска: МСМ (OR = 2,297), отсутствие постоянного полового партнера (OR = 1,942), случайные половые связи (OR = 4,583), употребление инъекционных наркотиков (OR = 3,875).

В ходе подробной оценки социальной адаптации и рискованного поведения на примере группы пациентов ($n = 53$) выявлен ряд особенностей. Пациенты основной группы реже состояли в браке (18,5 % в основной, 46,2 % в группе сравнения, $\chi^2 = 4,643$, $p = 0,031$) и имели детей (7,4 % в основной, 26,9 % в группе сравнения, $\chi^2 = 0,040$, $p = 0,030$). Только 40,7 % пациентов основной группы имели постоянного партнера за последние полгода, в группе сравнения таких пациентов

было 73,1 % ($\chi^2 = 4,399$, $p = 0,036$). В основной группе отмечалась выраженная склонность к групповым связям (59,3 % и 26,9 %, $\chi^2 = 5,638$, $p = 0,018$). Помимо этого 88,9 % пациентов основной группы имели незащищенный оральный секс за последние полгода (в группе сравнения 42,3 %, $\chi^2 = 12,814$, $p = 0,001$).

ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКИЙ СТАТУС И ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИФИЛИСА У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

5.1. Клинический статус больных с первичным сифилисом

При анализе данных диагноз первичного сифилиса был установлен у 3 (1,1 %) больных из основной группы и у 6 больных (2,2 %) из группы сравнения. У двух пациентов основной группы выявлены эрозивные шанкры, и у одного пациента выявлен язвенный шанкр. У троих пациентов группы сравнения выявлены эрозивные шанкры и у двоих язвенные, при этом у одного из них первичный аффект локализовался на небной миндалине (шанкр-амигдалит). У всех, пациентов, кроме одного из основной группы наблюдался регионарный лимфаденит. В связи с малым количеством наблюдений клинические и лабораторные данные у пациентов с первичным сифилисом в обеих группах наблюдения не являлись статистически значимыми. У 14 (21,5 %) Среди больных основной группы и группы сравнения со вторичным сифилисом и ранним нейросифилисом выявлены сохранившиеся клинические признаки первичного сифилиса. В ходе анализа данных среди больных в основной группы было установлено 14 (21,5 %) случаев вторичного сифилиса, и 10 (8,7 %) случаев раннего нейросифилиса с сохраненными симптомами первичного периода сифилиса. Симптомы первичного периода выявлены и в 5 (4,8 %) случаях среди больных группы сравнения с ранним нейросифилисом а также в 12 (21,8 %) случаях среди больных группы сравнения с вторичным сифилисом (таблица 5.1.1).

Таблица 5.1.1– Больные с ранним нейросифилисом и вторичным сифилисом по оставшимся клиническим симптомам первичного сифилиса

Клинические признаки первичного сифилиса	Основная группа		Группа сравнения		Критерий χ^2	p
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%		
Лимфаденит (регионарный)	5	20,8	4	23,5	0,042	0,837

Продолжение таблицы 5.1.1

Клинические признаки первичного сифилиса	Основная группа		Группа сравнения		Критерий χ^2	p
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%		
Лимфаденит (Регионарный) и эрозивный сифилид	8	33,3	6	35,3	0,017	0,896
Лимфаденит (Регионарный) и язвенный сифилид	5	20,8	4	23,5	0,042	0,837
Лимфаденит (Регионарный) язвенный сифилид и эрозивный сифилид	1	4,2	0	0	0,726	0,394
Эрозивный сифилид	2	8,3	3	17,6	0,806	0,369
Язвенный сифилид	3	12,5	0	0	2,293	0,130
Всего	24	100	17	100	1,376	0,241

При анализе проявлений первичного сифилиса, сохранившихся в группах сравнения, выявлено следующее. Сочетание регионарного лимфаденита с эрозивной сифиломой у 33,3 % больных из основной группы а также у 35,3 % больных из группы сравнения ($\chi^2 = 0,017$, $p = 0,896$). Язвенный сифилид сочетался с регионарным лимфаденитом у 20,8 % больных из основной группы и у 23,5 % больных из группы сравнения ($\chi^2 = 0,042$, $p = 0,837$). Эрозивный сифилид без лимфаденита отмечался у 8,3 % больных из основной группы и у 17,6 % больных из группы сравнения ($\chi^2 = 0,806$, $p = 0,369$). У 3 больных (12,5 %) из основной группы отмечено наличие только язвенной формы сифилида, в группе сравнения таких пациентов не выявлено ($\chi^2 = 2,293$, $p = 0,130$).

Таким образом, более чем у 20 % больных со вторичным сифилисом и нейросифилисом в обеих группах, были выявлены проявления первичного сифилиса. В основной группе чаще встречались язвенный сифилид (12,5 %, $\chi^2 = 2,293$, $p = 0,130$), другие проявления первичного сифилиса можно было встретить одинаково часто в обеих группах.

5.2. Клинико-лабораторные характеристики вторичного периода сифилиса

Особенности вторичного сифилиса были проанализированы у 65 больных из основной группы и у 55 больных из группы сравнения (таблица 5.2.1). У подавляющего большинства пациентов можно было обнаружить проявления полиаденита (78,5 % и 78,2 % соответственно) ($\chi^2 = 0,001$, $p = 0,970$). Характерный полиморфизм высыпаний встречался у пациентов обеих групп. Среди клинических проявлений вторичного сифилиса чаще всего в обеих группах встречалась розеолезная сыпь (69,2 % и 72,7 % соответственно) ($\chi^2 = 0,176$, $p = 0,675$).

Таблица 5.2.1– Больные в исследуемых группах по клинической картине вторичного периода сифилиса

Клинические признаки вторичного сифилиса	Основная группа		Группа сравнения		χ^2	p
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%		
Полиаденит (распространенный)	51	78,5	43	78,2	0,001	0,970
Мономорфные сифилиды	40	61,5	35	63,6	0,056	0,813
Полиморфные сифилиды	11	16,9	8	14,5	0,126	0,722
Розеолезные сифилиды	45	69,2	40	72,7	0,176	0,675
Папулезные сифилиды	25	38,5	16	29,1	1,163	0,281
Пустулезные сифилиды	0	0	0	0	-	-
Лейкодерма	0	0	0	0	-	-
Диффузная сифилитическая алопеция	1	1,5	0		0,853	0,356
Очаговая сифилитическая алопеция	1	1,5	1	1,8	0,014	0,905
Сифилиды на ладонях и подошвах	17	26,2	10	18,2	1,086	0,297
Сифилиды лица и ВЧГ	4	6,2	1	1,8	1,402	0,236
Сифилиды на половых органах	10	15,4	12	21,8	0,824	0,364
Сифилиды полости рта	6	9,2	10	18,2	2,066	0,151
Всего	65	100	55	100	0,932	0,334

Проявления вторичного сифилиса в виде папул встречались незначительно чаще среди больных в основной группе (38,5 %), чем среди больных в группе сравнения (29,1 %) ($\chi^2 = 1,163$, $p = 0,281$). В группах сравнения не было установлено ни одного случая с проявлениями в виде пустулезных сифилид, и в виде сифилитической лейкодермы. У двоих пациентов основной группы, а также у одного пациента группы сравнения установлены проявления диффузной и очаговой сифилитической алопеции. В полости рта, сифилиды встречались незначительно чаще в группе сравнения 9,2 % и 18,2 % соответственно ($\chi^2 = 2,006$, $p = 0,151$). Характерные для сифилиса высыпания на гениталиях одинаково часто встречались в обеих группах у 15,4 % и 21,8 % пациентов соответственно ($\chi^2 = 0,824$, $p = 0,364$). В основной группе обнаружена тенденция в виде более частой локализации сифилид на коже ладоней и подошв: 26,2 % в основной группе и 18,2 % в группе сравнения ($\chi^2 = 1,086$, $p = 0,297$), а также у пациентов основной группе сифилиды чаще можно было обнаружить на волосистой части головы и лице — 6,2 % и 1,8 % ($\chi^2 = 1,402$, $p = 0,236$). Статистически значимых различий между группами не наблюдалось.

По результатам анализа серологического обследования пациентов, было установлено, что среди всех пациентов с диагнозом вторичный сифилис в обеих группах преобладающее большинство имели МРП титр 1/16 и 1/32 (таблица 5.2.2). В основной группе чаще встречался титр 1/32 (выявлено 17 пациентов, 26,2 %). В группе сравнения выявлено 10 (18,2 %) пациентов с титром МРП 1/32, ($\chi^2 = 1,558$; $p = 0,493$). В группе сравнения преобладал титр МРП 1/16 (выявлено 13 пациентов, 23,6 %). В основной группе выявлено также 13 (20 %) пациентов с данным титром МРП ($\chi^2 = 1,558$; $p = 0,493$).

Таблица 5.2.2– Результаты МРП у пациентов с вторичным сифилисом в группах сравнения до начала терапии

Название лабораторной реакции	Группы						χ^2 ; p
	Основная			Сравнения			
	Титр (результат)	Кол-во пациентов	%	Титр (результат)	Кол-во пациентов	%	
МРП	Отрицательный	2	3,1	Отрицательный	2	3,6	1,558; 0,493
	2ps	1	1,5	3 ps	0	0	
	1/2	2	3,1	1/2	8	14,5	
	1/4	9	13,8	1/4	7	12,7	
	1/8	4	6,2	1/8	6	10,9	
	1/16	13	20	1/16	13	23,6	
	1/32	17	26,2	1/32	10	18,2	
	1/64	9	13,8	1/64	8	14,5	
	1/128	4	6,2	1/128	1	1,8	
	1/256	3	4,6	1/256	0	0	
	1/512	1	1,5	1/512	0	0	
Всего	-	65		-	55		

В обеих группах выявлено по 2 пациента (3,1 % и 3,6 % соответственно) с отрицательной МРП. В основной группе было выявлено 17 пациентов (26,2 %) с высоким титром МРП 1/64 и более. В группе сравнения высокий титр МРП определялся у 9 пациентов (16,3 %).

В обеих группах сравнения определялись резко положительные результаты реакции ИФА-суммарной (таблица 5.2.3). Реакция ИФА IgM была положительной у 52 (80 %) больных из основной группы а также у 43 (78,2 %) больных из группы сравнения ($\chi^2 = 0,060$; p = 0,807).

Таблица 5.2.3 – Серологические реакции среди больных с диагнозом вторичный сифилис в группах сравнения

Серологическая реакция	Результат (положительная реакция (+); отрицательная реакция (-))	Основная группа		Группа сравнения		χ^2	p
		Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%		
МРП	+	63	96,9	53	96,4	0,029	0,865
	-	2	3,1	2	3,6		
IgM+ IgG ИФА	+	65	100	55	100	-	-
	-	0	0	0	0		
IgM ИФА	+	52	80	43	78,2	0,060	0,807
	-	13	20	12	21,8		
ИФА IgG	+	65	100	55	100	0,060	0,807
	-	0	0	0	0		
РПГА	+	65	100	55	100	-	-
	-	0	0	0	0		
РИФ (abc).	+	52	80	50	90,9	2,781	0,095
	-	0	0	0	0		
РИФ (200)	+	45	69,2	43	78,2		-
	-	1	1,5	3	5,5		
	Сомн.	7	10,8	4	7,3		
Всего		65	100	55	100	0,932	0,334

Результаты РИФ 200 были положительны у 45 (69,2 %) и 43 (78,2 %) пациентов соответственно, отрицательные значения наблюдались у одного (1,5 %) больного из основной группы и у 3 больных из группы сравнения (5,5 %) соответственно, у 7 (10,8 %) больных из основной группы и у 4 (7,3 %) больных из группы сравнения наблюдался сомнительный результат данного теста. Соответственно не было выявлено достоверной разницы в результатах реакции используемых серологических тестов.

У подавляющего большинства пациентов в обеих группах результат РПГА (таблица 6.2.4) был резко положителен (4+): 87,7 % в основной группе и 89,1 % в группе сравнения, ($\chi^2 = 0,057$, $p = 0,812$).

Таблица 5.2.4 – Результаты РПГА перед началом специфической терапии у пациентов с диагнозом вторичный сифилис в группах сравнения

Серологическая реакция	Основная			Сравнения			χ^2 ; p
	Результат	Кол-во пациентов	%	Результат	Кол-во пациентов	%	
РПГА	Отрицат.	0	0	Отрицат.	0	0	0,057; 0,812
	2(+)	3	4,6	2 (+)	2	3,6	
	3(+)	5	7,7	3 (+)	4	7,3	
	4(+)	57	87,7	4 (+)	49	89,1	
Всего	-	65	0	-	55	100	

В 5 (7,7 %) случаях среди больных основной группы и у 4 (7,3 %) случаях среди больных группы сравнения был установлен слабоположительный результат (3+) качественной РПГА. Еще более слабоположительный результат (2+) данной реакции был установлен в 3 (4,6 %) случаях среди больных основной группы и в 2 (3,6 %) случаях среди больных группы сравнения. Ни в одной из исследуемых групп не был выявлен отрицательный результат реакции РПГА.

Таким образом, среди больных из основной группы с вторичным сифилисом отмечалась тенденция к более частому расположению сифилид на коже ладоней, подошв, волосистой части головы и лица ($\chi^2 = 1,402$, $p = 0,236$; $\chi^2 = 1,086$, $p = 0,297$), также отмечалась тенденция к более частому выявлению титра МРП 1/32 ($\chi^2 = 1,558$; $p = 0,493$). Не было выявлено статистически значимых различий в клинических и лабораторных проявлениях вторичного сифилиса в группах наблюдения.

5.3. Лабораторные характеристики скрытого периода сифилиса (раннего и позднего) у больных с ВИЧ-инфекцией

Выполнен анализ лабораторных данных среди 40 пациентов основной группы и 44 пациентов группы сравнения с ранним скрытым сифилисом.

Результаты суммарной реакции ИФА у подавляющего большинства пациентов в обеих группах были положительными. (таблица 5.3.1)

Таблица 5.3.1 – Серологические реакции у больных с ранним скрытым сифилисом в группах сравнения

Серологическая реакция	Результат (положительная реакция (+); отрицательная реакция (-))	Основная		Сравнения		χ^2	p
		Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%		
МРП	+	30	75	38	86,4	1,755	0,185
	-	10	25	6	13,6		
IgM+ IgG ИФА	+	40	100	41	93,2	2,828	0,093
	-	0	0	3	6,8		
IgM (ИФА)	+	13	32,5	26	59,1	5,956	0,015
	-	27	67,5	18	40,9		
IgG (ИФА)	+	40	100	41	93,2	2,828	0,093
	-	0	0	3	6,8		
РПГА	+	39	97,5	44	100	1,113	0,291
	-	0	0	0	0		
	сомн.	1	2,5	0	0		
РИФ (абс).	+	31	77,5	38	97,4	0,806	0,369
	-	0	0	1	2,6		
	не выполнялась	9	22,5	5	11,4		
РИФ (200)	+	22	70,1	34	87,2	-	-
	-	7	22,6	4	10,3		
	сомн.	2	6,5	1	2,6		
	не выполнялась	9	22,5	5	11,4		
всего		40	100	44	100		

Результат теста ИФА (IgM) у пациентов основной группы с ранним скрытым сифилисом был достоверно реже положительным, и выявлен лишь у 13 (32,5 %) пациентов. В группе сравнения положительный результат данной реакции выявлен у 26 (59,1 %) пациентов ($\chi^2 = 5,956$, $p = 0,015$). Результаты тестов, ИФА (IgG) были положительными у всех пациентов в основной группе и у 41 (93,2 %) пациентов в группе сравнения ($\chi^2 = 2,828$, $p = 0,093$). В обеих группах преобладала

положительная реакция РПГА и лишь у одного (2,5 %) пациента основной группы наблюдалась сомнительная реакция. Реакции РИФ200 и РИФаБс не проводились у 9 (22,5 %) больных из основной группы и у 5 (11,4 %) больных из группы сравнения. Результаты РИФаБс были положительны у всех пациентов основной группы а также у 38 (97,4 %) пациентов группы сравнения ($\chi^2 = 0,806$, $p = 0,369$). Отрицательные значения РИФ200 выявлены у 7 (17,5 %) пациентов основной группы а также у 4 (9,1 %) пациентов группы сравнения, у 2 (6,5 %) больных из основной группы и у одного (2,6 %) больного из группы сравнения наблюдался сомнительный результат данного теста.

Среди больных с ранним скрытым сифилисом в основной группе (таблица 5.3.2) преобладал отрицательный результат МРП (7 пациентов, 17,5 %), а также титр $1/4$ (7 пациентов, 17,5 %). В это же время в группе сравнения преобладал титр $1/16$ (10 пациентов, 22,7 %) и $1/32$ (8 пациентов, 18,2 %) ($\chi^2 = 5,899$, $p = 0,823$)

Таблица 5.3.2 – Результаты реакции МРП у пациентов с ранним скрытым сифилисом в группах сравнения до начала терапии

Название лабораторной реакции	Группы						χ^2 ; p
	Основная			Сравнения			
	Титр (результат)	Кол-во пациентов	%	Титр (результат)	Кол-во пациентов	%	
МРП	Отрицательный	7	17,5	Отрицательный	7	15,9	5,899; 0,823
	2 ps	1	2,5	2 ps	2	4,5	
	1/2	4	10	1/2	4	9,1	
	1/4	7	17,5	1/4	6	13,6	
	1/8	8	20	1/8	4	9,1	
	1/16	6	15	1/16	10	22,7	
	1/32	4	10	1/32	8	18,2	
	1/64	2	5	1/64	2	4,5	
	1/128	0	0	1/128	1	2,3	
	1/256	1	2,5	1/256	0	0	
	1/512	0	0	1/512	0	0	
Всего	40	100		44	100		

Титр МРП 1/8 чаще определялся среди больных основной группе (20 %) чем в группе сравнения (9,1 %). Титр МРП 1/32 чаще встречался среди больных из группы сравнения: у 8 человек (18,2 %) и 4 человек (10 %) соответственно. В основной группе было выявлено 3 пациента (7,5 %) с высоким титром МРП 1/64 и более. В группе сравнения высокий титр МРП определялся также у 3 пациентов (6,8 %).

Анализ лабораторных особенностей позднего скрытого сифилиса был проведен у 37 больных основной группы и у 50 больных группы сравнения.

Отмечается преобладание положительного значения МРП в обеих группах: 56,8 % в основной группе и 58 % в группе сравнения. Результаты суммарной реакции ИФА у всех пациентов в группах сравнения были положительными (таблица 5.3.3).

Таблица 5.3.3 – Серологические реакции с сывороткой у больных с поздним скрытым сифилисом в группах сравнения

Серологическая реакция	Результат (положительная реакция (+); отрицательная реакция (-))	Группы				χ^2	p
		Основная		Сравнения			
		Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%		
МРП	+	21	56,8	29	58	0,013	0,908
	-	16	43,2	21	42		
IgM+ IgG ИФА	+	37	100	50	100	-	-
	-	0	0	0	0		
IgM ИФА	+	0	0	3	6	2,299	0,129
	-	36*	97,3	47	94		
IgG ИФА	+	37	100	50	100	-	-
	-	0	0	0	0		
РПГА	+	37	100	50	100	-	-
	-	0	0	0	0		
	сомн.	0	0	0	0		

Продолжение таблицы 5.3.3

Серологическая реакция	Результат (положительная реакция (+); отрицательная реакция (-))	Группы				χ^2	P
		Основная		Сравнения			
		Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%		
РИФ (абс.)	+	22	91,7	36	97,3	0,987	0,320
	-	1	4,2	0	0		
	сомн.	1	4,2	1	2,7		
	не выполнялась	13	35,1	13	26		
РИФ (200)	+	12	66,7	27	77,1	0,671	0,413
	-	4	22,2	2	5,7		
	сомн.	2	11,1	6	17,1		
	не выполнялась	19	51,4	15	30		
всего		37	100	50	100		

*у одного пациента реакция не выполнена по техническим причинам

У подавляющего большинства пациентов обеих групп преобладали отрицательные результаты теста ИФА (IgM). Так в основной группе установлено 97,3 % таких случаев, а в группе сравнения 94 %.

У 13 (35,1 %) больных из основной группы а также у 13 (16%) больных из группы сравнения не выполнялась реакция РИФабс. Среди больных из основной группы в 22 случаях (91,7 %), а также среди больных из группы сравнения в 36 случаях (97,3 %) был зафиксирован положительный результат реакции РИФабс ($\chi^2 = 0,987$, $p = 0,320$). У 19 (51,4 %) пациентов основной группы и у 15 (30 %) пациентов группы сравнения реакция РИФабс не проводилась. Результат РИФ200 был положительным у 12 (66,7 %) больных из основной группы а также у 27 (77,1 %) больных из группы сравнения ($\chi^2 = 0,671$, $p = 0,413$). Выявлен отрицательный результат РИФ200 у 4 (22,2 %) больных из основной группы, а также у 2 (5,7 %) больных из группы сравнения. Сомнительный результат данного теста наблюдался у 2 (11,1 %) больных из основной группы и у 6 (17,1 %) больных из группы сравнения.

В группах сравнения с поздним скрытым сифилисом (таблица 5.3.4) преобладал отрицательный титр МРП, как у 16 (43,2 %) больных из основной

группы, так и у 21 (42 %) больного из группы положительного результата реакции зафиксировано не было. Среди пациентов основной группы в 10 случаях (20 %) зафиксирован титр МРП (1/2), такой же титр выявлен у 5 (13,5 %) пациентов из группы сравнения ($\chi^2 = 7,880$; $p = 0,641$).

Таблица 5.3.4 – Результаты реакции МРП с сывороткой у пациентов с поздним скрытым поздним сифилисом в группах сравнения до начала терапии

Название лабораторной реакции	Основная группа			Группа сравнения			χ^2 ; p
	Титр (результат)	Кол-во пациентов	%	Титр (результат)	Кол-во пациентов	%	
МРП	Отрицат.	16	43,2	Отрицат.	21	42	7,880; 0,641
	2 ps	3	8,1	2 ps	3	6	
	1/2	5	13,5	1/2	10	20	
	1/4	1	2,7	1/4	6	12	
	1/8	4	10,8	1/8	2	4	
	1/16	4	10,8	1/16	5	10	
	1/32	1	2,7	1/32	1	1	
	1/64	1	2,7	1/64	0	0	
	1/128	0	0	1/128	0	0	
	1/256	1	2,7	1/256	0	0	
	1/512	0	0	1/512	0	0	
Всего	-	37	100	-	50	100	

Титр МРП 1/16 наблюдался у 4 (10,8 %) больных из основной группы и у 5 (10 %) больных из группы сравнения. Высокие титры МРП (1/64 и более) встречались лишь у 2 (5,4 %) пациентов основной группы и ни у одного пациента группы сравнения. Наблюдалось равномерное распределение больных со скрытыми формами сифилиса в зависимости от титра антител МРП во время поступления на стационарное лечение в группах сравнения.

Таким образом, у пациентов группы сравнения с ранним скрытым сифилисом чаще (59,1 %) регистрировался положительный результат реакции ИФА (IgM) чем у пациентов основной группы (32,5 %) ($\chi^2 = 5,956$, $p = 0,015$). Других достоверных различий по результатам серологических исследований не было выявлено.

5.4. Характеристика клинического статуса и лабораторных проявлений у больных с нейросифилисом и ВИЧ-инфекцией

Диагноз нейросифилиса был установлен у 115 (42,3 %) больных из основной группы и 105 (38,2 %) больных из группы сравнения. Так у 98 (85,2 %) больных из основной группы и у 77 (73,3 %) больных из группы сравнения установлен диагноз раннего нейросифилиса, в то же время у 17 (14,8 %) и у 28 (26,7 %) больных установлен диагноз позднего нейросифилиса.

Большинству пациентов в ходе обследования и лечения врачом-неврологом была рекомендована люмбальная пункция. Так в основной группе число таких пациентов составило 268 (98,5 %), а в группе сравнения — 250 (90,9 %) (таблица 5.4.1). Пункция не проводилась у 78 (29,1 %) и у 68 (27,2 %) из тех, кому была рекомендована, в связи с отказом пациентов. У трех (1,1 %) больных из основной группы и четырех (1,6 %) из группы сравнения исследование не было проведено из-за противопоказаний.

Таблица 5.4.1 – Частота выполнения и результаты люмбальной пункции у пациентов в группах сравнения

Люмбальная пункция	Основная группа		Группа сравнения	
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%
Назначено	268	100	250	100
Случаи отказа пациентов	78	29,1	67	27,2
Не выполнено из-за наличия противопоказаний	3	1,1	4	1,6

Продолжение таблицы 5.3.3

Люмбальная пункция		Основная группа		Группа сравнения	
		Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%
Проведено		187	69,8	179	71,6
Подтвержден нейросифилис	От количества пациентов, которым назначена люмбальная пункция	115	42,9	105	42
	От количества пациентов, которым была выполнена люмбальная пункция		61,5		58,7
Нейросифилис не подтвержден	От количества пациентов, которым назначена люмбальная пункция	70	26,1	74	29,6
	От количества пациентов, которым была выполнена люмбальная пункция		37,4		41,6

По результатам исследования СМЖ у пациентов основной группы нейросифилис был диагностирован в 61,5 % случаев (от общего количества пациентов которым было выполнено исследование) а также в 42,9 % случаев из числа пациентов, которым исследование проводилось. Аналогичная картина наблюдалась и в группе сравнения, так нейросифилис был подтвержден в 58,7 % случаев (от всех пациентов, кому проводилось исследование), и соответственно в 42 % случаев среди пациентов, которым проведение пункции было рекомендовано.

Симптомы вовлечения в процесс нервной системы у пациентов с подтвержденным нейросифилисом выявлялись одинаково часто: в 12 случаях (10,4 %) среди больных из основной группы и в 9 случаях (8,6 %) среди больных из группы сравнения, ($\chi^2 = 0,221$, $p = 0,638$). Характерное для сифилиса поражение органов зрения и ЛОР-органов значительно чаще встречалось в основной группе у 14 (12,2 %) пациентов, по сравнению с двумя (1,8 %) случаями в группе сравнения ($\chi^2 = 8,583$, $p = 0,003$) (таблица 5.4.2).

Таблица 5.4.2 – Характерное для нейросифилиса поражение ЦНС, органов зрения и ЛОР-органов у пациентов в группах сравнения

Характерное для нейросифилиса поражение	Основная группа		Группа сравнения		Критерий χ^2	p
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%		
ЦНС	12	10,4	9	8,6	0,221	0,638
Органы зрения ЛОР органы и	14	12,2	2	1,8	8,583	0,003
Не установлено	89	77,4	94	89,5	5,775	0,016
Всего	115	100	105	100	-	-

По результатам осмотра специалистов у 89 (77,4 %) пациентов основной группы и у 94 (89,5 %) пациентов группы сравнения не было выявлено клинических признаков поражения центральной нервной системы, органов зрения и ЛОР-органов при нейросифилисе ($\chi^2 = 5,775$, $p = 0,016$).

Очаговая неврологическая симптоматика преобладала в структуре поражения нервной системы (таблица 5.4.3) в обеих группах наблюдения. Характерные симптомы были зафиксированы врачом неврологом в 6 случаях (23,1 %) среди больных из основной группы, и в 5 случаях (45,5 %) среди больных из группы сравнения. У 5 (19,2 %) больных из основной группы и у 4 (36,4 %) больных из группы сравнения выявлен специфический менингит.

Таблица 5.4.3 – Специфическое поражения центральной нервной системы, органов зрения и ЛОР-органов при нейросифилисе (структура)

Типы поражения центральной нервной системы, органов зрения и ЛОР-органов у больных с нейросифилисом	Основная группа		Группа сравнения	
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%
Нервная система				
Рассеянная очаговая симптоматика	6	23,1	5	45,5
Менингит (сифилитический)	5	19,2	4	36,4
Tabes dorsales	1	3,8	0	0
Итого	12	46,2	9	81,9

Продолжение таблицы 5.4.3

Типы поражения центральной нервной системы, органов зрения и ЛОР-органов у больных с нейросифилисом	Основная группа		Группа сравнения	
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%
ЛОР органы				
Тугоухость	2	7,7	1	9,1
Другое поражение ЛОР органов (неуточненное)	1	3,8	0	0
Итого	3	11,5	1	9,1
Органы зрения				
Воспаление зрительного нерва (папиллит)	1	3,8	0	0
Иридоциклит (передний увеит)	3	11,5	0	0
Хориоидит (задний увеит)	2	7,7	0	0
Панувеит	3	11,5	1	9,1
Итого	11	42,3	1	9,1
Всего	26	100	11	100

Двухсторонняя тугоухость была установлена у 2 (7,7 %) больных основной группы а также у 1 (9,1 %) больного группы сравнения. В структуре поражения органов зрения лишь у одного пациента группы сравнения (9,1 %) наблюдался генерализованный увеит. В основной группе у 11 пациентов наблюдались различные формы поражения органов зрения. У 1 (3,8 %) пациента был выявлен папиллит, у 3 (11,5 %) передний увеит, у 2 (7,7 %) пациентов — задний увеит, и у 3 пациентов (11,5 %) — генерализованный увеит.

Результаты МРП у больных с ранним нейросифилисом приведены ниже (таблица 5.4.4).

Таблица 5.4.4 – Результаты реакции МРП с сывороткой у пациентов с ранним нейросифилисом в группах сравнения до начала терапии

Название лабораторной реакции	Титр (результат)	Основная группа		Группа сравнения		χ^2 ; p
		Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%	
МРП	Отрицательный	6	6,1	2	2,6	8,887; 0,842
	2 ps	1	1	0	0	
	3 ps	0	0	0	0	

Продолжение таблицы 5.4.4

Название лабораторной реакции	Титр (результат)	Основная группа		Группа сравнения		χ^2 ; p
		Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%	
МРП	4 ps	1	1	0	0	8,887; 0,842
	1/2	7	7,1	4	5,2	
	1/4	4	4,1	5	6,5	
	1/8	11	11,2	10	13	
	1/16	16	16,3	20	26	
	1/32	33	33,7	25	32,5	
	1/64	11	11,2	8	10,4	
	1/128	5	5,1	3	3,9	
	1/256	3	3,1	0	0	
	1/512	0	0	0	0	
	1/1024	0	0	0	0	
	1/2048	1	1	0	0	
Всего	-	98	100	77	100	

В группах сравнения с ранним нейросифилисом преобладал титр МРП 1/32. Он был выявлен у 33 (33,7 %) больных из основной группы и у 25 (32,5 %) больных из группы сравнения. Титр МРП (1/16) был зарегистрирован у 16 (16,3 %) больных из основной группы и у 20 (26 %) больных из группы сравнения. Титр МРП 1/8 наблюдался у 11 (11,2 %) больных из основной группы и у 10 (13 %) пациентов группы сравнения. Лишь у 20 (20,4 %) пациентов основной группы и у 11 (14,3 %) установлены высокие титры МРП (1/64 и более). В целом больные с ранним нейросифилисом по титру антител в МРП во время поступления на стационарное лечение в основной группе и в группе сравнения распределялись равномерно ($\chi^2 = 8,887$; $p = 0,842$).

Результаты МРП у пациентов с поздним нейросифилисом приведены ниже (таблица 5.4.5).

Таблица 5.4.5 – Результаты реакции МРП с сывороткой у пациентов с поздним нейросифилисом в группах сравнения до начала терапии

Название лабораторной реакции	Титр (результат)	Основная группа		Группа сравнения		χ^2 ; p
		Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%	
МРП	Отрицательный	1	5,9	6	21,4	1,270; 0,533
	2 ps	0	0	0	0	
	3 ps	0	0	0	0	
	4 ps	0	0	0	0	
	1/2	5	29,4	3	10,7	
	1/4	1	5,9	2	7,1	
	1/8	2	11,8	7	25	
	1/16	2	11,8	7	25	
	1/32	3	17,6	3	10,7	
	1/64	0	0	0	0	
	1/128	1	5,9	0	0	
	1/256	1	5,9	0	0	
	1/512	1	5,3	0	0	
	1/1024	0	0	0	0	
	1/2048	0	0	0	0	
Всего	-	17	100	28	100	

В группах сравнения с поздним нейросифилисом преобладал титр МРП 1/2. Он был выявлен у 5 (29,4 %) больных из основной группы, а также у 3 (10,7 %) больных из группы сравнения. Титр МРП 1/16 зарегистрирован у 2 (11,8 %) больных из основной группы и у 7 (25 %) больных из группы сравнения. Титр МРП 1/8 наблюдался также у 2 (11,2 %) больных из основной группы и у 7 (25 %) больных из группы сравнения. Высокие титры МРП (1/64 и более) встречались лишь у 3 (17,6 %) больных из основной группы и ни у одного больного из группы сравнения. В целом больные с поздним нейросифилисом по титру антител в МРП во время поступления на стационарное лечение в основной группе и в группе сравнения распределялись равномерно ($\chi^2 = 1,270$; $p = 0,533$).

По результатам теста РПГА с сывороткой в обеих группах преобладали положительные результаты (таблица 5.4.6).

Таблица 5.4.6 – Результаты трепонемных серологических реакций (РПГА) с сывороткой у пациентов с ранним и поздним сифилисом в группах сравнения

Форма	Результат	Основная группа		Группа сравнения		χ^2 ; p
		Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%	
Ранний нейросифилис	Отрицательный	0	0	0	0	1,558; 0,493
	3 (+)	4	4,1	1	1,3	
	4 (+)	94	95,9	76	98,7	
Всего		98	100	77	100	
Поздний нейросифилис	Отрицательный	0	0	0	0	1,964; 0,346
	3 (+)	0	0	2	7,1	
	4 (+)	17	94,7	26	92,9	
Всего		17	100	28	100	

*Одному пациенту реакция не ставилась по техническим причинам

В 4 случаях (4,1 %) среди пациентов основной группы а также в 1 случае (1,3 %) среди пациентов группы сравнения с ранним нейросифилисом был зафиксирован слабоположительный результат (3+) качественной РПГА. Лишь в 2 случаях (7,1 %) среди пациентов группы сравнения и ни в одном случае среди основной группы был установлен слабоположительный результат (3+) данной реакции. Случай с отрицательным результатом не были зафиксирован ни в одной группе.

Суммарная реакция ИФА была положительной у 100 % пациентов при раннем и позднем нейросифилисе в обеих группах сравнения (таблица 5.4.7).

Таблица 5.4.7 – Серологические реакции с сывороткой у больных с ранним и поздним нейросифилисом в группах сравнения

Форма	Положительный результат ИФА	Основная группа		Группа сравнения		χ^2 ; p
		Кол-во пациентов	%	Число больных, человек	%	
Ранний нейросифилис	ИФА (IgM+IgG) суммарная	98	100	77	100	-
	IgM	61	62,2	55	71,4	1,627; 0,202
	IgG	98	100	77	100	-
Всего		98	100	77	100	-
Поздний нейросифилис	ИФА (IgM+IgG) суммарная	17	100	28	100	
	IgM	5	26,3	9	32	0,037; 0,848
	IgG	17	100	28	100	-
Всего	17		100	28	100	-

Среди пациентов основной группы с ранним нейросифилисом в 61 (62,2 %) случае результат ИФА IgM был положительным, в группе сравнения положительный результат был отмечен у 55 (71,4 %) пациентов ($\chi^2 = 1,627$, $p = 0,202$). В 5 случаях (26,3 %) среди пациентов основной группы и в 9 случаях (32 %) среди пациентов группы сравнения ($\chi^2 = 0,184$, $p = 0,668$) с поздним нейросифилисом была установлена положительная реакция.

В основной группе у 115 (42,9 %) больных были отмечены изменения ликвора патологического характера. В группе сравнения подобные нарушения выявлены у 105 больных (42 %).

Реакция иммунофлюоресценции с цельным ликвором (РИФц), и реакция пассивной гемагглютинации были положительными у всех пациентов с ранними и поздними формами поражения ЦНС в группах сравнения.

У пациентов с поздним нейросифилисом отмечались некоторые различия между группами по основным показателям в ликворе (белок, глюкоза, цитоз), (таблица 5.4.8)

Таблица 5.4.8 – Результаты лабораторных реакций со СМЖ среди пациентов с нейросифилисом в группах сравнения

Нейросифилис	Исследование СМЖ	Группы	Q		Критерий U (Манна-Уитни) (z; p)
			Me	25%; 75%	
Ранний	Протеинорахия	Основная группа	0,47	0,4;0,6	-0,299; 0,765
		Группа сравнения	0,49	0,39;0,56	
	Уровень глюкозы	Основная группа	3,5	3,50;3,50	-1,101; 0,271
		Группа сравнения	3,4	3,2;3,6	
	Плеоцитоз	Основная группа	4,0	1,85;7	-0,216; 0,828
		Группа сравнения	4,0	2;7,15	
Поздний	Протеинорахия	Основная группа	0,50	0,43;0,66	-1,984; 0,047
		Группа сравнения	0,43	0,38;0,605	
	Уровень глюкозы	Основная группа	3,4	3,32;3,55	-1,073; 0,142
		Группа сравнения	3,5	3,4;3,825	
	Плеоцитоз	Основная группа	6,6	2,98;14	-2,525; 0,012
		Группа сравнения	2,3	1,5;6,75	

В основной группе у больных с поздним нейросифилисом значительно чаще регистрировались случаи с более высокими показателями уровня белка чем в группе сравнения ($Me_1 0,50$; $Me_2 0,43$; $z = -1,984$, $p = 0,047$), (таблица 5.4.8).

Также был зафиксирован значимо более высокий уровень цитоза в СМЖ у больных из основной группы в сравнении с показателями СМЖ у больных из группы сравнения ($Me_1 6,6$; $Me_2 2,3$; $z = -2,525$, $p = 0,012$). Не было зафиксировано достоверных различий уровня глюкозы в СМЖ в группах сравнения ($Me_1 3,4$; $Me_2 3,5$; $z = -1,073$, $p = 0,142$)

У пациентов в группах сравнения с ранним нейросифилисом показатели цитоза, глюкозы и белка не имели значимых статистически различий в группах наблюдения.

По результатам серологического исследования ликвора у пациентов с ранним нейросифилисом у 2 (2,1 %) больных из основной группы и у 4 (5,2 %) больных из

группы сравнения наблюдались положительные результаты МРП ($\chi^2 = 1,295$; $p = 0,255$)(таблицы 5.4.9).

Таблица 5.4.9 – Результаты основных серологических реакций с ликвором у пациентов с ранним нейросифилисом в группах сравнения

Серологическая реакция	Результат (положительная реакция (+); отрицательная реакция (-))	Основная группа		Группа сравнения		χ^2	p
		Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%		
МРП	+	2	2,1	4	5,2	1,295	0,255
	-	96	97,9	73	98,4		
ИФА IgM	+	47	47,9	40	51,9	0,274	0,600
	-	51	52,1	37	48,1		
ИФА IgG	+	98	100	77	100	-	-
	-	0	0	0	0		
всего		98	100	77	100	-	-

Положительная реакция ИФА IgM с ликвором одинаково часто наблюдалась в группах сравнения, а именно у 47 (47,9 %) пациентов основной группы и у 40 (51,9 %) пациентов группы сравнения ($\chi^2 = 0,274$; $p = 0,600$). Реакция ИФА IgG с ликвором была положительная у 100 % пациентов обеих групп. По результатам серологического исследования ликвора у пациентов с поздним нейросифилисом у 1 (5,9 %) больного из основной группы и у 2 (7,1 %) больного из группы сравнения наблюдались положительные результаты МРП ($\chi^2 = 0,027$; $p = 0,869$) (таблица 5.4.10).

Таблица 5.4.10 – Результаты основных серологических реакций с ликвором у пациентов с поздним нейросифилисом в группах сравнения

Серологическая реакция	Результат (положительная реакция (+); отрицательная реакция (-))	Основная группа		Группа сравнения		χ^2	p
		Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%		
МРП	положительная	1	5,9	2	7,1	0,027	0,869
	отрицательная	16	94,8	26	92,9		
ИФА IgM	положительная	4	23,5	11	39,3	1,182	0,277
	отрицательная	13	73,7	17	60,7		
ИФА IgG	положительная	17	100	28	100	-	-
	отрицательная	0	0	0	0		
всего		17	100	28	100	-	-

У пациентов с поздним нейросифилисом из основной группы реже наблюдался положительный результат IgM с ликвором (у 4 пациентов, 23,5 %), чем в группе сравнения (у 11 пациентов, 39,3 %), ($\chi^2 = 1,182$; $p = 0,277$). Реакция ИФА IgG с ликвором была положительная у 100 % пациентов обеих групп.

В обеих группах одинаково редко выявлялся положительный результат МРП с ликвором (от 2,1 % до 7,1 % при разных формах нейросифилиса). У пациентов основной группы с поздним нейросифилисом выявлены более высокие показатели цитоза ($Me_1 6,6$; $Me_2 2,3$; $z = -3,662$, $p < 0,001$) и белка ($Me_1 0,50$; $Me_2 0,43$; $z = -1,984$, $p = 0,047$).

Резюме

Таким образом, у пациентов с ранним скрытым сифилисом значительно реже регистрировался положительный результат реакции ИФА (IgM). В основной группы у пациентов с нейросифилисом достоверно чаще было диагностировано специфическое поражение органов зрения и ЛОР-органов ($\chi^2 = 7,895$, $p = 0,005$). Для пациентов с поздним нейросифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией характерны

более высокие показатели цитоза (Me_1 6,6; Me_2 2,3; $z = -3,662$, $p < 0,001$) и белка (Me_1 0,50; Me_2 0,43, $z = -2,341$, $p = 0,021$).

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СИФИЛИСА РАЗЛИЧНЫМИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ АРВТ

6.1. Методы лечения сифилиса

Терапия пациентов с сифилисом в период с 2018 по 2020 год проводилась согласно текущим клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2015 г.).

Пациентам обеих групп, проходивших терапию в 2018–2020 гг., одинаково часто назначали антибактериальные препараты различного ряда (таблица 6.1.1). Наиболее часто назначали препараты цефтриаксона (98 и 99 пациентов, по 36 % в каждой группе $\chi^2 = 0,000$, $p = 0,935$) и препараты водорастворимого пенициллина 91(33,5 %) пациент основной группы и 103 (37,5 %) пациента группы сравнения ($\chi^2 = 0,955$, $p = 0,328$). Комбинированную терапию в виде препаратов водорастворимого и дюрантного пенициллина получали 6 (2,2 %) пациентов в основной группе и 11 (4,4 %) пациентов в группе сравнения ($\chi^2 = 1,462$, $p = 0,227$).

Таблица 6.1.1 – Распределение больных из групп сравнения соответствии с использованными для терапии препаратами

Препараты для лечения сифилиса	Основная группа (ВИЧ-положительные)		Группа сравнения (ВИЧ-отрицательные)		χ^2	p
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%		
Водорастворимый пенициллин	91	33,5	103	37,5	0,955	0,328
Водорастворимый пенициллин + дюрантный пенициллин	6	2,2	11	4,4	1,462	0,227
Препараты резерва						
Доксициклин	5	1,8	3	1,1	0,530	0,467
Цефтриаксон	98	36	99	36	0,000	0,935
Ампициллин	44	16,2	30	10,9	3,243	0,072

Продолжение таблицы 6.1.1

Препараты для лечения сифилиса	Основная группа (ВИЧ-положительные)		Группа сравнения (ВИЧ-отрицательные)		χ^2	p
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%		
Водорастворимый пенициллин + Препарат резерва	8	2,9	10	3,6	0,208	0,649
Лечение прервано	20	7,4	19	6,9	0,041	0,840
Всего пациентов	272	100	275	100	-	-

Доксициклин получали 5 (1,8 %) пациентов основной группы и 3 (1,1 %) пациента группы сравнения ($\chi^2 = 0,530$, $p = 0,467$). В основной группе у 44 (16,2 %) пациентов использовался ампициллин, в группе сравнения данный препарат получали 30 (10,9 %) пациентов ($\chi^2 = 3,243$, $p = 0,072$). Комбинированную терапию антибиотиками пенициллинового ряда и препаратов резерва получали 8 (2,9 %) пациентов основной группы и 10 (3,6 %) пациентов группы сравнения ($\chi^2 = 0,208$, $p = 0,649$).

У пациентов обеих групп одинаково часто лечение было прервано, так в основной группе доля таких пациентов составила 7,4 %, а в группе сравнения 6,9 % ($\chi^2 = 0,041$, $p = 0,840$). Основными причинами, по которым пациенты не получили полноценное лечение были: отказ от пребывания в стационаре, прием инъекционных наркотиков, нарушение режима, семейные обстоятельства, экстренный перевод в другие стационары.

Таким образом, подавляющее большинство пациентов основной группы (92,6 %) и группы сравнения (93,1 %) получили полноценный курс антибактериальной терапии в стационаре.

6.2. Динамика лабораторных показателей у больных, проходивших клинико-серологический контроль

На фоне воздействия специфической антибактериальной терапии у всех пациентов с сочетанной инфекцией, а также у всех пациентов с моноинфекцией

сифилиса отмечалась выраженная положительная динамика по клиническим проявлениям (разрешение сифилид на коже и слизистых оболочках, положительная динамика или разрешение неврологической симптоматики, в том числе признаков сифилитического поражения органов зрения и ЛОР-органов). Не было выявлено значимых различий в динамике разрешения симптомов сифилиса среди пациентов обеих групп ($p < 0,05$).

Всем пациентам проходившим лечение от сифилиса в стационаре ГБУЗ «ГорКВД» был рекомендован клинико-серологический контроль в специализированных (кожно-венерологических) диспансерах по месту жительства. Динамика изменения титров серологических реакций была проанализирована среди 61 пациента основной группы с ранними формами сифилиса, получавшего лечение разными препаратами. В наблюдаемых группах сравнения у большинства пациентов отмечалась негитивация или значительное снижение титра МРП (таблица 5.2.1).

Таблица 6.2.1 – Динамическое изменение МРП среди пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией на фоне терапии разными препаратами

Серологическая реакция		Первая группа (пенициллин) n = 20	Вторая группа (цефтриаксон) n = 22	Третья группа (Ампициллин) n = 19
МРП (при поступлении)	+	20	22	19
	-	0	0	0
МРП (при выписке)	+	16	21	17
	-*	4	1	2
МРП (через год)	+	1	4	2
	-*	19	18	17

*- отрицательная МРП или снижение в 4 и более раз.

Так в первой группе наблюдалось снижение или негитивация МРП уже при выписке у 4 (20 %) пациентов, а через год у 19 (95 %) пациентов. Во второй группе у 1 (4,5 %) пациента при выписке наблюдалась негитивация МРП, а через год уже у 18 (81,8 %) пациентов реакция была отрицательная. В третьей группе у 2 (10,5 %) пациентов при выписке наблюдалась негитивация МРП, а через год уже у 17 (89,4 %) пациентов реакция была отрицательная.

Среди всех пациентов в группах наблюдения было 18 пациентов с ранним нейросифилисом (5 в первой, 7 во второй и 6 в третьей группе). Для оценки эффективности терапии нейросифилиса проводился ликвороконтроль в течение года после основного курса лечения (таблица 6.2.2)

Таблица 6.2.2 – Результаты динамического ликвороконтроля у пациентов с нейросифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией на фоне терапии разными препаратами

Ликвороконтроль		Первая группа (пенициллин)	Вторая группа (цефтриаксон)	Третья группа (Ампициллин)
МРП с ликвором (при поступлении)	+	1	0	1
	-	4	7	5
Патологические изменения состава ликвора (плеоцитоз, гиперпротеинария)	+	5	7	6
	-	0	0	0
МРП с ликвором (через год)	+	0	0	0
	-	5	7	6
Нормализация состава ликвора (плеоцитоз, гиперпротеинария)	+	5	5	5
	-	0	2	1
Всего пациентов		5	7	6

Положительная реакция МРП с ликвором до начала терапии наблюдалась лишь у 1 пациента в первой группе и у 1 пациента в третьей группе. Патологические изменения ликвора (цитоз, гиперпротеинария) в той или иной степени наблюдались у всех пациентов в группах сравнения. Нормализация состава ликвора не зафиксирована лишь у 2 (28,6 %) пациентов второй группы и у 1 (16,7 %) пациента группы сравнения. У всех пациентов первой группы через год наблюдалась полная нормализация всех показателей ликвора.

В ходе анализа данных клинико-серологического контроля, а также ликвороконтроля была определена эффективность терапии разными антибактериальными препаратами (таблица 6.2.3).

Таблица 6.2.3– Эффективность терапии среди пациентов с ранними формами сифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией разными препаратами

Группы сравнения	Первая группа		Вторая группа		Третья группа		χ^2	p
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%		
Эффективность терапии	19	95	17	77,3	17	89,5	3,051	0,220
Всего пациентов	20	100	22	100	19	100	-	-

В первой группе серонегативация через год наблюдалась у 95 % пациентов, нормализация состава ликвора у 100 % пациентов (терапия эффективна у 95 % пациентов). Во второй группе серонегативация через год наблюдалась у 81,8 % пациентов, нормализация состава ликвора у 71,4 % пациентов (терапия эффективна у 77,3 % пациентов). В третьей группе серонегативация через год наблюдалась у 89,5 % пациентов, нормализация состава ликвора у 83,3 % (терапия эффективна у 89,5 % пациентов).

Таким образом, в ходе сравнения эффективности терапии различными группами антибактериальных препаратов у пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией у подавляющего большинства пациентов во всех группах достигнут положительный результат терапии в течении первого года наблюдения.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Последние годы в большинстве развитых стран наблюдается стабильный рост заболеваемости сифилисом, что сохраняет за ним роль одной из самых значимых ИППП. В РФ с 2008 до 2020 гг. наблюдалась стойкая тенденция к снижению заболеваемости сифилисом (с 59,9 до 10,4 случаев на 100 тысяч населения), однако в последние 2 года отмечается выраженный рост заболеваемости до 17,5 случаев на 100 тысяч населения в 2022 году [3].

Пораженность ВИЧ инфекцией в РФ неуклонно растет как. Так на 2020 год зафиксировано более 1,1 млн живущих с ВИЧ, а за 2020 выявлено 88 154 новых случаев [2].

В настоящее время отмечается рост заболеваемости сифилисом как сочетанной инфекции, в основном за счет больных одновременно инфицированных ВИЧ [22, 107, 29, 120, 100]. Данную тенденцию обуславливают наличие общих групп риска и путей передачи заболеваний. Особенности клинических проявлений и диагностики сифилиса у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, принципы и эффективность терапии микст-инфекции, а также факторы риска являются актуальным предметом исследований во всем мире.

Ежегодно в ГБУЗ «Городской КВД» получают лечение от 700 и до 1000 больных сифилисом. При этом часть из этих пациентов одновременно инфицированы ВИЧ, вирусными гепатитами и другими ИППП. В ходе анализа частоты диагностики ВИЧ-инфекции у пациентов, получающих лечение в стационаре по поводу сифилиса, установлен рост таких больных за последние десятилетие. Доля таких пациентов возросла с 5% (в 2008–2010 гг.) до 13,9 % (в 2018-2020 гг) [19]. Полученные данные о доли таких пациентов среди всех пациентов с сифилисом за 2018–2020 гг. превышают данные отдельных регионов – 3,4 % [22], и в то же время они значительно меньше, чем в Европе [115], где доля таких пациентов составляет 36 %.

Доля пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией (7,5 %) значительно меньше, чем по данным некоторых российских [10, 22] 21,3 % и европейских авторов 33 % [90]. Эти данные, вероятнее всего, являются отражением ранней диагностики и своевременного лечения ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге.

В ходе исследования выявлено, что в структуре заболеваемости пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией преобладали скрытые формы заболевания, а также поражение нервной системы [19]. Суммарная доля всех форм нейросифилиса составила 42,3 %, и это значительно больше, чем по данным других отечественных авторов [10,22]. По результатам нашего исследования частота ранних манифестных форм сифилиса (первичный и вторичный) составила 25 %, что сопоставимо с данными Новосибирских авторов (24 %) [22].

По данным зарубежных авторов, доля поражения центрально нервной системы у лиц с сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ значительно меньше - 2,1–9 % [48, 84, 111]. Данные о сифилитическом поражении сердечно-сосудистой системы у ВИЧ инфицированных пациентов в литературе единичны [69]. Полученные нами данные по росту частоты поражения сердечно-сосудистой системы до 4,4 % за последние 10 лет, вероятнее всего, является отражением улучшения диагностики этой форма заболевания.

По результатам исследования пациенты с реинфекцией сифилиса стали встречаться чаще, и их количество возросло с 12,2 %, до 26,5 %. Ученые из Тайвани сообщают, что 10,7 % пациентов с сочетанной инфекцией имели эпизоды реинфекции [77].

Основными факторами риска сочетанной инфекции сифилиса и ВИЧ, как для других ИППП, являются случайные половые контакты, отсутствие постоянного партнера, однополые контакты, неполная информация по профилактике, отказ от презервативов. Влияние каждого факторов в отдельности зависит от страны, региональных особенностей образа жизни и регулярно меняется.

Прежде всего, обращает на себя внимание рост числа мужчин, больных сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией. Их доля значимо возросла за 10 лет с 59,7 % до 92,6 % ($p < 0,001$). При этом основной прирост заболеваемости

обеспечивается за счет МСМ [19]. Доля таких пациентов увеличилась с 16,5 % до 51,1 %. Возможно, это связано со снижением стигматизации [27], в последнее время пациенты более открыто заявляют о своей сексуальной ориентации. Также это может быть связано и с непосредственным ростом доли МСМ среди лиц молодого возраста [35]. Полученные нами данные соответствуют мировому тренду, так по данным Read P. et al., [105] доля МСМ возросла до 55 % в таких группах пациентов, а поданным Европейского центра контроля и профилактики заболеваний [115], до 95 %. Красносельских Т.В. и соавт. [7] сообщают о высокой доле МСМ (71,1 %), среди пациентов с нейросифилисом и ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге. В других регионах нашей страны [22] доля пациентов из группы МСМ значительно меньше и составляет 2,7 %.

В ходе изучения выявлен рост доли пациентов получающих АРВТ с 18,6 % до 79,7 %. С одной стороны, это подтверждает увеличение охвата АРВТ в России с 37,3 % в 2015 году до 82,2 % в 2021 году [133] и как следствие повышение эффективности терапии ВИЧ-инфекции. С другой стороны, многими авторами это рассматривается как весомый фактор риска, влекущий за собой отказ от контрацепции и стимуляцию промискуитетного поведения [46, 112]. Группа авторов из Южной Кореи [77] рассматривает эффективную АРВТ как фактор риска распространения других ИППП, в том числе и сифилиса. В тоже время доля пациентов потребителей инъекционных наркотиков снижается. Эти показатели соответствуют данным и других авторов [22].

Согласно результатам нашего исследования в возрастной структуре пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией преобладают лица молодого репродуктивного возраста от 20 до 39 лет. Однако за последнее десятилетие наблюдается увеличение относительной доли пациентов в возрасте от 30 до 39 лет (с 28,1 % до 42,3 %), и снижение относительной доли пациентов в возрасте от 20 до 29 лет (с 46 % до 28 %). Похожая возрастная структура наблюдается и по данным других авторов [5, 22, 111], наблюдается выраженное лиц преобладание молодого репродуктивного возраста. Так по данным Хрянина и соавт. [22], доля пациентов с

сочетанной инфекцией в возрасте 20–29 лет составила 17,2 %, а в возрасте 20–39 лет – 60,7 %.

В ходе проведенного исследования установлено, что 81,5 % пациентов с сочетанной инфекцией были трудоустроены, а 62,9 % пациентов имели высшее образование. Полученные нами результаты сопоставимы с данными других авторов. Так, согласно работе N. Kojima et. al. [74] более 80 % опрошенных имели постоянную работу, и более 40 % процентов – высшее образование. Аналогичные данные приводят и турецкие ученые: 74 % [111] имеют постоянную работу и 55 % высшее образование. Данные по уровню образования, полученные группой французских авторов [49], также сопоставимы с нашими, по ним количество пациентов с высшим образованием составляла около 70 %. Результаты полученные Коробко и соавт. 10 лет назад, показывают, что доля пациентов с высшим образованием среди пациентов с сочетанной инфекцией была значительно меньше и составляла 12,1 % (за 2006–2012 гг.) [5], а доля пациентов, не имеющих работы, достигала 65 %, что значительно больше, чем по нашим данным. Данные по брачному статусу сопоставимы с исследованиями 10-летней давности [5], так по нашим данным доля пациентов, состоящих в браке, составляла 18,5 %, а по данным Коробко и соавт. – 26,4 %.

В результате проведения анкетирования было установлено, что большинство пациентов практиковали рискованное сексуальное поведение. Около половины из них начинали половую жизнь в возрасте до 16 лет, имели эпизоды незащищенных случайных связей (генитальных, анальных, оральных). Об использовании презерватива во время случайных генитальных и анальных контактах сообщали только 7,4 % больных с сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ [20]. При оральных контактах пациенты также редко использовали презерватив – в 3,9 % случаев. Аналогичные цифры приводят и другие авторы. Так, об использовании презервативов при случайных половых генитальных контактах, среди пациентов с сочетанной инфекцией, сообщают около 14 % пациентов с сочетанной инфекцией [133], а при оральных контактах – от 7 % до 10 % респондентов [49]. По нашим данным 37 % пациентов с сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ осведомлены о

существовании ПреП, но используют ее только 11,1 % из них. По данным крупного исследования группы авторов из Франции из 8583 пациентов, живущих с ВИЧ, 19,6 % активно используют ПреП, при этом сифилис среди данной группы пациентов встречался достоверно чаще, чем у других пациентов с ВИЧ, не использующих ПреП [75].

В ходе исследования было выявлено, что 59,3 % пациентов с сочетанной инфекцией имели опыт групповых контактов, а 44,4 % пациентов сообщали о незащищенных контактах в состоянии алкогольного или наркотического опьянения [20]. Так австралийские авторы также отмечают значимость таких факторов риска, как групповой секс (47,9 % пациентов) и контакты под воздействием психотропных веществ (49 % пациентов) [128].

Хорошо известно, что среди представителей когорты MSM преобладают анальные половые контакты [33, 46, 98], что значительно увеличивает вероятность заражения сифилисом и ВИЧ-инфекцией. Кроме того, есть данные о большей концентрации бледной трепонемы в слизистой прямой кишки у лиц с сифилисом чем в слизистой рта и половых органов [127].

При анализе полученных данных, по клиническим особенностям течения сифилиса у ВИЧ-инфицированным достоверные различия были выявлены только среди пациентов с нейросифилисом. Это коррелирует и с данными других авторов [136]. Многие авторы связывают это с распространением и доступностью АРВТ. Повсеместное успешное использование АРВТ позволило минимизировать отрицательное влияние ВИЧ-инфекции на развитие сифилиса [46, 47].

Нами установлено, что проявления первичного сифилиса сохранялись у 21,8 % пациентов с сифилисом и ВИЧ-инфекцией это сопоставимо с данными других авторов, согласно которым доля таких пациентов составляла 25 % [108].

Согласно полученным результатам поражение органов зрения выявлено у 11 пациентов с сочетанием сифилиса и ВИЧ-инфекции и лишь у 1 пациента без ВИЧ-инфекции. Наблюдались различные формы поражения органов зрения (папиллит, передний, задний и генерализованный увеит). Также и по данным Tucker et al. [129], у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией основными формами поражения

органа зрения являются различные формы увеита, хориоретинит, ретробульбарный неврит, ретинит или нейроретинит, папиллит, зрительный периневрит.

В подавляющем большинстве клинических рекомендаций по всему миру предпочтительными препаратами для лечения сифилиса остаются антибиотики пенициллинового ряда [134]. Так и по нашим данным, отслеживалась незначительная тенденция к более высокой эффективности пенициллина в лечении сифилиса у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией, у 100 % процентов пациентов, получавших пенициллин, наблюдался положительный исход в терапии (77,3 % в группе получавших цефтриаксон и 89,5 % у пациентов, получавших ампициллин).

ВЫВОДЫ

1. Доля пациентов с сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ увеличилась за 10 лет с 4 % до 13,9 %. В структуре заболеваемости сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией, значительно возрасла частота раннего нейросифилиса с 13,7 % до 36 %, и снизилась доля вторичного сифилиса кожи и слизистых оболочек с 58,3 % до 23,9 %.

2. За последние 10 лет произошло изменение полового состава пациентов с сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ-инфекцией с ростом доли мужчин (с 59,7 %, до 92,6 %, $\chi^2 = 66,203$; $p < 0,001$), в том числе мужчин имеющих секс с мужчинами (с 16,5 % до 51,1 %, $\chi^2 = 46,001$; $p < 0,001$) с рискованным сексуальным поведением. Основными факторами риска развития сочетанной инфекции являются гомосексуальные половые связи (с 16,5 % до 51,1 %, $\chi^2 = 46,001$; $p < 0,001$), отсутствие постоянного полового партнера (OR = 1,942), случайные половые связи (OR = 4,583), употребление инъекционных наркотиков (OR = 3,875). Высокий уровень социальной адаптации, рискованное сексуальное поведение (групповые связи, отказ от презервативов, незащищенные оральные контакты, групповые контакты) являются характерными особенностями пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией.

3. Клинический статус пациентов с нейросифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией характеризовался высокой частотой специфического поражения органов зрения и ЛОР-органов (12,2 % по сравнению с 1,8 % у пациентов без ВИЧ-инфекции, $\chi^2 = 7,895$, $p = 0,005$).

4. Информативными лабораторными показателями у пациентов с ранним скрытым сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией являлась более редкая ($\chi^2 = 5,956$, $p = 0,015$) положительная реакция ИФА (IgM), а у пациентов с поздним нейросифилисом: высокие показатели цитоза ($Me_1 6,6$; $Me_2 2,3$; $z = -3,662$, $p < 0,001$) и белка ($Me_1 0,50$; $Me_2 0,43$, $z = -2,341$, $p = 0,021$) в ликворе.

5. Эффективность терапии пациентов с ранними формами сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ, пенициллином составила 95 %, цефтриаксоном 77,3 % и ампициллином 89,5 % соответственно.

РЕКОМЕНДАЦИИ

При оценке медико-социального статуса требуется учесть рост доли мужчин (за счет MSM), особенности сексуального поведения. Для оптимизации профилактики сочетанной инфекции сифилиса и ВИЧ-инфекции требуется разработка особых программ, учитывающих современные эпидемиологические и поведенческие особенности.

При оценке клинического статуса необходимо выявлять ранние признаки поражения ЛОР-органов и органов зрения. В комплекс обследований пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией необходимо включить более углубленное обследование у врачей специалистов с использованием современных методов (Магнитно-резонансная томография, ультразвуковая диагностика).

Лечение пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией может успешно проводится в зависимости от формы сифилиса как препаратами выбора (антибиотики пенициллинового ряда), так и препаратами резерва (цефтриаксон, ампициллин) в дозировках в соответствии с клиническими рекомендациями.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективными научными направлениями являются:

1. Дальнейшее изучение клинических особенностей и оптимизация диагностики сифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией на фоне роста охвата антиретровирусной терапии. Расширение стандартов обследования пациентов с сифилисом при сочетании с ВИЧ-инфекцией.

2. Регулярная актуализация данных по эпидемиологическим и медико-социальным особенностям сифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

РФ — Российская Федерация

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ИППП — инфекции, передающиеся половым путем

Tr. Pallidum — бледная трепонема

МСМ — мужчины, занимающиеся сексом с мужчинами

ПрЕП — предэкспозиционная профилактика ВИЧ-инфекции

ЛОР — ларингооторинолог

ВЧГ — волосистая часть головы

СОПР — слизистые оболочки полости рта

ССС — сердечно-сосудистая система

Ps — отсутствие разведения при постановке серологической реакции

РПГА — реакция пассивной гемагглютинации

ИФА IgM — иммуноферментный анализ IgM

ИФА IgG — иммуноферментный анализ IgG

СМЖ — спинномозговая жидкость

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ВИЧ-инфекция в России по состоянию на 01.01.2021 Информационный бюллетень №45 Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом 2020 [Электронный ресурс]. Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом. Режим доступа: URL: http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/12/Bulleten-45-VICH_infektsiya-2019-g..pdf.
2. ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2021 Информационный бюллетень Санкт-Петербургского центра СПИД [Электронный ресурс]. Официальный сайт СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». Режим доступа: URL: <http://www.hiv-spb.ru/inf-bulletin-6-2021.pdf>.
3. Заболеваемость населения социально-значимыми болезнями: Федеральная служба государственной статистики; 2021. Режим доступа: URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>
4. Итов, А.Б. Заболеваемость сифилисом в Северо-Кавказском федеральном округе / А.Б. Итов // Молодой ученый. – 2019. - № 5. – С. 53-55.
5. Коробко, А.В. и др. Сифилис у пациентов с ВИЧ-инфекцией — значение медико-социальных факторов в развитии сочетанной инфекции [Текст]/ А.В. Коробко, И.А. Орлова, Н.В. Смирнова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. –Т. 6, – № 4. –С. 57–63.
6. Кошкин, С.В., Особенности течения сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов — клинический случай / С.В. Кошкин, А.Л. Евсеева, В.В Рябова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. - 2020. - Т. 96. - №1. - С. 52-57.
7. Красносельских, Т.В. Нейросифилис у пациентов с ВИЧ-инфекцией: трудности диагностики / Т.В. Красносельских, Е.Б. Манашева, М.А. Гезей [и др.] //Клиническая дерматология и венерология. – 2019. –№1– С. 64-70.

8. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL:<https://mkb-10.com/>
9. Никифорова, Л.А. Ретроспективный анализ заболеваемости сифилисом на территории Нижнего Новгорода и Нижегородской области в период с 2012-2016 гг / Л.А. Никифорова // Сборник тезисов научной сессии молодых ученых и студентов «Медицинские этюды». – Нижний Новгород., 2018. - С. 357-368.
10. Орлова, И.А. и др. Есть ли клинические особенности проявлений сифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией? / И.А. Орлова, А.В. Коробко, Н.В. Смирнова[и др.]// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 7. – №. 3. – С. 97-104.
11. Орлова, И. А., Диагностическая значимость оториноларингологической и офтальмологической патологии у пациентов, страдающих нейросифилисом, инфицированных вирусом иммунодефицита человека / И. А. Орлова, С. И. Теличко, И. О. Смирнова [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – № 2(70). – С. 23-26.
12. Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007 - 2012 годы). [Электронный ресурс]. Правительство Российской Федерации. Постановление о федеральной целевой программе от 10 мая 2007 г. № 280. Режим доступа: URL: <http://government.ru/docs/all/59925/>.
13. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи 2008-2020 гг [Электронный ресурс]. Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения». Режим доступа: URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskie-materialy>.

14. Сафьянникова, А.А. Эпидемиология сифилиса и гонореи в период социально-экономических преобразований : по материалам Иркутской области : дис. к-та мед.наук / А.А. Сафьянникова. – 2018. – Омск. – С. 166.
15. Ситуация по ВИЧ-инфекции в России (за 2015 год). [Электронный ресурс] // Официальный сайт Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения. Режим доступа: URL: <http://mednet.ru/ru/statistika/soczialno-znachimye-zabolevaniya.html>
16. Сифилис / Родионов А.Н.– СПб.: ООО «Питер», 2007. – С. 25-36.
17. Справка ВИЧ-инфекция в России по состоянию на 31.12.2021 [Электронный ресурс]. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. Режим доступа: URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2021-..pdf>
18. Стрибук, П.В., Сравнительная эффективность лечения позднего нейросифилиса пенициллином и цефтриаксоном. / П.В. Стрибук, О.К.Лосева, В.М. Юдакова. // Клиническая дерматология и венерология. 2016. №1. Том15. С. 18-22.
19. Теличко, С. И., Роль медико-социальных факторов в развитии сифилиса при сочетании с ВИЧ-инфекцией / С. И. Теличко, И. О. Смирнова, Я. С. Кабушка [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2022. – № 3. – С. 69-73.
20. Теличко, С. И. Особенности социальной адаптации и сексуального поведения пациентов с сочетанной инфекцией сифилиса и ВИЧ на современном этапе / С. И. Теличко, И. О. Смирнова, И. Н. Теличко // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 60-69.
21. Турсунов, Р.А. Особенности эпидемиологии ВИЧ-инфекции, сочетанной с сифилисом/ Р.А. Турсунов // Тихоокеанский медицинский журнал. –2014. –№. 4. – С. 26-28.
22. Хрянин, А.А. Медико-социальные особенности пациентов с ВИЧ-инфекцией в сочетании с сифилисом / А.А. Хрянин, Т.А., Русских М.В. Шпикс [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. –2020. –№ 3. –С. 87–94.
23. Чеботарёв, В. В. Дерматовенерология / В. В. Чеботарев, К. Г. Караков, Н. В. Чеботарева и др. // Учебник. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2012. – 258 с.

24. Чеботарев, В. В. Дерматовенерология / В. В. Чеботарев, М. С. Асхаков // Учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 680 с
25. Чеботарев, В. В. Сифилис: монография / В. В. Чеботарев. – Ставрополь: Из-во ООО «Седьмое небо», 2012. – 444 с
26. Чеснокова, Н.П. Инфекционный процесс: монография / А.В.Михайлов, В.В. Моррисон, Г.Е. Бриль [и др.]. – М.: Изд-во «Академия естествознания». - М., 2006. – С. 134-150.
27. Чумаков, Е.М. Психические расстройства и их влияние на приверженность у ВИЧ-инфицированных пациентов с ранним сифилисом [Текст] / Е.М. Чумаков, Н.Н. Петрова, В.В. Рассохин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. –Т. 10 (2) –С. 69–80.
28. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end AIDS epidemic, 2014 [Электронный ресурс]. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Режим доступа: URL:https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf
29. Abara, W.E., Syphilis Trends among Men Who Have Sex with Men in the United States and Western Europe: A Systematic Review of Trend Studies Published between 2004 and 2015. / W.E Abara, K.I. Hess, R. Neblett [et al.] // PLoSOne.–2016. – Vol.11 (7).
30. Addetia, A., Comparative genomics and full-length Tprk profiling of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* reinfection / A. Addetia, L.C. Tantaló, M.J. Lin [et al.] // PLoSNegl. Trop. Dis. – 2020. – Vol. 14(4).
31. Arias-Santiago, S., Multiple cutaneous ulcerations: secondary syphilis in an HIV-positive patient / S. Arias-Santiago, M.A. Arrabal-Polo, J. Hernández-Quero [et. al] // M Int J Infect Dis. – 2009. – Vol. 13(5) – E. 337.
32. Aruna, S. Syphilis Serology among HIV-Seroreactive Patients [Text] / S. Aruna, D. Rama Devi, B. Anuradha [et. al] // Sch. J. App. Med. Sci. – 2014. – Vol. 2(1A). – P.50-53.
33. Baggaley, R.F., HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. / R.F. Baggaley, R.G. White, M.C. Boily // Int J Epidemiol. 2010; 39(4):1048-1063.

34. Barnhill R.L., editor. *Dermatopathology*. 4th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2020.
35. Beyrer, C.. *The Global HIV Epidemics among Men Who Have Sex with men.* / C. Beyrer, A.L. Wirtz, D. Walker, [et al.] // World Bank, 2011. – P. 75-78.
36. Bissio, E., *Very high incidence of syphilis in HIV-infected men who have sex with men in Buenos Aires city: a retrospective cohort study.* / E. Bissio, V. Cisneros, G.D. Lopardo, L.I. Casseti // *Sex Transm Infect.* – 2017. – 93(5) – P. 323-326.
37. Blank, L.J. *Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature* / L.J. Blank, A.M. Rompalo, E.J. Erbelding [et al.] // *Sex Transm Infect.* – 2011. – Vol. 87(1). – P. 9-16.
38. Bosc, M., *Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale.* / M. Bosc, A. Dubini, V. Polin. // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 1997. – 7 (Suppl 1). –S57-S73.
39. Buchacz, K., *Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections.* / K. Buchacz, P. Patel, M. Taylor, P.R. Kerndt, / *AIDS*. 2004. – 18. – 2075–9.
40. *Canada Communicable Disease Report: Volume 45 – 11 – November 7, 2019: sexually transmitted infections in men who have sex with men – Canada.* [Электронный ресурс] // Ottawa, Canada: Public Health Agency of Canada. Government of Canada 2019. Режим доступа: URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2019-45/issue-11-november-7-2019.html>
41. Chan, D.J. *Syphilis and HIV: when is lumbar puncture indicated?* / Chan D.J. // *Curr HIV Res* 2005. – 3 (1). – P. – 95-98.
42. Chapel, T.A., *The signs and symptoms of secondary syphilis.* / T.A. Chapel, // *Sex Transm Dis.* – 1980. – 7(4). – P. 161-164.
43. Chen, G. *Syphilis incidence among men who have sex with men in China: results from a meta-analysis.* / G. Chen, Y. Cao Y. Yao [et al.] // *Int J STD AIDS* – 2017 – Vol. –28(2). – P. 170-178.

44. Chesson, H.W. AIDS mortality may have contributed to the decline in syphilis rates in the United States in the 1990s. / H.W. Chesson, T.S. Dee, S.O. Aral [et al.] // *Sex Transm Dis.* –2003. –Vol. 30(5). – P. 419-424.
45. Clement, M.E. Syphilis on the Rise: What Went Wrong? / M.E. Clement, C.B. Hicks // *JAMA.* –2016. –Vol. 315(21). – P. 2281-2283.
46. Cohen, M.S. Sexually transmitted infections and HIV in the era of antiretroviral treatment and prevention: the biologic basis for epidemiologic synergy / M.S. Cohen, O.D. Council, J.S. Chen [et al.] // *Journal of the International AIDS Society.* – 2019. –Vol. 22. –P. 6.
47. De Souza, R.O. Comparison of *Treponema pallidum* genomes for the prediction of resistance genes / R.O. De Souza, K.E. Da Silva, R.M. Pereira [et al.] // *J Biosci.* – 2019. – Vol. 44(2). – P.34.
48. de Voux, A. Reported Cases of Neurosyphilis Among Early Syphilis Cases-United States, 2009 to 2015 / A. de Voux , S. Kidd, E.A. Torrone [et al.] // *Sex Transm Dis.* – 2018 –Vol. 45(1) —P. 39-41.
49. Diesterheft, R., Brady J.P, Shattell M. Risk behaviours of an interrelated syphilis-infected sexual network of men who have sex with men. / R. Diesterheft, J.P. Brady, M. Shattell // *Clin Nurs.* – 2016. – 25 (23-24). –P. 3597-3604.
50. Fendrich. M., Measuring sexual risk for HIV: a Rasch scaling approach. / M. Fendrich, E.V. Smith Jr, L.M. Pollack, M.E. Mackesy-Amiti // *Arch Sex Behav.* –2009. – 38(6). –P. 922–935.
51. Fleming, D.T., From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. / D.T. Fleming, J.N. Wasserheit // *Sex Transm Infect.* – 1999. – 75:3. –P. 17.
52. Forrestel, A.K., Sexually acquired syphilis: Historical aspects, microbiology, epidemiology, and clinical manifestations. / A.K. Forrestel, C.L. Kovarik, K.A. Katz // *J Am Acad Dermatol.* – 2020. – 82. – P. 1–14.

53. Garcia-Silva, J.A. Primary Syphilis with Multiple Chancres and Porphyria cutanea tarda in an HIV-Infected Patient / J. Garcia-Silva J.A. Velasco-Benito, C. Peña-Penabad [et al.] // *Dermatology*. –1994. – Vol. 188(2). – P.163-5.
54. Ge, L., Trends on HIV and syphilis prevalence and sexual behaviors among young students in China, 2015-2019 / L. Ge, D.M. Li, H.L. Tang, [et al.]. // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. – 2021. – 42(4). –P. 602-607.
55. Ghanem, K.G. Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients / K.G. Ghanem R.D. Moore, A.M. Rompalo[et al.] // *Clin Infect Dis*, – 2008. –Vol. 47, P. 258-265.
56. Ghanem, K.G., Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients / K.G. Ghanem, R.D. Moore, A.M. Rompalo // *AIDS* – 2008. –Vol. 22 (10). – P. 1145–1151.
57. Global health sector strategy on Sexually Transmitted Infections, 2016-2021 [Электронный ресурс]. World health organization. Режим доступа: URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-16.09>.
58. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021 [Электронный ресурс]. World health organization. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>
59. Golden, M.R., Update on syphilis: resurgence of an old problem [Text] / M.R. Golden, C.M. Marra, K.K. Holmes [et al.] // *JAMA*. – Vol. 290(11). – P. 1510–1514.
60. Graciaa, D.S. Asymptomatic Cardiovascular Syphilis With Aortic Regurgitation Requiring Surgical Repair in an HIV-Infected Patient Open Forum / M.B. Mosunjac, K.A. Workowski [et al.] // *Infect Dis*. – 2017. – V. 14(4). –ofx198.
61. Guo, N., Immunological Changes in Monocyte Subsets and Their Association With Foxp3⁺ Regulatory T Cells in HIV-1-Infected Individuals With Syphilis: A Brief Research Report. / N. Guo, L. Liu, X. Yang [et. al] // *Front Immunol*. – 2019. – 10. – P. 714.
62. Ha. T., Tadi P, Neurosyphilis. / T. Ha, P. Tadi, L. Dubensky // In: StatPearls. Treasure Island (FL): 2022. – July 4.

63. Hawley, K.L. Structural modelling of the *Treponema pallidum* Outer Membrane Protein Repertoire: A roadmap for deconvolution of syphilis pathogenesis and development of a syphilis vaccine / K.L. Hawley, J.M. Montezuma-Rusca K.N. Delgado [et al.] // *J.Bacteriol.* – 2021. – 203(15) – e. 0008221.
64. Holmes, K.K, editor. Sexually transmitted diseases. 4th ed. New York: McGraw-Hill. – 2008. –P. 575-606.
65. Hook, E.W., Syphilis. / E.W. Hook // *Lancet.* – 2017. –389(10078). – P. 1550-1557.
66. Hua, H., Multiple condylomatalata: a case report. / H. Hua, X. Zhu, L. Yang, [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2008. –47(1). – P. 56-58.
67. Janier, M., European guideline on the management of syphilis 2014 [Электронный ресурс] / M. Janier, V. Hegyi, N. Dupin. Режим доступа: URL: <https://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2014/2014SyphilisguidelineEuropean.pdf>
68. Jansen, K., STI in times of PrEP: high prevalence of chlamydia, gonorrhea, and mycoplasma at different anatomic sites in men who have sex with men in Germany. / K. Jansen, G. Steffen, A. Potthoff, [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2020. – 20(1): –P. 110.
69. Katanami, Y., Amoxicillin and Ceftriaxone as Treatment Alternatives to Penicillin for Maternal Syphilis. /Y. Katanami, T. Hashimoto, S. Takaya, [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2017. –23(5). – P. 827-829.
70. Kenyon, C., Repeat syphilis has a different immune response compared with initial syphilis: an analysis of biomarker kinetics in two cohorts. / C. Kenyon, A. Tsoumanis, K. Osbak, [et al.] // *Sex Transm Infect.* – 2018. –94(3). – P. – 180-186.
71. Knaute, D.F., Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status / D.F. Knaute, N. Graf, S. Lautenschlager, [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2012. – Vol. 23. – P. 135-140.
72. Kojima, N., Pre-exposure prophylaxis for HIV infection and new sexually transmitted infections among men who have sex with men. / N. Kojima, D.J. Davey, J.D. Klausner // *AIDS.* 2016 Sep 10;30(14):2251-2.
73. Kojima N., An update on the global epidemiology of syphilis. / N. Kojima, J.D. Klausner // *Current Epidemiology Reports.* – 2018. – 5(1). – P. 24–38.

74. Kojima, N. The PICASSO Cohort: baseline characteristics of a cohort of men who have sex with men and male-to-female transgender women at high risk for syphilis infection in Lima, Peru / N. Kojima, H. Park, K.A. Konda [et. al] // BMC infectious diseases. – 2017. –Vol. 17(1). – P.255.
75. Lemmet T., High syphilis prevalence and incidence in people living with HIV and Preexposure Prophylaxis users: A retrospective review in the French Dat'AIDS cohort. / T. Lemmet, L. Cotte, C. Allavena, [et al.] // PLoS One. – 2022. –17(5). –e0268670.
76. Lee, N.Y., Increased repeat syphilis among HIV-infected patients: a nationwide population based cohort study in Taiwan. / N.Y. Lee, Y.C. Chen, H.Y. Liu [et al.] // Medicine. – 2020. –99(28). – e21132.
77. Lee, E. Association of HIV-syphilis coinfection with optimal antiretroviral adherence: a nation-wide claims study / E. Lee, J. Kim, J.H. Bang [et al.] // AIDS Care. – 2020. –Vol. 32(5). – P.651-655.
78. Liotta, E.A. Unusual presentation of secondary syphilis in 2 HIV-1 positive patients / E.A. Liotta, G.W.Turiansky, B.J. Berberian [et. al] // Cutis. – 2000. – Vol. 66(5). – P. 383-6.
79. Lithgow, K.V. Identification of the Neuroinvasive Pathogen Host Target, LamR, as an Endothelial Receptor for the Treponema pallidum Adhesin Tp0751/ K.V. Lithgow, B. Church, A. Gomez, [et al.] // mSphere –2020. –Vol. 5. e00195-20.
80. Liu, A.Y., Preexposure Prophylaxis for HIV Infection Integrated With Municipal- and Community-Based Sexual Health Services. / A.Y. Liu, S.E. Cohen, E. Vittinghoff // JAMA Intern Med. – 2016. – 176 (1). –P. 75-84.
81. Liu, H.Y., Comparison of efficacy of treatments for early syphilis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. / H.Y. Liu, Y. Han, X.S. Chen, [et al.] // PLoS One. 2017. – 12(6). – e.0180001.
82. Liu, H. Secondary syphilis presenting as erythema multiforme in a HIV-positive homosexual man: a case report and literature review / H. Liu, B.T. Goh, T. Huang [et. al] // Int J STD AIDS – 2009. –Vol. 30 (3) – P. 304–309.

83. Lu, S. Characterization of *Treponema pallidum* Dissemination in C57BL/6 Mice / S. Lu, K. Zheng, J. Wang [et al.] // *Front. Immunol.* –2021. – Vol.11. e. –577129.
84. Lynn, W.A. Syphilis and HIV: a dangerous combination [Text] / W.A. Lynn, S. Lightman // *Lancet.* – 2004. – Vol. 4(7). – P. 456-466.
85. Marra C.M., Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. / C.M. Marra, C.L. Maxwell, S.L. Smith [et al.] // *J Infect Dis.* – 2004. – 189 (3). – P. 369—376
86. Marra, C.M., Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. / C.M. Marra, C.L. Maxwell, L.C. Tantaló, [et al.] // *Clin Infect Dis.* –2008. – 47. –P. 893–9.
87. Marra, C.M., Reduced *Treponema pallidum* - Specific Opsonic Antibody Activity in HIV-Infected Patients With Syphilis. / C.M. Marra, L.C. Tantaló, S.K. Sahi, [et al.] // *J Infect Dis.* – 2016. – 213. – P. 1348– 54.
88. Marra, C., Enhanced molecular typing of *treponema pallidum*: Geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis / C. Marra, S. Sahi, L. Tantaló [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2010. –Vol. 202 – P. 1380–1388.
89. Marshall, D.W., Spectrum of cerebrospinal fluid findings in various stages of human immunodeficiency virus infection. / D.W. Marshall, R.L. Brey, W.T. Cahill, [et al.] *Arch Neurol.* – 1988. – 45 (9). –P. 954-958.
90. Martinelli, C.V., Syphilis with HIV in Florence, 2003–2009: a 7-year epidemiological study / C.V. Martinelli, L. Tognetti, G. Colao [et. al] // *Epidemiol. Infect.* –2012. –Vol. 140(1). –P. 168–171.
91. Merins, V. Syphilis and neurosyphilis: HIV-coinfection and value of diagnostic parameters in cerebrospinal fluid / V. Merins, K. Hahn // *Eur J Med Res.* - 2015. – P.81.
92. Mindel, A., Primary and secondary syphilis, 20 years' experience. 2. / A. Mindel, S.J. Tovey, D.J. Timmins, [et al.] // *Clinical features. Genitourin Med.* –1989. –65 (1). –P. 1-3.

93. Mohammad, K., Alopecia syphilitica, from diagnosis to treatment. / Mohammad K, Shalabi M, Burgess B. // Proc (BaylUnivMedCent). – 2022. –35. – P. 180–183.
94. Moradi, A., Clinical features and incidence rates of ocular complications in patients with ocular syphilis. A. Moradi, S. Salek, E. Daniel, [et al.] // Am J Ophthalmol. – 2015. –159(2). – P.334-343.
95. Nurse-Findlay, S., Shortages of benzathine penicillin for prevention of mother-to-child transmission of syphilis: an evaluation from multi-country surveys and stakeholder interviews. / S. Nurse-Findlay, M.M. Taylor, M. Savage, [et al.] // PLOS Medicine. – 2017. –14(12). –e1002473.
96. Parker, S.R. Seronegative syphilis: another case for the great imitator / S.R. Parker, C. Correnti, K.Sikora // Int J Infect Dis. – 2014. –Vol.18– P. 104–5.
97. Pastuszczak, M. Pityriasis lichenoides-like secondary syphilis and neurosyphilis in a HIV-infected patient / M. Pastuszczak, W. Woźniak, A.K. Jaworek[et. al] //Postepy Dermatol Alergol. –2013. – Vol. 30(2). – P. 127–130.
98. Pastuszczak, M. Syphilis and HIV infection – "a dangerous combination" / M. Pastuszczak, Snarska- A. Drygalska, A. Wojas-Pelc [et al.] // Dermatol Estet. – 2011. – Vol. 13 – P. 362–365.
99. Paz-Bailey, G., et al. Trends in condom use among men who have sex with men in the united states: the role of antiretroviral therapy and sero-adaptive strategies. / G. Paz-Bailey, M. Mendoza, T. Finlayson, [et al.] // Aids. – 2016. – 30 (12) – P. 1.
100. Pialoux, G. Effect of HIV infection on the course of syphilis [Text] / G.Pialoux, S.Vimont, A.Moullignier [et al.] // AIDS. – 2008. – Vol. 10. – P. 85-92.
101. Polansky, A., Risk factors of syphilis co-infection among HIV-infected men who have sex with men in Tel-Aviv, Israel. / A. Polansky, I. Levy, Z. Mor // AIDS Care. – 2019. – 31(9). – P. 1157-1161.
102. Poliseli, R. Neurosyphilis in HIV-infected patients: clinical manifestations, serum venereal disease research laboratory titers, and associated factors to symptomatic neurosyphilis / R. Poliseli, J.E. Vidal, A.C. Penalva De Oliveira [et. al] // Sex Transm Dis. – 2008. –Vol. 35(5) –P. 425-9.

103. Pourang, A., Condyloma lata in secondary syphilis. / A. Pourang, M.A. Fung, D. Tartar, [et. al] // JAAD Case Rep. – 2021. –10. –P. 18-21.
104. Ramírez-Amador, V. Clinical Spectrum of Oral Secondary Syphilis in HIV-Infected Patients / V. Ramírez-Amador, G. Anaya-Saavedra, B. Crabtree-Ramírez [et. al] // J Sex Transm Dis –2013.
105. Read, P. Increasing trends of syphilis among men who have sex with men in high income countries / P. Read, C.K. Fairley, E.P. Chow [et. al] // Sex Health. 2015. Vol.–12(2). –P.155-63.
106. Roberts, C.P. Global challenges in human immunodeficiency virus and syphilis coinfection among men who have sex with men / C.P. Roberts, J. D. Klausner // Expert Rev Anti Infect Ther. –2016. –V.14. –№11.–P.1037-1046
107. Rolfs, R.T., A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group / R.T. Rolfs, M.R. Joesoef, E.F. Hendershot [et. al] // N Engl J Med. –1997. – Vol. 337(5) – P. 307-14.
108. Rompalo, A.M., Syphilis and HIV Study Group. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender: results of the syphilis and HIV study / A.M. Rompalo, M.R. Joesoef, J.A. O'Donnell [et. al] // Sex Transm Dis. –2001. – Vol. 28(3). – P.158-65.
109. Rymer, W., Acute infection with HIV-1 in a male patient with primary and secondary syphilis – Diagnostic problems / W. Rymer, B. Szetela, A. Szymczak // HIV & AIDS Review – 2012. –Vol. 11. – P. 95–97.
110. Salazar, J.C., Treponema pallidum elicits innate and adaptive cellular immune responses in skin and blood during secondary syphilis: a flow-cytometric analysis. / J.C. Salazar, A.R. Cruz, C.D. Pope, L. Valderrama, [et al.] // J Infect Dis.–2007. – 195 (879). – P. 87.
111. Sarigül, F. Current status of HIV/AIDS-syphilis co-infections: a retrospective multicentre study / F. Sarigül, M. Sayan, D. İnan [et. al] // Cent Eur J Public Health. – 2019. –Vol. 27(3). –P. 223-228.

112. Scott, H.M., Sexually transmitted infections and pre-exposure prophylaxis challenges and opportunities among men who have sex with men in the US / H.M. Scott, J.D. Klausner // *AIDS Res Ther.* – 2016 – V.19. – №13. – P. 2-5.

113. Sellati T.J., Virulent *Treponema pallidum*, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by human immunodeficiency virus type 1 [Text] / T.J.Sellati, D.A.Wilkinson, J.S. Sheffield [et al.] // *Journal of Infectious Diseases.* – 2000. – Vol. 181. – P. 283-293.

114. Sena, A.C., Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century [Text] / A.C. Sena, B.L. White, P.F. Sparling [et. al] // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. Vol. 51. – P.700–8.

115. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2019 [Электронный ресурс]. Centers for Disease Control and Prevention. Режим доступа: URL: <https://www.cdc.gov/std/statistics/2019/tables.htm>

116. Shinkuma, S. Secondary syphilis mimicking warts in an HIV-positive patient [Text] / S. Shinkuma, R. Abe, M. Nishimura // *Sex Transm Infect.* – 2009. – Vol. 85(6) – P. 484.

117. Simon Rosser, B.R., HIV sexual risk behavior by men who use the internet to seek sex with men: results of the Men’s INternet Sex Study-II (MINTS-II). / B.R. Simon Rosser, J.M. Oakes, K.J. Horvath // *AIDS and Behavior.* – 2009. – 13(3). – P. 488–98.

118. Singh, A.E., Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. / A.E. Singh, B. Romanowski // *Syphilis ClinMicrobiolRev.* – 1999. – 12(2). – P. 187-209.

119. Solomon, M.M., Mayer KH, Glidden DV, Liu AY, et al. Syphilis predicts HIV incidence among men and transgender women who have sex with men in a preexposure prophylaxis trial. / M.M. Solomon, K.H. Mayer, D.V. Glidden, A.Y. Liu, [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2014. – 59. – P. 1020–6.

120. Syphilis and congenital syphilis in Europe. A review of epidemiological trends (2007– 2018) and options for response [Электронный ресурс]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2019 Режим доступа: URL:

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-and-congenital-syphilis-europe-review-epidemiological-trends-2007-2018>

121. Taylor, M.M., A consequence of the syphilis epidemic among men who have sex with men (MSM): neurosyphilis in Los Angeles, 2001-2004 / M.M. Taylor, G. Aynalem, L.M. Olea [et. al] // *SexTransm Dis.* – 2008. – Vol. 35(5) – P.430-4.

122. The Global health observatory (HIV/AIDS) 2021 [Электронный ресурс]. World Health Organization. Режим доступа: URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>.

123. The health of Australia's males, sexual health [Электронный ресурс] // Australian Institute of Health and Welfare. Режим доступа: URL: www.aihw.gov.au/reports/men-women/malehealth/contents/how-healthy/sexual-health.

124. The Third National Sexually Transmissible Infections Strategy 2014-2017 [Электронный ресурс] // Australia. Department of health. Режим доступа: URL:<https://healtheducationresources.unesco.org/organizations/australia-department-health>.

125. Tong, M.L Analysis of 3 algorithms for syphilis serodiagnosis and implications for clinical management / M.L. Tong, L.R. Lin, L.L. Liu [et. al] // *Clin Infect Dis.* – 2014. – Vol.58. – P. 1116–24.

126. Toro Montecinos. M, Seronegative syphilis in a patient co-infected with HIV / M. Toro Montecinos, M.J. Fuente Gonzalez, J. Bassas-Vila [et. al] // *Int J Dermatol.* – 2015– Vol. 54. – P. 439-41.

127. Towns, J.M., Anal and oral detection of *Treponema pallidum* in men who have sex with men with early syphilis infection. / J.M. Towns, E.P.F. Chow, R. Wigan, [et al.] // *Sex Transm Infect.* – 2022. – 98(8). –P. 570-574.

128. Traeger, M.W., et al. Association of HIV preexposure prophylaxis with incidence of sexually transmitted infections among individuals at high risk of HIV infection ./ M.W. Traeger // *JAMA.* – 2019. – 321(14). – P. 1380-1390

129. Tucker, H.A., Extragenital chancres; a survey of 219 cases. / H.A. Tucker, J.L. Mulherin. // *Am J Syph Gonorrhoea Vener Dis.* –1948. –32. –P. 345–64

130. Tucker, J. Ocular syphilis among HIV-infected patients: a systematic analysis of the literature / J. Tucker, J.Z. Li, G.K. Robbins [et al.] // *Sex Transm Infect* . – 2011. – V.87(2). – P. 4-8.

131. Tuddenham, S., Emerging trends and persistent challenges in the management of adult syphilis / S. Tuddenham, K.G. Ghanem // *BMC Infect Dis*. – 2015 –15 – P. 351.

132. Unaided country factsheets. China. [Электронный ресурс]. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Режим доступа: URL : <https://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/china>

133. Valdes, A., Knowledge, behaviors, and attitudes of HIV-infected men about syphilis./ A. Valdes, C. Cazanave, F. Dabis, [et al.] // *MedMalInfect*. –2017. – 47(7). – P. 470-476.

134. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis) – 2016. [Электронный ресурс]. WHO. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249572/9789241549806-eng.pdf>.

135. Workowski, K.A., Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines / K.A. Workowski, L.H. Bachmann, P.A. Chan [et al.] // *MMWR Recomm. Rep*. –2021. – Vol. 70(4). – P.1-187.

136. Zetola, N.M. Syphilis and HIV infection: an update / N.M. Zetola, J.D. Klausner [et. al] // *Clin Infect Dis*. – 2007. – Vol.44. – P. 1222-1228.

137. Zheng, D., The clinical presentation and imaging manifestation of psychosis and dementia in general paresis: a retrospective study of 116 cases. / D. Zheng, D. Zhou, Z. Zhao, [et al.] // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011. –23(3). –P. 300-307.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Образец анкеты

1) Семейное положение?	1) да; 2) нет
2) Образование?	1) да; 2) нет
3) Работаете ли Вы на данный момент?	1) да; 2) нет
4) Удовлетворены ли Вы своим профессиональным статусом?	1) да; 2) нет
5) Какой вид труда у Вас преобладает? Интеллектуальный или физический?	
6) Занимаете ли Вы руководящую должность?	1) да; 2) нет
7) С кем проживаете?	1) собственная семья; 2) родственники; 3) один
8) Как Вы оцениваете свой круг общения?	1) Широкий; 2) Ограниченный
9) Имеете ли Вы эмоциональную поддержку в семье?	1) да; 2) нет
10) Возраст начала половой жизни?	
11) Был ли у Вас опыт гомосексуальных контактов?	1) да; 2) нет
12) Был ли у Вас опыт незащищённых случайных контактов в течение жизни/в течение 6 мес. (анальные, вагинальные)	1) да; 2) нет
13) Был ли у Вас опыт	1) да; 2) нет

незащищённых случайных контактов в течение жизни/ в течение 6 мес. (оральные)	
14) Был ли у Вас опыт незащищённых случайных контактов в состоянии алкогольного/ наркотического опьянения в течение жизни/ в течение 6 мес. ?	1)да; 2)нет
15) Использовали ли Вы услуги коммерческого секса (потребитель/средство заработка)?	1)да; 2)нет
16) Были ли у Вас случаи группового секса?	1)да; 2)нет
17) Использовали ли Вы ПРЕП?(знаете ли о ПРЕП?)	1)да; 2)нет
18) Испытывали ли Вы психологические сложности после того как узнали про диагноз ВИЧ-инфекции?	1)да; 2)нет
19) Прибегали ли Вы к помощи специалистов (психолог/психотерапевт)?	1)да; 2)нет
20) Постоянно ли Вы использовали средства контрацепции (презерватив) за последние 6 месяцев?	1)да; 2)нет
21) Имели ли Вы постоянного полового партнёра за последние 6 месяцев?	1)да; 2)нет

22) Был ли у Вас опыт потребления наркотиков за последние наркотиков в течение жизни/в последние 6 месяцев)?	1)да; 2)нет
23) Был ли у Вас опыт потребления алкоголя с вредными последствиями и/или зависимость от алкоголя в течение жизни/в последние 6 месяцев)?	1)да; 2)нет

SAINT-PETERSBURG STATE UNIVERSITY

As a manuscript

TELICHKO

Sergey Igorevich

CLINICAL, LABORATORY AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF SYPHILIS IN
HIV-INFECTED PATIENTS

Scientific specialty: 3.1.23. Dermatovenerology

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences

Translation from Russian

Supervisor:

Smirnova Irina Olegovna

doctor of Medical Sciences, professor

Saint-Petersburg

2023

CONTENTS

INTRODUCTION	119
CHAPTER 1. SYPHILIS AND HIV INFECTION AT THE CURRENT STAGE (LITERATURE REVIEW)	127
1.1. Syphilis: Contemporary View.....	127
1.1.1. Epidemiology of Syphilis	127
1.1.2. Clinical Picture of Syphilis	129
1.2. Syphilis in Patients with HIV Infection	131
1.2.1 Epidemiology of Concurrent Syphilis and HIV Infection	131
1.2.2. Distinctive Characteristics of Syphilis Pathogenesis in HIV Patients	135
1.2.3. Distinctive Characteristics of the Course of Concurrent Infection of Syphilis and HIV	136
1.2.4. Distinctive Characteristics of Syphilis diagnostics in HIV Patients.....	139
1.2.5. Treatment of Patients with Concurrent Syphilis and HIV Infection	140
CHAPTER 2. RESEARCH MATERIAL AND METHODS	142
2.1. General Description of Patients	142
2.2. Research Method	146
CHAPTER 3. CHANGES IN THE FREQUENCY OF DIAGNOSING HIV INFECTION AMONG PATIENTS WITH SYPHILIS AND CHANGE IN THE MORBIDITY STRUCTURE OF CONCURRENT SYPHILIS AND HIV INFECTION IN OBSERVATION GROUPS, 2008 TO 2010 AND 2018 TO 2020	152
3.1. Frequency of Diagnosing HIV Infection in Syphilis Patients	152
3.2. Syphilis Morbidity Structure in Patients with HIV Infection	153
3.3. Circumstances of Syphilis Detection	154
CHAPTER 4. CHANGES IN THE MEDICAL, SOCIAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH SYPHILIS CONCURRENT WITH HIV INFECTION IN OBSERVATION GROUPS AND RISK FACTORS OF CONCURRENT INFECTION	156
4.1. Changes in the Medical, Social and Epidemiological Characteristics of Patients with Syphilis Concurrent with HIV Infection	156

4.2. Evaluation of the Influence of Major Risk Factors for Developing the Concurrent Infection.....	160
4.3. The Characteristics of Risky Behaviour and Social Status of the Patients Suffering from Syphilis Concurrent with HIV Infection Based on Anonymous Polling.....	163
CHAPTER 5. CLINICAL STATUS AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF SYPHILIS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION	169
5.1. Clinical Status of Patients with Primary Syphilis	169
5.2. Clinical and Laboratory Characteristics of the Secondary Period of Syphilis	170
5.3. Laboratory Characteristics of (Early and Late) Latent Syphilis in Patients with HIV Infection	175
5.4. Characteristics of the Clinical Status and Laboratory Presentations in Patients with Neurosyphilis и and HIV Infection.....	180
CHAPTER 6. EVALUATION OF THE EFFICACY OF THERAPY WITH VARIOUS ANTIMICROBIAL DRUGS IN HIV PATIENTS RECEIVING ART.....	190
6.1. Methods of Treating Syphilis.....	190
6.2. Changes in Laboratory Findings in Patients Undergoing Test of Cure.....	191
CHAPTER 7. DISCUSSION OF OBTAINED RESULTS	195
CONCLUSIONS.....	200
RECOMMENDATIONS	201
PROSPECTS FOR FURTHER SUBJECT REVIEW	202
LIST OF CONVENTIONAL NAMES AND ABBREVIATIONS.....	203
BIBLYOGRAPHY	204
APPENDIX A.....	219

INTRODUCTION

Research Rationale

Syphilis remains one of the most significant sexually transmitted infections (STI) globally. The disease is annually recorded in more than 20,000 people across Russia [3]. Syphilis morbidity dropped from 59.6 to 9 cases per 100,000 people from 2008 to 2020, while cases have increased over the past two years amounting to as many as 17.5 cases per 100,000 people in 2022. However, the forms of syphilis are re-distributed with the prevalence of latent forms of syphilis and increased frequency of nervous system impairment [3]. The consistent pattern of this redistribution is still the subject of research [4, 9, 14].

An increase in the number of patients with concurrent syphilis and HIV infection requires special attention [5, 7, 10, 19, 22]. According to various researchers, the frequency of HIV infection in syphilis patients varies, averaging 3.4% and reaching 5% among the patients hospitalised for the treatment of syphilis [10, 22]. In some groups of patients, e.g., among men who have sexual contacts with men (MSM) suffering from syphilis, the frequency of HIV infection is significantly higher and tends to grow. Thus, 20 years ago, the number of MSM among patients with the concurrent infection did not exceed 20 to 25% [10], while currently, it reaches 90% of all cases.

The risk factors for STIs, including syphilis and HIV infection, are well known and include uncontrolled sexual behaviour, lack of a permanent partner, homosexual relations, concurrent STIs, and low level of awareness of these diseases. In this respect, the impact of each risk factor changes significantly depending on the region, the population studied, characteristics of the sexual behaviour, and the period of research [29]. The factors contributing to the development of syphilis and HIV concurrent infection are fast-changing [5, 22, 24]. Thus, in 2000s, the main route of HIV infection transmission was a blood-borne route, while in the latest 15 years, the cases of HIV infection transmission via genital tract have increased 10-fold in St. Petersburg from 7.5% to 76.7% [1]. A similar trend is observed in the country overall [2]. Therefore, as of lately, HIV infection has been increasingly often regarded as a sexually transmitted

infection (STI). The study of the risk factors of syphilis and HIV concurrent infection at the current stage will help to optimise prevention and treatment.

The clinical status of patients with the concurrent infection remains the subject of discussion. Some researchers inform of the “malignant” course of syphilis in HIV-infected people [54, 74], however lately, increasingly more researchers have reported on the absence of any significant difference in the clinical and laboratory presentations of syphilis in HIV patients [98]. To a great extent, this is attributable to the wide use of antiretroviral therapy (ART) for the treatment and control of HIV infection [99, 56]. Therefore, approaches to the diagnosis and treatment of syphilis in HIV and HIV-free patients do not differ considerably. Therapy for syphilis in patients with the concurrent infection is considered to be the same as in HIV-free patients [81]. However, some researchers believe that HIV-infected patients need “a larger scope and more time” to achieve adequate serological response criteria [134]. Penicillin antibiotics remain the most effective drug products for the treatment of syphilis worldwide, and in the recent five years [95], reserve antibiotics, such as ceftriaxon and doxycycline, have been widely used. The efficacy of these drug products in this category of patients has been intensively studied [18, 72, 81, 69].

Therefore, the matters related to the clinical presentations of syphilis, dynamic change in the morbidity structure of syphilis in HIV patients, and the weight of medical and social factors for the concurrent infection are still understudied. Due to the steady growth of HIV infection prevalence and persistent relatively high syphilis morbidity rates in the Russian Federation, a deeper study of the concurrent infection is required.

Extent of Prior Research of the Subject

The characteristics of the clinical presentations of syphilis in patients with concurrent HIV infection and the efficacy of respective therapy have been studied actively [5, 7, 10]. The opinions on syphilis progression type in HIV patients are controversial. Some researchers believe that persons with HIV infection have less favourable course of syphilis with a reduced incubation period, accelerated and aggressive progression, more common development of neurosyphilis, and atypical laboratory findings [7, 10, 22]. Others report zero impact of HIV infection on the presentation of syphilis, especially in patients on ART [10, 84].

Data on the correlation between forms of syphilis in patients with HIV infection [22] and frequency of HIV diagnosis in patients with syphilis [15] are scarce. Epidemiological, medical and social characteristics of this group of patients differ in various countries and change in a fast-paced manner [72, 80, 112]. The distinctive characteristics of the sexual behaviour of these patients are detailed by few studies [128, 117].

The study of the impact of HIV infection on the clinical and laboratory findings of syphilis, as well as epidemiological, medical and social aspects of the study population will help to substantiate approaches to diagnosis, treatment and prophylaxis of syphilis in HIV patients.

Research Goal

Perform the scientific analysis of epidemiological, clinical and laboratory characteristics of syphilis concurrent with HIV infection at the current stage.

Research Objectives

6. Analyse a change in diagnosing HIV infection among patients hospitalised for the treatment of syphilis and a change in the morbidity structure of syphilis in patients with concurrent HIV infection over 10 years.

7. Identify patterns in the change of epidemiological characteristics of patients with syphilis concurrent with HIV infection over 10 years and key risk factors contributing to the development of the concurrent infection at the current stage.
8. Study the clinical status of patients with concurrent syphilis and HIV infection.
9. Study the key characteristics of laboratory findings in patients with concurrent syphilis and HIV infection.
10. Perform a comparative assessment of the efficacy of therapy for early syphilis forms using various antibacterial agents in HIV patients on antiretroviral therapy.

Academic Novelty of Research

The frequency of HIV infection among the patients hospitalised for the treatment of syphilis was demonstrated to have grown from 4% to 13.9% in the last decade, along with an increase in the number of patients on ART (18.6% to 79.7%). A significant change in the morbidity structure of syphilis in patients with HIV infection over 10 years, in particular an increase in the percentage of early neurosyphilis (13.7% to 36%) and a reduction in the percentage of skin and mucous syphilis (58.3% to 23.9%), was established.

Considerable re-distribution by gender among the patients with concurrent syphilis and HIV infection was identified with a growing percentage of men (59.7% to 92.6%) and mainly MSM with risky sexual behaviour.

The clinical distinctive characteristics of neurosyphilis in HIV patients were established to include more common specific involvement of visual and ENT organs.

HIV patients with early latent syphilis were found to have a positive ELISA (IgM) test reliably rarer, while cytosis and protein levels in cerebrospinal fluid (CSF) were much higher in case of late neurosyphilis.

The efficacy of therapy with penicillin, ceftriaxon, and ampicillin for patients with early forms of syphilis combined with HIV infection on ART was demonstrated to be 95%, 77.3%, and 89.5%, respectively.

Theoretical and Practical Value of Research

The course of syphilis in patients with concurrent syphilis and HIV infection was confounded, mainly due to more common involvement of visual and ENT organs and high cytosis and protein levels with neurosyphilis. A growing percentage of HIV-infected patients among those with syphilis was driven by a higher share of men, including MSM with risky sexual behaviour.

High rate of visual and ENT organ impairment in patients with concurrent syphilis and HIV infection makes it necessary for patients to have targeted examinations by medical specialists (ophthalmologists, neurologists and ENT physicians) for any specific damage to the central nervous system.

An increase in the number of men, mainly MSM with risky sexual behaviour, who have concurrent syphilis and HIV infection necessitates the development of new programs aimed at optimising prevention and treatment for this patient group.

Highly effective treatment with reserve antibacterial agents (ceftriaxon and ampicillin) helps to successfully use them for the treatment of various forms of syphilis in HIV patients.

Personal Involvement of the Author in Obtaining Results

The author performed a literature overview using data provided by international and national researchers. The author worded the goal and objectives of his research and identified key points submitted for defence and made conclusions. The author personally planned a study, processed archived data, analysed clinical and laboratory signs of syphilis and test of cure data, polled subjects, then aggregated medical, social and behavioural characteristics of patients, and performed statistical processing of study results.

Research Methodology and Methods

The research was conducted in a consistent manner and had the design of a retrospective cross-sectional comparative study using non-repeated sampling and processing of the hospital records of patients with syphilis concurrent with HIV infection and of a non-experimental study (“case-control”). Study results are processed in the correct way using relevant statistical analysis methods. The work meets the requirements of the Good Clinical Practice Standard of the Russian Federation, GOST 52379-2005.

Main Provisions Submitted for Defence

4. The percentage of patients with HIV infection among syphilis patients has grown significantly over the latest decade, and the morbidity structure of syphilis in HIV patients is currently dominated by early neurosyphilis, while the frequency of secondary skin and mucous syphilis has been on the decline. Changes in the gender structure of patients with concurrent syphilis and HIV infection are characterised by a growing percentage of men, including MSM with risky sexual behaviour.

5. Distinctive clinical signs of neurosyphilis in HIV patients include specific lesions in visual and ENT organs and laboratory findings typical of late neurosyphilis include higher cytosis and protein in CSF, while these of early latent syphilis feature more common negative ELISA (IgM) test results.

6. The efficacy of therapy with penicillin, ceftriaxon, and ampicillin for patients with syphilis combined with HIV infection on ART is 95%, 77.3%, and 89.5%, respectively.

Measure of Confidence and Evaluation of Results

The design of the study fully meets the tasks that are adequate by their representation, as well as the sample of examined patients, use of contemporary means of diagnosis and use of relevant methods of statistical data processing. The conclusions made in the thesis together with recommendations are well supported and consistently worded based on regular data analysis.

The materials of the thesis were reported and discussed at the 24th World Congress of Dermatology, Milan, 2019, EADV Symposium Innovation blossoms in Dermatology-Venerology, Ljubljana, 2022, the 12th Russian Scientific Practical Conference St. Petersburg Dermatological Readings. St. Petersburg, 2018), All-Russia Congress of Medical Microbiology, Clinical Mycology and Immunology (the 24th Kashkin readings, 2021), the 16th Russian Scientific Practical Conference St. Petersburg Dermatological Readings, St. Petersburg 2022), and All-Russia Science Forum with International Participants Student Science – 2022 at Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

The results of the thesis are integrated in the academic and scientific activity of the Department for Infection Diseases, Epidemiology and Dermatovenerology of St. Petersburg State University Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education and the general health maintenance activity at City Dermatovenerologic Clinic St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution.

A total of nine academic papers were published based on the results of the thesis research with three of them in peer-reviewed scientific publications in some of the journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation.

Scope and Structure of the Thesis Work

The thesis work consists of an introduction, six chapters, conclusions, recommendations, references, including 134 sources with 110 of them by foreign authors, and one appendix. The work scope is 105 pages of hard-copy text. Three figures and 47 tables are integrated in the research for visual purposes.

CHAPTER 1. SYPHILIS AND HIV INFECTION AT THE CURRENT STAGE (LITERATURE REVIEW)

1.1 Syphilis: Contemporary View

1.1.1 Epidemiology of Syphilis

According to the data provided by the World Health Organization (WHO), more than 375 million of new STI cases are recorded globally every year with syphilis accounting for 6.3 million cases [58]. Diseases are diagnosed mainly among young people aged 15 to 50 years. Most researchers also note active distribution of syphilis in economically developed countries among men and primarily in the male cohort with sexual relations with men (MSM) [45].

In 2016, WHO announced its strategy aimed at combating STIs which stipulated a target 90% reduction in syphilis morbidity and complete elimination of congenital syphilis. But despite all efforts, this program could not be implemented even in economically developed countries [57]. Thus, syphilis morbidity in the United States (Fig. 1.2.1) has increased significantly over the recent 10 years. It was 15.2 and 39.7 cases per 100,000 people in 2009 and 2019, respectively [45]. From 2008 through 2018, syphilis morbidity in the European Union grew from 4.7 to 7.0 per 100,000 people. And the percentage of men doubled [120].

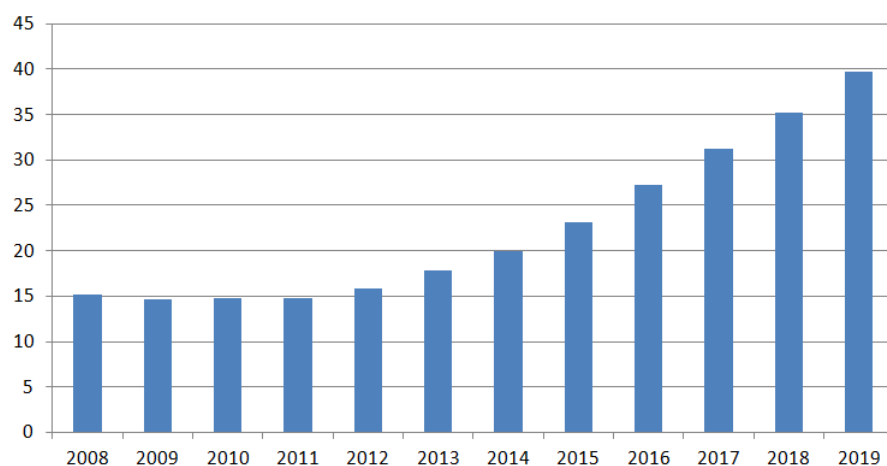


Figure 1.2.1: Syphilis Morbidity in the United States, 2008 through 2019.

In Russia, a steady downward trend has been observed since 1998 after morbidity surge in 1990s. Thus, syphilis prevalence dropped from 59.6 to 10.4 cases per 100,000 people from 2008 to 2020, however, cases have increased over the past two years amounting to as many as 17.5 cases per 100,000 people in 2022 (Fig. 1.2.2 2) [3]. In St. Petersburg, as across the country overall, syphilis morbidity decreased significantly from 51.2 cases in 2008 to 13.5 cases per 100,000 in 2020 followed by a 80.5% increase to 24.5 cases per 100,000 people in 2022 [13].

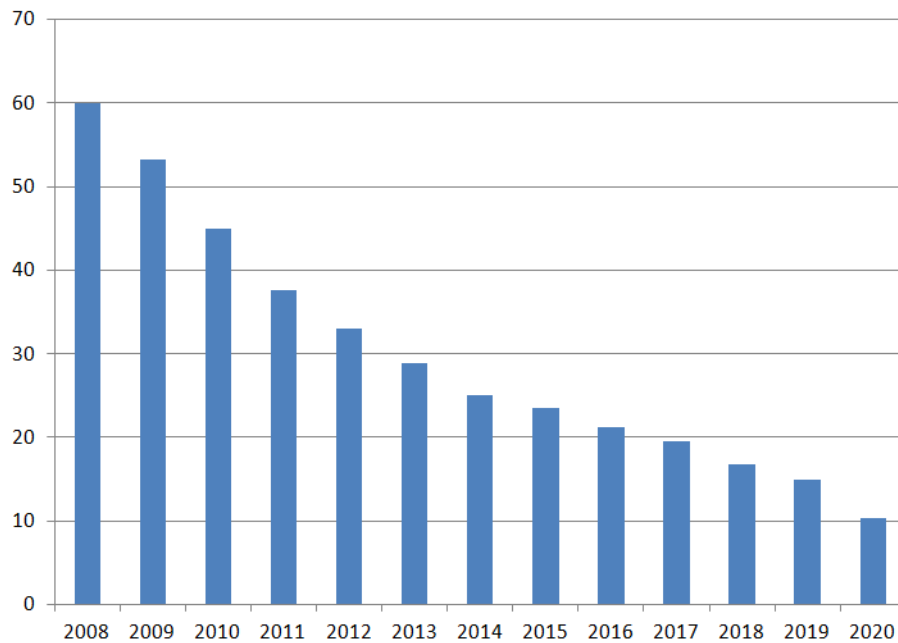


Figure 1.2.2: Syphilis Morbidity in the Russian Federation, 2008 through 2020 [12].

A decline in syphilis morbidity is accompanied by significant re-distribution of infection forms (Fig. 1.2.3). Thus, in 2008, primary syphilis made up 7.6 cases per 100,000 people (12.8% of all forms of syphilis), while in 2020, it was 0.4 cases per 100,000 people (3.8%). Secondary syphilis accounted for 18.3 cases (30.6%) per 100,000 people in 2008 and 1.3 cases (12.5%) per 100,000 people in 2020. Early latent forms in 2008 made up 29.8 cases (49.8%) per 100,000 people and 3.5 cases (33.7%) per 100,000 people in 2020. Early neurosyphilis in 2008 accounted for 0.3% of the total mix (0.2 cases per 100,000 people) and in 2020, it was 0.08 cases (0.8%) per 100,000 people. Late latent syphilis in 2008 made up 5 cases (5.9%) per 100,000 people

and 3.0 cases (28.8%) per 100,000 people in 2020. Late neurosyphilis accounted for 0.4 cases (0.6%) per 100,000 people in 2008 and 0.37 cases (3.6%) per 100,000 people in 2020 [13].

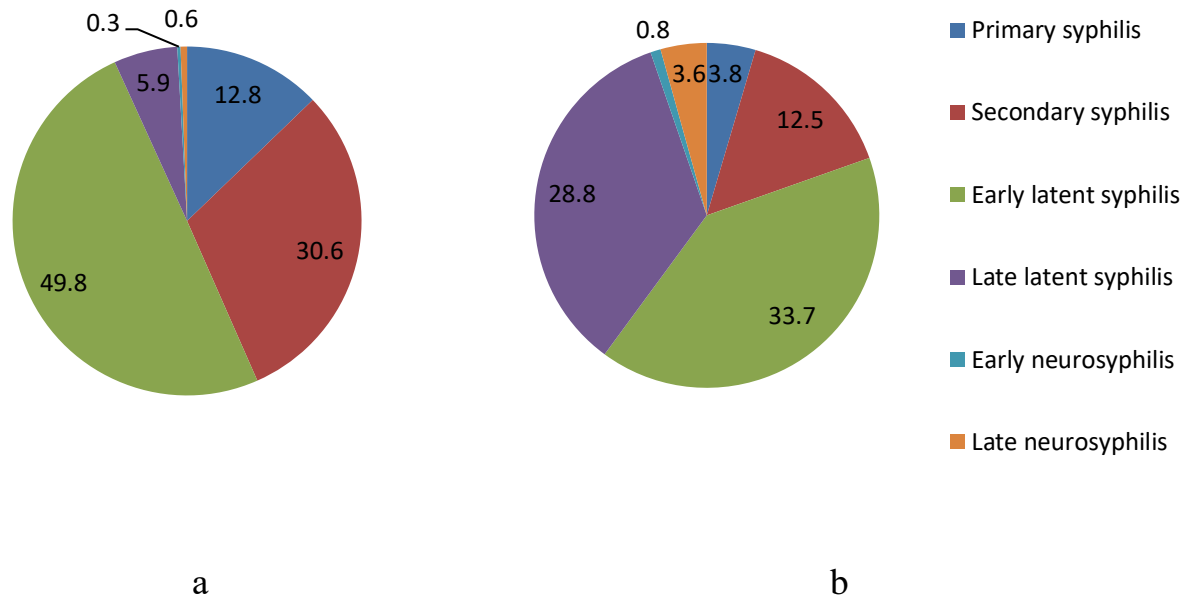


Figure 1.2.3: Syphilis Morbidity in the Russian Federation in 2008 (a) and in 2020 (b) (by form) [13]

STI prevention programs are also developed in Russia (Federal Targeted Program of Prevention and Control of Socially Significant Diseases (2007 through 2012) [12]. Like globally, its objectives are met only in part.

1.1.2 Clinical Picture of Syphilis

The average incubation period for syphilis varies from two weeks to two months, and it should be noted that there has been a trend towards an increase of this period in the latest years [24, 25].

The primary period of syphilis can be characterised by the development of a primary affect at the site of penetration of *Treponema pallidum*. Chancres are formed at the pathogen infiltration site within three to 90 days (three weeks on the average) after contact and are healed without scars in three to six weeks if the infection is not treated

[64, 65]. Most common forms are an erosive or ulcerous defect of different diameters. The primary affect most often has an even round form, smooth edge, shining bottom and is most frequently of a pinkish shade and with minor serous drainage [52]. Most often, the primary affect is painless and has a typical solid base. The identification of genital, extragenital and bipolar affects depends on their location. Extragenital chancres can be located on mucous membranes, keratinised mouth surfaces, in the anogenital area, other skin areas and they most often look atypical [129, 92, 64]. In the vast majority of patients, the primary affect is accompanied by the regional spread to lymphatic nodes (lymphadenitis). The overlay of a secondary infection is not uncommon resulting in the complications of the primary period of syphilis, such as phimosis, paraphimosis, impetigo, balanitis (balanoposthitis), vulvovaginitis, and gangrenes. The average duration of the primary period is a month and a half. The end of the primary period is characterised by polyadenitis and toxic syndrome [16].

The start of the secondary period of syphilis spans the second and third months after contact with the pathogen. Infection development is caused by the hematogenous dissemination of the pathogen with a special immune response [342, 70]. Eruptions in this period may cover the entire mucous membrane. Most common of them are roseolous papular elements, while papular and pustulous elements are less frequent. The secondary presentations of syphilis include syphilitic loss of hair, leukoderma, flat condylomas [118, 66, 124, 125]. In the secondary period, the primary affects can often be seen to be resolving and involvement of the internal organs and central nervous system impairment can be observed. Lack of therapy in the secondary period can result in recurrence and disease progress in waves [16].

The development of late syphilis (tertiary) is possible immediately after secondary syphilis but, more often, they are separated by a latent period. The symptoms of the tertiary period of the disease can be manifested many years after being infected. Typical signs include nodular syphilids and syphiloma in any skin area and visible mucous membrane. These syphilids resolve followed by the formation of a significant tissue defect [34]. The lesions in almost all organs and systems can be observed in the tertiary period [25, 65]. Visceral injury and cardiovascular system impairment in

particular are rare in the current antibiotics time, while nervous system impairment is still common [65, 62]

When there are syphilitic lesions in the nervous system tissues, asymptomatic neurosyphilis and symptomatic neurosyphilis can be diagnosed. When there are no symptoms, the diagnosis is supported by pathognomonic changes in spinal fluid [25].

The symptoms of neurosyphilis are very diverse and can manifest as different psychic and neurological changes. The most common form of neurosyphilis is meningovascular syphilis, specific meningitis, iridocyclitis, chorioiditis, and syphilitic meningomyelitis [62, 132]. Late neurosyphilis forms are characterised by spinal disease, progressive palsy, taboparalysis [15, 94].

1.2 Syphilis in Patients with HIV Infection

1.2.1 Epidemiology of Concurrent Syphilis and HIV Infection

According to WHO, more than 37.7 million people living with HIV were recorded globally in 2020 with over 1.5 million of them with a newly diagnosed infection [122]. In Russia, more than 1.1 million people living with HIV were recorded in 2020 with 88,154 new cases identified that year [17]. A total of 2,183 new HIV cases were identified in St. Petersburg in 2020 [1].

Against the backdrop of growing morbidity and prevalence of HIV infection, the share of patients on efficient antiretroviral therapy (ART) is increasing along with a change in the significance of various routes of infection and an increase in the number of mixed infections, including concurrent syphilis and HIV [72, 80].

The UN concept stipulates the need to identify 90% of HIV-infected patients, initiate ART in 90% of these cases and suppress the viral load in 90% [28]. The share of HIV patients receiving ART is increasing albeit it does not achieve the target level. Thus, it was 53.2% in 2021, which is significantly more than in 2017 (35.5%).

Since early 2000s, HIV infection has steadily moved from the blood-borne infections group to the STI group [1]. Over the past 15 years, patient distribution depending on the route of disease transmission in St. Petersburg has also changed

dramatically. So, the percentage of the cases of HIV transmission via genital tract increased 10-fold from 7.5% to 79%, while parenteral transmission of the disease decreased from 88.5% to 19.1%, respectively [1].

One of the significant trends is an increase in the number of cases of concurrent syphilis and HIV. This is determined by the similarity of transmission routes and risk groups among patients. A change in the sexual behaviour related to HIV infection prevalence contributed to a reduction in syphilis prevalence in many regions of the world in late 1990s [31]. However, risky sexual behaviour associated with the wide use of ART and improved survival rates for HIV-infected patients has resulted in the new growth of syphilis morbidity in the two recent decades, especially in such developed countries as the United States, Canada, Australia, and European countries [29, 34, 44, 120, 124, 123]. The following patient cohorts face the highest exposure rates: commercial sex workers, MSM, patients with a history of STI, and persons with multiple sex partners.

The desire of people from the MSM cohort to have sex contacts without condoms and prevalence of pre-exposure prophylaxis (PrEP) resulted in the prevalence of such event as “serosorting” (selection of a partner based on his/her HIV status) [112]. Some researchers believe that the growing influence of social media when choosing a partner resulted in the prevalence of group sex and higher number of contacts under the influence of psychotropic agents [128].

The syphilis report for 2014 through 2017 prepared by the European Centre for Disease in the EU countries provides HIV status data for 36% patients with newly discovered syphilis only. 42% of them were HIV-positive with a vast majority (95%) being MSM [120]. From 2015 through 2017, the percentage of HIV-positives among MSM reduced slightly from 45% to 39% [120]. The percentage of HIV-infected heterosexual patients was 11% of men and 2.3% of women. An increase in the average age of patients and re-distribution of syphilis forms given a 44% growth of early latent syphilis cases and 52% growth of primary syphilis cases can be observed [120].

The high level of concurrent infection is recorded in the United States, too. A total of 41.6% of all syphilis patients with a known HIV status were MSM, 7.9% were

heterosexuals with at least 4% of women [115]. According to Chinese scientists, 6.3% of MSM are HIV positive and 4.5 % of them suffer from syphilis [45].

Based on the survey results conducted in South Korea, a total of 48.3% out of 9,393 patients with HIV infection on ART between 2008 and 2016 have a history of syphilis. Men also prevailed among the patients with concurrent infection (93.4%; mainly MSM). The researchers consider successful ART a risk factor for syphilis prevalence resulting in failure to use condoms [77].

By studying the distinctive characteristics of the sexual behaviour of students and its influence on STI prevalence, Chinese scientists conducted an anonymous survey between 2015 and 2019 among over 54,000 people together with serological HIV and syphilis tests. A total of 0.03% of the subjects had a positive HIV test and 0.08% had positive syphilis reactions, while a considerable number of young people with syphilis were HIV positive. Homosexual contacts and group sex were the most significant risk factors for developing these STIs [54].

A group of Taiwan researchers informs of syphilis recorded in 37.1% of patients (out of 13,239 of those infected with HIV). A vast majority of all patients were male (93.5%). It is important to emphasise that 10.7% of patients with the concurrent infection were diagnosed with syphilis re-infection [76].

It could be worth looking at the data received during a major multi-centre study in the United States. The study enrolled 2,499 people (mainly, MSM and transgender women) with half of them receiving permanent HIV PrEP and the other half on placebo during a year. Patients had regular (every four months) syphilis and HIV examinations. A total of 14.4% (360 people) of patients had a positive RPR test and 129 new HIV infection cases were recorded in the observation period. Tests reveal that HIV infection is 2.6-fold more common in patients with syphilis [119].

According to one of the studies conducted in Latin America, the percentage of HIV-infected syphilis patients reached 33.7% [36]

According to Peru researchers, the percentage of HIV infected patients among MSM with a history of syphilis and transgender women reached 44.2% and 66.7%, respectively. However, 54.8% of patients in the MSM group and 52.4% of transgender

women did not receive ART. In both cohorts, young people prevailed and the most significant risk factor was regular anal sex [74].

During a multi-centre study in Türkiye, syphilis was diagnosed in 8% out of 3,641 HIV-infected patients with 92% of them being male, including 42% of MSM. Most patients were young people of reproductive age over 25 years old with permanent employment (74%) and university degree (55%). About 17% received ART, while neurosyphilis prevalence reached 9% [112].

A number of studies in the Russian Federation cover HIV prevalence among patients with syphilis. According to A. A. Khryanin et al, the relative share of patients with HIV infection among those with syphilis receiving inpatient treatment was 3.4% with 2.7% of them in the MSM cohort. HIV infection was newly diagnosed in 21.3% of the examined patients. Early forms prevailed in the syphilis morbidity structure. More than half of the patients were characterised as having risky sexual behaviour [22].

According to the researchers from St. Petersburg [10], the share of HIV infected patients among those with syphilis who received inpatient therapy between 2006 and 2012 reached 5.22%, while not more than 2% of the examined subjects reported homosexual relations. According to other researchers, 94.2% out of 103 patients with co-infection in St. Petersburg (HIV-positive neurosyphilis study subjects) were men and 71.1% of them had homosexual contacts [7].

1.2.2. Distinctive Characteristics of Syphilis Pathogenesis in HIV Patients

One of the most complex problems for concurrent HIV and syphilis infection is two-directional synergy that makes contraction and transmission easier and changes the progression of both infections [51].

The studies revealed that the signs of primary syphilis can increase the risk of catching HIV 2.5-fold [119]. Primary syphilitic affects disrupt the immune response in the epithelium tissue thus increasing the susceptible surface area exposed to HIV [43]. In the meantime, additional cells susceptible to HIV (activated macrophages, CD4, and CD8 T-cells) are involved in the primary affect which also contributes to HIV infection [110]. When examining syphilitic skin and mucous lesions, increased expression of CCR5 has been established on dendritic cells and CD4 T-cells [110], which are known HIV-1 co-receptors.

HIV is known to have a cytopathic effect on CD4+ lymphocytes and *Tr. Pallidum* exposure can result in increased HIV-1 replication and therefore an additional reduction of CD4+ lymphocyte count in patients with the concurrent infection [26].

According to Buchacz K. et al., newly acquired syphilis in HIV infected patients increases HIV viral load, which enhances the patient's contagiousness and risk of HIV transmission [32], while ART helps to mitigate this response.

In their study Marra et al. identified a reduced opsonic activity in the serum of HIV-positive patients versus HIV-negative persons [87]. This may result in a significant reduction in phagocytosis activity, which is one of the main factors in fighting syphilis infection.

Specific *Tr. Pallidum* lipoproteins were found to enhance human immunodeficiency virus replication by inducing the expression of human immunodeficiency virus genes in monocytes via NF-kB-related pathways [87].

Guo N. et al. demonstrated that intermediate monocytes control the differentiation of regulatory T-lymphocyte sub-population in case of concurrent syphilis and HIV infection [60].

1.2.3. Distinctive Characteristics of the Course of Concurrent Infection of Syphilis and HIV

Data on syphilis progression type in patients with HIV infection are not numerous and are somewhat controversial. Most researchers have to conclude that severe syphilis infection, if any, is typical for patients with significant immunodeficiency [47, 79, 77].

Most HIV-infected patients, especially immunocompetent ones, have the same syphilis progression type as those without HIV infection. However, after the discovery of HIV infection, there are increasingly more reports that it can significantly influence the clinical status, serological reactions, development of syphilis and response to therapy [56]. One of the main routes is a modified immune response to syphilis infection in HIV-infected patients and therefore changes in clinical signs, serological reactions and therapy response, which can be observed much more often with HIV infection present [32, 100]. There is limited data showing that the presentations of syphilis can be distorted by the signs of HIV infection [49, 79]. The incubation and primary syphilis periods in patients with HIV infection are most often similar to those without a history of HIV, especially in case of early forms and with efficient ART therapy. However, there is information on a shorter incubation period, accelerated and aggressive course of the primary syphilis period [54, 109].

When secondary syphilis was diagnosed, primary affects were still present in one fourth of HIV patients and in 14% of HIV-free patients [108]. According to I. A. Orlova et al., the distinctive characteristics of primary syphilis in patients with HIV infection include more common presentations of the affect in the form of ulcerous chancre, more frequent presentation of paraphimosis and phimosis, while secondary syphilis is characterised by the apparent polymorphism of eruptions and their prevalence rate [10].

There were described cases of the secondary syphilis period with syphilids in the form of cankerous papulas, which were accompanied by keratopathy [32], in the form of eruptions typical for acute parapsoriasis [97], in the form of definitive vegetative elements on palm and sole skin [116], and erythema multiforme-like elements [82].

The mouth cavity of a HIV-infected patient with syphilis was found to have mainly typical papular and erosive eruptions; cases with the eruptions similar to those in

herpetic or candidal lesion, vesicular disease, leukokeratosis, and Kaposi's disease were also described [104]. There are observations demonstrating that secondary syphilids in HIV-infected patients persist longer than in HIV-negative persons [98].

A typical Jarisch-Herxheimer type reaction is more common in HIV-positive persons with early syphilis (22% of cases) than in persons with syphilis as monoinfection (12% of cases) [107]. HIV-positive patients with early forms develop syphilis-related CNS complications three times more often than HIV-negative persons [121]. Neurosyphilis in HIV-infected patients develops faster and can have atypical clinical course [74, 56, 79]. The possibility of developing characteristic signs of nervous system involvement is directly related to a reduced serum count of CD4⁺ T-lymphocytes and depends on the adequacy of ART received [102]. The count of CD4⁺ T-lymphocytes in HIV-positive patients with symptomatic forms of neurosyphilis is shown to be lower than in patients with an asymptomatic disease [102].

Nervous system impairment caused by syphilis and HIV is debatable and two controversial opinions exist thereon in publications. Some researchers believe that HIV infection aggravates neurosyphilis; thus Anne M. Rompalo et al. noted that neurological complaints were significantly more common in patients with secondary syphilis (42%) as compared to those with early latent syphilis (34%) and primary syphilis (24%), but there were no reliable differences in neurological complaints depending on HIV status [108].

Others suggest that HIV infection does not affect the course of neurosyphilis. There are publications whose authors have not found any difference between the patients with concurrent and monoinfection as regards the range of neurological complaints, but noted that HIV-negative patients always have neurological symptoms, while HIV-positive patients are more often asymptomatic [91].

The involvement of ENT organs and visual organs in the lesions affect in HIV-infected patients is described in national and international publications although as individual observations. In their research, V.R. Amador and G.A. Saavedra classified syphilis-related eruptions in the mouth cavity as follows: macular eruptions are flat or slightly raised solid red, more often located on the hard palate; papular eruptions are red

raised hard round nodules with a grey centre, which may ulcerate and are normally located on the buccal mucosa; mucous patches are lesions that are slightly raised, covered by a pseudomembrane, red around the periphery and appear mainly on the soft palate and tongue; small ulcers are oval erosions or minor ulcers with a diameter of about 1 cm covered by a grey deposit with an erythematous interface. There is a number of observations describing cases of specific tonsillitis and reduced bone conduction in patients with HIV co-infection [104].

According to I.A. Orlova et al. [10, 11], visual organs and ENT-organs were found to be involved in the lesions affects more often in HIV-positive patients suffering from neurosyphilis. The results of this study reveal that typical impairment of visual and ENT-organs in patients with neurosyphilis can become an important clinical and diagnostics criterion of HIV infection. The most common ophthalmological presentations of neurosyphilis in patients with concurrent HIV infection are various forms of uveitis, chorioretinitis, retrobulbar neuritis, retinitis or neuroretinitis, papillitis, and optic perineuritis [130].

1.2.4. Distinctive Characteristics of Syphilis diagnostics in HIV Patients

The diagnosis algorithm for HIV patients is not fundamentally different. There are reports on cases of high and low titres in syphilis serological tests in HIV-infected patients [96, 126], but these events can develop without HIV infection, too [114]. Normally, serological tests do not change depending on HIV status and remain a key diagnostic test and tool to determine syphilis infection activity and response to therapy [67]. A number of publications establishes an increase in the frequency of false-positive syphilis reactions in HIV-infected patients as compared to HIV-negative patients [84]. Tong et al. [125] demonstrated reduced sensitivity of the traditional diagnostics algorithm, which failed to detect 24% of syphilis-infected patients in the cross-study of 24,124 people in China. The diagnostics of neurosyphilis with concurrent HIV infection can be somewhat difficult since about half of HIV-infected patients have abnormal changes in cerebrospinal fluid (CSF). HIV monoinfection can involve minor pleocytosis and hyperproteinemia. According to the data obtained by a group of researchers, cytosis of more than 10 cells per microliter is found in 15.6% of CSF samples in HIV patients without syphilis [89]. At the same time, cytosis of more than 20 cells per microliter can be interpreted as a sign of CNS involvement in HIV-positive patients. It is typical that this criterion has become more susceptible as compared to nontreponemal tests with CSF [65, 41]. Lower pleocytosis can be observed in patients with co-infection and CD4+ T-lymphocyte count of less than 200, as well as in patients with a non-recordable viral load and in patients receiving adequate ART [86]. According to Orlova et al., the presence of a typical immunological sign of neurosyphilis, and namely, a high titre of serum microprecipitation test (more than 1/32) was proven in patients with HIV infection [10]. These data correlate with European and American guidelines [118, 135], whereas there are no data on the impact of syphilis infection on HIV tests or diagnostics [107].

1.2.5. Treatment of Patients with Concurrent Syphilis and HIV Infection

Approaches to the therapy of syphilis in patients with concurrent HIV infection are the subject of ongoing discussions. There is some difference between clinical guidelines in the North America, Europe and other countries, especially with regard to the clinical and serological control period. Due to the distinctive characteristics of the immune response in HIV-infected patients, the titre in nontreponemal tests can decrease significantly lower and it is therefore necessary to recommend longer observation (up to two years based on different guidelines) [134]. Delayed seronegativation can be related to high viral load of HIV and lower CD4 count, especially in ART-naïve patients. Syphilis is an additional drive to initiate ART therapy in HIV-infected patients who are not receiving ART for a variety of reasons [55]. Marra et al. demonstrated that a negative reaction in nontreponemal serological tests can forecast successful therapy in patients with neurosyphilis helping to avoid cerebro-spinal puncture for control purposes [86].

Penicillin drugs are a preferred option to treat syphilis with the potential use of doxycycline, tetracycline or cephalosporins for patients with a history of penicillin allergy [117]. Although some researchers [65] recommend longer penicillin courses when treating HIV-infected persons for syphilis, a vast majority of clinical guidelines worldwide do not contain different data on the duration of the therapy and preferable dosing [134].

Recently, most production sites in Russia, as well as globally, have discontinued the manufacturing of necessary drug products [95] due to various economic reasons so that reserve antibiotics, such as ceftriaxon and doxycycline, have been widely used lately. The consequences of these changes, as well as the efficacy of various methods are currently heavily studied [18, 72, 81, 69].

Summary

Therefore, despite numerous studies, the clinical and laboratory signs of syphilis, changes in the syphilis morbidity structure among HIV-infected patients, as well as the impact of medical and social factors on the development of concurrent syphilis and HIV infection are open to discussion, mostly due to clear inter-temporal changes. A deeper review of the problem of the concurrent infection and data update is required, also in the Russian Federation where growing prevalence of HIV infection has been steadily recorded in the recent years with a high incidence of syphilis. So, this research aims at solving these tasks.

CHAPTER 2. RESEARCH MATERIAL AND METHODS

2.1. General Description of Patients

A total of 3,456 patients were treated as in-patients at City Dermatovenerologic Clinic St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution (SPb SBHCI City DV Clinic) from 2008 through 2010 and 1,945 patients with different forms of syphilis had treatment from 2018 through 2020. Out of all patients, 139 and 272 people had concurrent HIV infection, respectively (Table 2.1.1).

Table 2.1.1– Number of HIV-Negative and HIV-Positive In-Patients with Syphilis Treated at SPb SBHCI City DV Clinic in the Study Period

Year	Total number of patients with syphilis					
	HIV+		HIV-		Total	
	number of patients	%	number of patients	%	male	female
2008	55	5,4	1019	94,6	1074	
					515	559
2009	39	3,6	1087	96,4	1126	
					566	560
2010	45	3,7	1211	96,3	1256	
					587	669
Total	139	4	3456	96	3456	
					1668	1788
2018	92	13,5	588	86,5	680	
					435	245
2019	65	8,8	677	91,2	742	
					449	293
2020	115	22	408	78	523	
					403	120
Total	272	13,9	1673	86,1	1945	
					1287	658

A total of 686 hospital records were selected during the study. The patients were split into three observation groups (Tables 2.1.2 and 2.1.3): the main one and the first and second comparison groups.

Table 2.1.2 – Comparison Groups (by Gender and Age).

Age	Comparison Groups							
	Main group				Second comparison group			
	male		female		male		male	
	Number of patients	%	Number of patients	%	Number of patients	%	Number of patients	%
15-19	2	0,7	0	0	6	2,2	1	0,4
20-29	75	27,6	3	1,1	71	28,9	8	2,9
30-39	103	37,9	11	4,1	98	36,6	11	4
40 and older	72	28,6	6	2,2	70	25,5	10	3,6
Total	252		20		245		30	
	272				275			
Average	Q1 = 27 years, Q3 = 40 years, Me = 34 years				Q1 = 27 years, Q3 = 40 years Me = 34 years,			

The main observation group consisted of 272 in-patients with syphilis concurrent with HIV infection who were treated at SPb SBHCI City DV Clinic from 2018 through 2020.

The first comparison group consisted of 139 in-patients with syphilis and HIV infection who were treated at SPb SBHCI City DV Clinic from 2008 through 2010. Patients in the main group and the first comparison group were selected through non-repeated sampling and processing of the patients' hospital records.

Table 2.1.3– Patient Distribution Within Comparison Groups (Forms of Syphilis)

Diagnosis	Comparison Groups				Total	
	Main group		Second comparison group			
	Number of patients	%	Number of patients	%	Number of patients	%
Primary syphilis	3	1,1	6	2,2	9	1,6
Secondary syphilis	65	23,9	55	2	120	21,9
Early latent syphilis	40	14,7	44	16	84	15,4
Late latent syphilis	37	13,6	50	18,2	87	15,9
Early neurosyphilis	98	36	77	28	175	31,9
Late neurosyphilis	17	6,3	28	10,2	45	8,2
Cardiovascular syphilis	12	4,4	15	5,5	27	4,9
Total	272	100	275	100	547	100

The second comparison group consisted of 275 in-patients with syphilis and HIV infection who were treated at the same clinic from 2018 through 2020. That group was formed using the “case-control” principle. Patients were selected to the comparison group by form of syphilis, age, and gender in line with the main group. The main group did not have reliable difference vs the second comparison group by age, gender and form of syphilis ($\chi^2 = 9.492$; $p = 0.153$; $z = -0.319$; $p = 0.749$; $\chi^2 = 6.518$; $p = 0.481$; $z = -0.210$).

Furthermore, 53 subjects were randomised for the detailed assessment of their social status and behavioural traits in patients with concurrent syphilis and HIV infection, and anonymous polling of 53 subjects was conducted (27 subjects in the main group and 26 subjects in the comparison group).

In order to assess the efficacy of treatment using various antibacterials groups in patients with syphilis concurrent with HIV infection, 61 outpatient records were selected (20 patients on penicillin, 22 patients on ceftriaxon, and 19 patients on

ampicillin) for the patients subject to the test of cure in their neighbourhood clinics. All selected patients received ART. Patients in both groups were distributed by the diagnosis of syphilis as follows (Table 2.1.4): Patients were evenly distributed by the diagnosis of syphilis across the comparison groups.

Table 2.1.4 – Patients in Three Observation Groups by Form of Syphilis

Diagnosis	Comparison Groups					
	First group (penicillin)		Second group (ceftriaxone)		Third group (ampicillin)	
	Number of patients	%	Number of patients	%	Number of patients	%
Secondary syphilis	9	45	10	45,5	7	36,8
Late latent syphilis	6	30	5	22,7	3	15,8
Early neurosyphilis	5	25	7	31,2	6	31,6
Total	20	100	22	100	19	100

Study enrolment criteria:

3. Clinical and laboratory evidence of syphilis in patients with a history of confirmed HIV infection
4. Clinical and laboratory evidence of syphilis in patients with HIV infection newly diagnosed while on in-patient treatment at SPb SBHCI City DV Clinic

Additional enrolment criteria for therapy efficacy evaluation:

4. Patients with early forms of syphilis
5. Patients' visits for test of cure (after the end of the main period of treatment)
6. Patients on ART

Study exclusion criteria:

4. Pregnant women hospitalised for preventive therapy
5. Patients with equivocal syphilis and/or HIV serological test results
6. Patients with seroresistance

2.2. Research Methods

In order to complete the tasks, the details obtained during the analysis of main group's data were compared with those from the comparison groups (Table 2.2.1).

Table 2.2.1: Observation Groups by Evaluated Indicator (Patient Breakdown)

Indicator	Comparison groups
Change in the syphilis morbidity structure in patients with HIV infection	Patients in the main group (n = 272) and the first comparison group (n = 139)
Change in the main epidemiological, medical and social indicators	Patients in the main group (n = 272) and the first comparison group (n = 139).
Evaluation of the impact of key risk factors on the presence of concurrent syphilis and HIV infection	Patients in the main group (n = 272) and the first comparison group (n = 275)
Evaluation of the social status and behavioural traits of patients (polling results)	27 patients in the main group with concurrent syphilis and HIV infection 26 patients in the second comparison group with syphilis without HIV infection All patients had treatment in 2020
Evaluation of clinical and laboratory data	Patients in the main group (n = 272) and the second comparison group (n = 275)
Evaluation of therapy efficacy	61 patients of the main group, including: 20 patients on penicillin, 22 patients on ceftriaxon, and 19 patients on ampicillin

2.2.1 Evaluation of the Change in the Syphilis Morbidity Structure for Patients with HIV Infection, 2008 through 2010 and 2020 through 2022

In order to evaluate changes in the frequency of HIV infection diagnosis among the patients hospitalised for the treatment of syphilis and in the syphilis morbidity structure for patients with HIV infection in 2008 through 2010 and 2020 through 2022,

the ratio of syphilis forms between the patients from the main group and the patients from the first comparison group was compared.

2.2.2. Assessment of Risk Factors for Concurrent Infection

In order to assess risk factors for concurrent syphilis and HIV infection, epidemiological, medical and social characteristics were studied (age structure, gender breakdown, marital status, education, employment, use of alcohol, substances, and specific features of sexual behaviour). The analysis was based on the methodology guidelines, *Analysis of the Epidemiological Situation with HIV Infection and Comorbid Conditions*, 2017. The probability of an outcome and its correlation with present risk factors was assessed using the odds ratio (OR) method.

A questionnaire for an anonymous survey (Appendix A) was developed based on the Social Adaptation Self-Evaluation Scale (SASS) [35] and Psychometric Sexual Behaviour Evaluation Scale [47]. The questionnaire had 23 items that could be split into two groups. Questionnaire items helped to obtain comprehensive understanding of the patients' social status, including their employment, education, marital status, relations with their friends and family, and criminal record. The second part of the questionnaire evaluated the patients' behaviour, including risky sexual behaviour, age of sexual debut, homosexual relations, availability of a permanent partner, number of partners, experience of group contacts and unprotected sex, use of pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV, and impact of addictions (alcohol or substances) on their lifestyle and sexual behaviour.

2.2.3. Evaluation of Clinical and Laboratory Data

In order to evaluate the clinical and laboratory data in the study groups, the patients' clinical status and laboratory test results for all forms of syphilis were compared (Table 2.2.2).

Table 2.2.2– Parameters Evaluated When Studying Clinical and Laboratory Characteristics

Evaluation parameters	Forms	Itemisation of evaluation parameters
Clinical status of syphilis patients in the comparison groups	Primary syphilis	<ul style="list-style-type: none"> - Various forms of primary syphilids - Location and number of primary syphilids - Complications of the primary period - Atypical forms of primary syphilids - Evaluation of regional lymph nodes (lymphadenitis)
Clinical status of syphilis patients in the comparison groups	Secondary syphilis (of skin and mucous membranes)	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation of all lymph nodes (polyadenitis) - Forms of secondary syphilids and potential combinations - Degree of syphilids prevalence rate - Location of syphilids
	Neurosyphilis (early and late stages)	<ul style="list-style-type: none"> - Clinical status (neurological symptoms) - Varieties and frequency of involvement of visual and ENT organs
Laboratory characteristics of syphilis in comparison group patients	Primary syphilis	Serum serological tests: <ul style="list-style-type: none"> - MPT, microprecipitation test - ELISA, enzyme-linked immunoassay (otal, IgM and IgG) - PHA, passive hemagglutination assay - IFA abs. and IFA-200, immunoreactions Cerebrospinal fluid test <ul style="list-style-type: none"> - protein, glucose, and cytosin - MPT - IFAw - qualitative PHA - IgM and IgG (ELISA) with titres
	Secondary syphilis (of skin and mucous membranes)	
	Latent syphilis (early and late stages)	
	Neurosyphilis (early and late stages)	

Methods of Diagnosing Syphilis

After hospitalisation and before the initiation of therapy, blood samples were taken from all syphilis patients to perform a number of investigations, including microprecipitation test (MPT); enzyme-linked immunoassay (ELISA) with a cutoff index (IgMCOI; IgGCOI, titre; IgM+IgG); passive hemagglutination assay (PHA); two types of immunofluorescence tests (IFA-200 and IFA abs.); anti-HCB antibodies (HbsAg), anti-HCV antibodies (anti-HCV), enzyme-immunoassay and HIV Western blot analysis.

The laboratory tests of CSF taken from the patients undergoing cerebrospinal puncture during in-patient treatment included microprecipitation test (MPT); enzyme-linked immunoassay (ELISA) with a cutoff index (IgMCOI; IgGCOI, titre; IgM+IgG); immunofluorescence test with whole CSF (IFAw), passive hemagglutination assay (PHA), and CSF assay for protein, glucose and cytos. All these tests were done at the specialised laboratory at SPb SBHCI City DV Clinic.

Syphilis was diagnosed based on the patient's clinical status and laboratory test results.

For the purpose of blood serum tests, national tests systems were primarily used: SyphilisAGKLMRP and ECOLAB (Russia) for MPT, LuisRPGAtest and NiarMedicPlus (Russia) for PHA and Recombi-Best-antipalladium and Vektor-Best (Russia) for ELISA.

Registration and performance of laboratory serological tests were based on Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation No. 87 dated 26 March 2011 On Improvement of Serological Diagnosis of Syphilis.

In order to confirm the syphilitic lesions of different organs and systems, patients were examined by medical specialists (ophthalmologist, otolaryngologist, neuropathologist, and general internist) in accordance with Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation No. 924n dated 15 November 2012 On Approval of the Procedure for Dermatovenerology Medical Care of the Population.

In order to diagnose the syphilitic lesions in the nervous system, CSF samples were examined serologically and clinically.

Abnormal CSF results included cytos of over five cells per mm^3 and protein above 0.45 g/L (in accordance with the clinical recommendations of the Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists, 2008 to 2020).

Serological tests with CSF were done using national test systems: SyphilisAGKLMRP and ECOLAB (Russia) for MPT, LuisRPGAtest and NiarMedicPlus (Russia) for PHA, Recombi-Best-antipalladium and VEKTOR-BEST (Russia) for ELISA, and LUMIBEST-antipalladium and VEKTOR-BEST (Russia) for IFAw. The registration and performance of laboratory serological CSF tests were based on the Order of the

Ministry of Healthcare of the Russian Federation and previous years' clinical recommendations of the Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists.

Neurosyphilis with symptoms was diagnosed if a patient had confirmed syphilis and also based on concurrent changes in cerebrospinal fluid and the clinical status. Asymptomatic (latent) neurosyphilis was diagnosed if there were abnormal changes in CSF and confirmed syphilis.

Cardiovascular syphilis was diagnosed if a patient had confirmed syphilis based on his/her examination by a general internist and echocardiography and/or X-ray examination results.

Methods of Diagnosing HIV Infection

Patients without earlier confirmed HIV infection diagnosis hospitalised to SPb SBHCI City DV Clinic for the treatment of syphilis had screening for HIV infection (enzyme-linked immunoassay). The assay was conducted at the laboratory of SPb SBHCI City DV Clinic. In case of a positive ELISA result, HIV Western blot analysis was used for confirmation. The assay was done in the laboratory of Botkin Clinical Infection Hospital St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution.

2.2.4. Evaluation of the Efficacy of Therapy for Syphilis in HIV Patients

Treatment was in line with the previous years' clinical recommendations of the Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists.

Therapy efficacy criteria included:

5. Complete course of required therapy,
6. Resolution of the clinical presentations of syphilis,
7. Negative serum MPT or 4-fold or larger reduction in the antibody titre (per two serum dilutions) within a year after the completion of therapy,
8. In case of neurosyphilis, normalisation of cytolysis values within six months after the end of therapy, normalisation of protein level within two years,

negative reaction in nontreponemal serological tests within six to 12 months based on CSF assay results.

2.2.5. Statistical Processing of Study Materials

Licensed MS Word 2007 and MS Excel 2007 software was used for digital imaging and storage of data.

Descriptive and analytical statistics methods were used for statistical data processing. The accuracy of differences was assessed using χ^2 Pearson criterion, while $\chi^2 = 3.841$ at $p < 0.05$ was considered a significance level. The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate quantitative data distribution. Since distribution was other than normal, the key trend was characterised by a median value (Me) and data spread was based on lower and upper quartile values (Q_1 and Q_3). Quantitative data were evaluated using nonparametric statistical methods for two independent samples, and U-criterion in particular (Mann-Whitney rank test).

In order to evaluate the outcome related to a specific risk factor, the odds ratio (OR) criterion was used with a 95% confidence interval (CI) to estimate the probability of a particular outcome when exposed to different risk factors.

The work process fully met the requirements of the Good Clinical Practice National Standard of the Russian Federation, GOST 52379-2005.

CHAPTER 3. CHANGES IN THE FREQUENCY OF DIAGNOSING HIV INFECTION AMONG PATIENTS WITH SYPHILIS AND CHANGE IN THE MORBIDITY STRUCTURE OF CONCURRENT SYPHILIS AND HIV INFECTION IN OBSERVATION GROUPS, 2008 TO 2010 AND 2018 TO 2020

3.1. Frequency of Diagnosing HIV Infection in Syphilis Patients

The total percentage of HIV-infected patients among all in-patients treated for syphilis between 2018 and 2020 was 13.9%, which was significantly above the relevant indicator in 2008 to 2010 (4%, $\chi^2 = 175.699$, $p < 0.001$).

Between 2018 and 2020, HIV infection was initially diagnosed when patients were hospitalised for the treatment of syphilis in 7.5% of patients, which was considerably less often than in the patients treated between 2008 and 2010 (49.4%, $\chi^2 = 94.518$; $p < 0.001$), (Table 3.1).

Table 3.1- Breakdown of Patients by Detectability of HIV Infection

	Comparison Groups				χ^2 test	p
	First comparison group		Main group			
	Number of patients	%	Number of patients	%		
First time diagnosed	69	49,4%	21	7,5%	94,518	<0,001
Previously diagnosed	70	50,6%	251	92,5%	94,518	<0,001
ARVT+	13	18,6%	200	79,7%	151,753	<0,001

Most patients with previously detected HIV infection (79.7%) received ART, and that number was significantly larger than between 2008 and 2010 (18.6% of patients, $\chi^2 = 151.753$; $p < 0.001$).

3.2. Syphilis Morbidity Structure in Patients with HIV Infection

The syphilis morbidity structure in HIV patients in 2018 to 2020 and 2008 to 2010 was dominated by early forms of syphilis with their share amounting to 75.7% and 90.7%, respectively (Table 3.2). However, the frequency of primary and early latent syphilis did not change significantly ($\chi^2 = 0.086$; $p = 0.769$, $\chi^2 = 0.459$; $p = 0.498$). At the same time, a marked growth of the percentage of early neurosyphilis was observed from 13.7% to 36% ($\chi^2 = 22.587$; $p < 0.001$) along with a reduction of cases of secondary syphilis of skin and mucous membranes from 58.3% to 23.9%, ($\chi^2 = 47.462$; $p < 0.001$).

Table 3.2 - Breakdown by Form of Syphilis Concurrent with HIV Infection

Diagnosis	Comparison Groups				χ^2	p
	First comparison group		Main group			
	Number of patients	%	Number of patients	%		
Primary syphilis	2	1,4%	3	1,1%	0,086	0,769
Secondary syphilis	81	58,3%	65	23,9%	47,462	<0,001
Early latent syphilis	24	17,3%	40	14,7%	0,459	0,498
Late latent syphilis	10	7,2%	37	13,6%	3,730	0,053
Early neurosyphilis	19	13,7%	98	36%	22,587	<0,001
Late neurosyphilis	3	2,2%	17	6,3%	3,327	0,068
Cardiovascular syphilis	-	-	12	4,4%	6,317	0,012
Reinfection	17	12,2%	72	26,5%	10,996	<0,001

A tendency towards the growth of latent and late neurosyphilis cases from 2.2% to 6.3% ($\chi^2 = 3.327$; $p = 0.068$) is observed at the same time. Between 2018 and 2020, a

total of 12 cases of the syphilitic lesion in the cardiovascular system (4.4%, $p = 0.012$) were identified, while no such cases were recorded 10 years ago. These data can also suggest improved diagnosis of this form of disease. Patients with syphilis re-infection are reported twice as often: 26.5% vs 12.2% of patients ($\chi^2 = 10.996$; $p < 0.001$).

3.3. Circumstances of Syphilis Detection

Patients with syphilis and HIV infection were distributed as follows based on the circumstances of detection (Table 3.3)

Table 3.3 - Distribution of Patients by Circumstance of Detection

	Comparison Groups					
	First comparison group		Main group			
	Number of patients	%	Number of patients	%	χ^2	p
Detected ad hoc during medical check-ups and examinations at other medical facilities	39	28,1	159	58,5	34,047	<0,001
Sought appointment by self for examination	10	7,2	18	6,6	0,048	0,826
Due to eruption or other complaints	79	56,8	90	33,1	21,425	<0,001
Confrontation	11	7,9	5	1,8	9,075	0,003
Total	139	100	272	100	-	-

Between 2018 and 2020, syphilis was most often detected ad hoc during medical check-ups and examinations at other medical facilities (58.5%, $\chi^2 = 34.047$, $p < 0.001$). Between 2008 and 2010, patients sought appointment with a dermatologist by self for examination due to eruption or other complaints (56.8%, $\chi^2 = 21,425$; $p < 0.001$) and ad hoc syphilis detection amounted to 28.1% cases. While the number of patients identified through the confrontation method decreased from 7.9% to 1.8% ($\chi^2 = 9.075$; $p = 0.003$).

Summary

Therefore, the comparative study established significant changes in morbidity of concurrent syphilis and HIV infection over 10 years. First, HIV infection frequency increased in patients hospitalised for the treatment of syphilis (4% to 13.9%, $\chi^2 = 175.699$, $p < 0.001$), the percentage of early neurosyphilis increased, while the rate of secondary syphilis of skin and mucous membranes decreased (58.3% to 23.9%, $\chi^2 = 47.462$; $p < 0.001$). Diagnosing of cardiovascular syphilis improved significantly (0% to 4.4%, $\chi^2 = 6.317$, $p = 0.012$)

**CHAPTER 4. CHANGES IN THE MEDICAL, SOCIAL AND
EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH SYPHILIS
CONCURRENT WITH HIV INFECTION IN OBSERVATION GROUPS AND RISK
FACTORS OF CONCURRENT INFECTION**

4.1. Changes in the Medical, Social and Epidemiological Characteristics of Patients with Syphilis Concurrent with HIV Infection

The analysis of changes in the medical, social and behavioural characteristics over 10 years was conducted in patients with concurrent syphilis and HIV infection who received treatment between 2018 and 2020 (main group) and between 2008 and 2010 (the first comparison group).

The number of men increased significantly from 2008 to 2020: from 59.7% to 92.6% ($\chi^2 = 66.203$; $p < 0.001$), while the number of women decreased, respectively, from 40.3% to 7.4% (Table 4.1.1).

Table 4.1.1- Patient Breakdown by Gender and Age

	Comparison Groups				χ^2	p
	First comparison group		Main group			
	Number of patients	%	Number of patients	%		
Male	83	59,7	252	92,6	66,203	<0,001
MSM	23	16,5	139	51,1	46,001	<0,001
Female	56	40,3	20	7,4	66,203	<0,001
Age distribution						
15-20	4	2,9	2	0,7	2,935	0,087
20-29	64	46	78	28,7	12,269	<0,001
30-39	39	28,1	114	41,9	7,556	0,006
40 and older	32	23	78	28,7	1,501	0,221
Total	139	100	272	100	-	-

Moreover, men started to declare their homosexual contacts much more often and the share of MSM among patients was 51.1% vs 16.5% in the first comparison group ($\chi^2 = 46.001$; $p < 0.001$).

The disease was diagnosed most often at an age of 20 to 39 years old in both observation groups and the share of such patients approximated 70% over both observation periods. However, a marked trend is observed towards an increase in the percentage of patients aged 30 to 39 years old (28.1% to 41.9%, $\chi^2 = 7.556$; $p = 0.006$) and a reduction in the percentage of patients aged 20 to 29 years old (46% to 28.7%, $\chi^2 = 12.269$; $p < 0.001$). The percentage of patients aged 15 to 20 years old did not change significantly and was 2.9% in 2008 to 2010 and 0.7% in 2018 to 2020 ($\chi^2 = 2.935$; $p < 0.087$).

The percentage of patients with a university degree (Table 4.1.2) has been 34.9% recently, which is much higher than earlier (7.9%) ($\chi^2 = 35.072$; $p < 0.001$). A total of 39.6% patients had secondary education in 2008 to 2010, while in 2018 to 2020 the number was 25% ($\chi^2 = 9.310$; $p = 0.002$). A total of 30.9% patients had secondary vocational education in 2008 to 2011, while in 2018 to 2020 the number was 20.2% ($\chi^2 = 5.816$; $p = 0.016$).

Table 4.1.2 - Education and Employment of Patients with Syphilis Concurrent with HIV Infection

	Comparison Groups				χ^2	p
	First comparison group		Main group			
	Number of patients	%	Number of patients	%		
Higher education	11	7,9	95	34,9	35,072	<0,001
Secondary education	55	39,6	68	25	9,310	0,002
Secondary special education	43	30,9	55	20,2	5,816	0,016
Employment	38	27,3	174	63,9	49,428	<0,001
Criminal record	33	23,7	6	2,2	49,672	<0,001

An employment level among patients in 2018 to 2020 was 63.9%, which is significantly higher than in 2008 to 2010 (27.3%) ($\chi^2 = 49.428$; $p < 0.001$). Just 2.2% had a criminal record, which was 10 times less than in 2008 to 2010 (23.7%), ($\chi^2 = 49.672$, $p < 0.001$).

Inter-temporal changes in the patients' sexual behaviour in the observation groups are summarised below (Table 4.1.3).

Table 4.1.3 - Sexual Behaviour of Patients with Syphilis Concurrent with HIV Infection

	Comparison Groups				χ^2	p
	First comparison group		Main group			
	Number of patients	%	Number of patients	%		
Married	36	25,9	23	8,5	22,766	<0,001
Permanent partner	61	43,7	80	29,4	8,550	0,003
More than 3 partners for 6 months	20	14,4	175	64,4	92,046	<0,001
Commercial sex experience	24	17,3	27	10,1	4,559	0,033

A mere 8.5% of patients were married in 2018 to 2020, which was three times less than earlier (25.9%) ($\chi^2 = 22.776$; $p < 0.001$). A total of 29.4% of the patients observed recently reported that they had a permanent partner, which was less than for the patients treated between 2008 and 2010 (43.7%) ($\chi^2 = 8.550$; $p = 0.003$).

Over 2018 to 2020, patients had more than three partners per six months more often (64.4%), while the percentage of such patients 10 years ago was 14.4% ($\chi^2 = 92.046$; $p < 0.001$). More patients started to use commercial sex services (17.3%) (mainly, heterosexual men). Between 2008 and 2010, this was reported by 10.1% of patients ($\chi^2 = 4.559$, $p = 0.033$).

The percentage of patients using injecting drugs (Table 4.1.4) decreased almost three times from 30.9% to 9.2% ($\chi^2 = 31.500$; $p < 0.001$). Alcohol abuse also decreased significantly from 18.7% to 2.9% ($\chi^2 = 30.125$; $p < 0.001$).

Table 4.1.4 - Use of Substances and Alcohol by Patients with Syphilis Concurrent with HIV Infection

	Comparison Groups				χ^2	p
	First comparison group		Main group			
	Number of patients	%	Number of patients	%		
Patients using injecting drugs	43	30,9	25	9,2	31,500	<0,001
Alcohol abuse	26	18,7	8	2,9	30,125	<0,001

A total of 18% of patients were diagnosed with hepatitis C between 2018 and 2020, the percentage of such patients is seen to decrease significantly. Thus 10 years ago, 56.8% of patients were infected with hepatitis C ($\chi^2 = 64.645$; $p < 0.001$) (Table 4.1.5).

Table 4.1.5 – History of Viral Hepatitis and Other STIs in Patients with Syphilis Concurrent with HIV Infection

	Comparison Groups				χ^2 test	p
	First comparison group		Main group			
	Number of patients	%	Number of patients	%		
Hepatitis B	8	5,8	5	1,8	4,608	0,032
Hepatitis C	79	56,8	49	18	64,645	<0,001
Hepatitis B + Hepatitis C	6	4,3	4	1,5	3,139	0,076
Denies	10	7,2	187	68,8	139,663	<0,001
Other STI	36	25,9	27	9,9	18,083	<0,001

The rate of a history of other STIs also decreases from 25.9% to 9.9% ($\chi^2 = 18.083$; $p < 0.001$). There is a marked trend towards a reduced share of patients with concurrent hepatitis B and C infection from 4.3% to 1.5% ($\chi^2 = 3.139$; $p = 0.076$). The percentage of patients infected with hepatitis B decreased significantly from 5.8% between 2008 and 2010 to 1.8% between 2018 and 2020 ($\chi^2 = 4.608$; $p = 0.032$).

4.2. Evaluation of the Influence of Major Risk Factors for Developing the Concurrent Infection

The risk factors for concurrent syphilis and HIV infection were studied in patients from the main group by comparing their data with those of patients with syphilis monoinfection (Table 4.2.1) who received treatment at the same time (second comparison group).

Table 4.2.1- Key Risk Factors for Developing the Concurrent Infection in Patients with Syphilis Concurrent with HIV Infection

	Comparison Groups				χ^2 test	p
	Main group (HIV+)		First comparison group (HIV-)			
	Number of patients	%	Number of patients	%		
Risk factors						
MSM	139	51,1	86	31,3	22,208	<0,001
Married	23	8,5	61	22,2	19,820	<0,001
No permanent partner	192	70,6	152	55,3	13,743	<0,001
More than 3 partners for 6 months	175	64,4	146	53,1	7,135	0,010
Casual relations	237	87,1	164	59,6	52,836	<0,001
Commercial sex experience	27	10,1	54	19,6	10,965	<0,001

Table 4.2.1. continued

	Comparison Groups				χ^2 test	p
	Main group (HIV+)		Second comparison group (HIV -)			
	Number of patients	%	Number of patients	%		
Risk factors						
Patients using injecting drugs	25	9,2	7	2,5	10,220	0,020
Alcohol abuse	8	2,9	12	4,4	0,785	0,510
Other STI	27	9,9	22	8	0,622	0,523
Hepatitis C	49	18	19	6,9	15,493	<0,001
Total	272	100	275	100	-	-

More MSM were observed in the main group of the patients suffering from syphilis (concurrent with HIV infection): 51.3% vs 31.3% of patients with syphilis from the second comparison group (HIV-free) ($\chi^2 = 22.208$; $p < 0.001$). There were much fewer married persons in the main group: 8.5% vs 22.2 in the second comparison group ($\chi^2 = 19.820$; $p < 0.001$). A total of 70.6% of patients from the main group and 55.3% of patients from the second comparison group said that they had no permanent partner ($\chi^2 = 13.743$; $p < 0.001$). Casual relations were reported in 87.1% of patients in the main group, which was significantly more than among the patients from the second comparison group (59.6%) ($\chi^2 = 52.836$; $p < 0.001$). Patients from the main group had less experience of commercial sex (10.1%), while patients from the second comparison group had more experience thereof (19.6%) ($\chi^2 = 10.965$; $p < 0.001$). Patients from the main group had a reliably more frequent experience of using injecting drugs, namely, in 9.2% of cases and similar experience was reported by a mere 2.5% of patients in the second comparison group ($\chi^2 = 10.220$; $p = 0.020$). Alcohol abuse was similar in both groups among 2.9% and 4.4% of patients, respectively ($\chi^2 = 0.785$; $p = 0.510$). A history of other STIs was equally common in both comparison groups: 9.9% and 8%, respectively ($\chi^2 = 0.622$; $p = 0.523$). Concurrent hepatitis C infection was recorded in

18% of patients from the main group and in 6.9% of patients in the comparison group ($\chi^2 = 15.493$; $p < 0.001$).

During OR calculation (Table 4.2.2) to assess the probability of the concurrent infection depending on homosexual contacts (MSM cohort), the odds of developing the concurrent infection was established to be significantly higher (OR = 2.297) (2.2-fold) in that cohort.

Table 4.2.2 - Evaluation of the Probability of Concurrent Syphilis and HIV Infection in Study Groups Based on Odds Ratio (OR)

Risk factor	p	Chance to identify a risk factor in the main group, <i>P</i>	Chance to identify a risk factor in the comparison group, <i>P</i>	OR for 95% CI	Lower confidence limit 95% (CI)	Upper confidence limit 95% ДИ (CI)	Standard error (S)
MSM	<0,001	1,045	0,455	2,297	1,621	3,255	0,178
Married	<0,001	0,092	0,285	0,324	0,194	0,541	0,262
No permanent partner	<0,001	2,400	1,236	1,942	1,365	2,764	0,180
More than 3 partners for 6 months	0,008	1,804	1,132	1,594	1,131	2,764	0,175
Casual relations	<0,001	6,771	1,477	4,583	2,984	7,038	0,219
Commercial sex experience	0,001	0,110	0,244	0,451	0,275	0,741	0,253
Patients using injecting drugs	0,001	0,101	0,026	3,875	1,647	9,119	0,437
Alcohol abuse	0,375	0,030	0,046	0,664	0,267	1,651	0,465
Other STI	0,430	0,110	0,087	1,267	0,703	2,286	0,301
Hepatitis C	<0,001	0,220	0,074	2,961	1,692	5,179	0,285

The concurrent infection developed rarer among married patients (OR = 0.324), but the lower confidence limit was 0.194. It is less than 1 and data reliability cannot be

stated. The commercial sex factor (OR = 0.451, lower confidence limit = 0.275) did not have a reliable effect on the development of the concurrent infection, either. Similarly to the aforementioned factors, alcohol abuse did not have a reliable effect on the development of the concurrent infection (OR = 0.664, lower confidence limit = 0.267).

Casual sex is an appreciable factor that determines the risk of the concurrent infection. The probability of the concurrent infection in patients with casual sex is 4.5-fold higher (OR = 4.583).

The presence of a permanent sexual partner closely correlates with the concurrent infection. The odds of developing the concurrent infection in the patients without a permanent partner are almost twice higher (OR = 1.942).

Among the patients with more than three partners over six months, the probability of the concurrent infection was about 1.5 times higher (OR = 1.594).

The use of injecting drugs increases the probability of the concurrent infection almost 4-fold (OR = 3.875).

4.3. The Characteristics of Risky Behaviour and Social Status of the Patients Suffering from Syphilis Concurrent with HIV Infection Based on Anonymous Polling

When analysing anonymous polling results, the level of the social adaptation of patients with the concurrent infection and a number of behavioural traits could be updated.

The number of patients who were unemployed at the time of the survey amounted to 18.5% in the main group and 26.9% in the comparison group ($\chi^2 = 0.534$, $p = 0.465$). The main group often had patients who were employed as qualified workforce (55.6% and 38.5%, $\chi^2 = 1.553$, $p = 0.213$) and patients with a university degree (62.9% and 42.3%, $\chi^2 = 2.268$, $p = 0.132$). Patients in both groups held management positions equally as often (33.3% and 26.9%, $\chi^2 = 0.681$, $p = 0.409$) and reported that they were not satisfied with their professional status with the same frequency (33.3% and 38.5%, $\chi^2 = 0.151$, $p = 0.697$).

Patients in the main group were married and had children much rarer to a statistically significant degree (18.5% in the main group vs 46.2% in the comparison

group ($\chi^2 = 4.643$, $p = 0.031$) and 7.4% in the main group vs 30.8% in the comparison group ($\chi^2 = 0.040$, $p = 0.030$), respectively.

Patients in the main group more often lived alone (48.1% and 26.9%, $\chi^2 = 2.540$, $p = 0.111$) and less often with own family (30.8%, 50%, $\chi^2 = 2.297$, $p = 0.130$). Patients from both groups lived with their parents equally often (22.2% and 23.7% $\chi^2 = 0.006$, $p = 0.941$).

When evaluating their own social circle, patients in both groups reported poor relations with their family and low level of family support equally as often (33.3% and 30.8% $\chi^2 = 0.040$, $p = 0.842$). However, when assessing their social circle, 66.7% of patients in the main group and 53.8% of patients in the comparison group ($\chi^2 = 0.910$, $p = 0.340$) informed of many friends and active interaction with the same.

Table 4.3.1– Characteristics of Social Factors in Comparison Groups

	Main group		Comparison group		χ^2	p
	Number of patients	%	Number of patients	%		
Not employed	5	18,5	7	26,9	0,534	0,465
Dissatisfied with their professional status	9	33,3	10	38,5	0,151	0,697
Engage in unqualified activities	6	22,2	9	34,6	1,003	0,317
Engage in qualified activities	15	55,6	10	38,5	1,553	0,213
Work as a head	9	33,3	7	26,9	0,258	0,611
Secondary education, or not completed secondary education	3	11,1	6	23,1	1,345	0,246
Higher education	17	62,9	11	42,3	2,268	0,132
Criminal record	3	11,1	5	19,2	0,681	0,409
Have been ever married	5	18,5	12	46,2	4,643	0,031
Have children	2	7,4	8	30,8	4,722	0,030
Lack of family support	9	33,3	8	30,8	0,040	0,842
Wide social relations	18	66,7	14	53,8	0,910	0,340
Live alone	13	48,1	7	26,9	2,540	0,111
Live with their own family	8	30,8	13	50	2,297	0,130
Live with parents	6	22,2	6	23,7	0,006	0,941
Total	27	100	26	100	3,199	0,074

A vast majority of patients in both groups featured risky sexual behaviour. About half of them had an early sex debut (below 16 years old) (44.4% and 53.8%, respectively, $\chi^2 = 0.468$, $p = 0.494$).

A significant number of patients in both groups had episodes of unprotected sex (genital, anal, or oral). Patients from both groups also had equally as often casual relations when under the influence of alcohol (44.4% and 50%, respectively, $\chi^2 = 0.164$, $p = 0.685$).

Most patients in the main group (70.4%) had homosexual contacts, which was reliably more than in the comparison group (42.3%, $\chi^2 = 4.246$, $p = 0.039$).

An appetite for group sexual contacts was more often reported by patients in the main group (59.3% and 26.9%, $\chi^2 = 5.638$, $p = 0.018$). The use of commercial sex services (as customers) was reported by 18.5% and 23.1% in the comparison groups ($\chi^2 = 0.167$, $p = 0.682$). Only 11.1% of patients in the main group have used PrEP at some point ($\chi^2 = 0.181$, $p = 0.670$), while 37% know that they exist ($\chi^2 = 4.652$, $p = 0.031$). A total of 74.1% of patients in the main group reported on disturbed psychoemotional state after being diagnosed with HIV infection and only 22.2% of them sought consultation with a mental health professional.

The use of substances from time to time (22.8% and 30.8 %, $\chi^2 = 0.498$, $p = 0.480$) or addiction (14.8% and 11.5%, $\chi^2 = 0.124$, $p = 0.725$) was equally often among patients in both groups. The episodes of alcohol abuse were most frequently reported by patients in the comparison group (18.5% and 30.8%, $\chi^2 = 1.074$, $p = 0.300$).

Table 4.3.2 – Risky Behaviour of Patients Over a Lifetime

	Main group		Comparison group		χ^2	p
	Number of patients	%	Number of patients	%		
Early Sexual Debut (< 16 years)	12	44,4	14	53,8	0,468	0,494
Homosexual contacts	19	70,4	12	46,2	3,199	0,074
Using drugs episodes	6	22,2	8	30,8	0,498	0,480
Drug addict	4	14,8	3	11,5	0,124	0,725
Alcohol consumption with negative consequences	5	18,5	8	30,8	1,074	0,300

Table 4.3.3. continued

	Main group		Comparison group		χ^2	p
	Number of patients	%	Number of patients	%		
Casual unsafety contacts (anal, vaginal)	25	92,6	23	88,5	0,265	0,607
Casual unsafety contacts (oral)	27	100	25	96,1	1,058	0,304
Unprotected sex under the influence of alcohol or drugs	12	44,4	13	50	0,164	0,685
Commercial sex (customer)	5	18,5	6	23,1	0,167	0,682
Commercial sex (sex-worker)	2	7,4	0	0	2,001	0,157
Group sex	16	59,3	7	26,9	5,638	0,018
Used PrEP	3	11,1	2	7,4	0,181	0,670
Know about PrEP	10	37	3	11,5	4,652	0,031
Psychological decoders after getting HIV	20	74,1	0	0		
Seeking for psychological help	6	22,2	4	15,4	0,405	0,525
Total	27	100	26	100		

A number of peculiar patterns were identified when studying the risky behaviour of patients over the past six months (Table 4.3.3). A total of 40.7% of patients from the main group and 73.1% of patients from the comparison group said that they had a permanent partner during six months ($\chi^2 = 4.399$; $p < 0.036$). A total of 7.4% of patients in the main group and 19.2% of patients in the comparison group said that they used condoms on a regular basis during the past six months ($\chi^2 = 1.615$; $p < 0.204$). Most patients in the main group (85.2%) had three sexual partners over the past six months vs 53.8% in the comparison group ($\chi^2 = 6.173$, $p = 0.013$). However, about half of patients in the main group had unprotected vaginal sex and/or anal contacts ($\chi^2 = 0.484$, $p = 0.487$). A vast majority of patients in the main group (88.9%) had casual unprotected oral sex, while only 42.3% of patients in the comparison group shared a similar experience ($\chi^2 = 12.814$, $p = 0.001$).

Table 4.3.3– Risky Behaviour of Patients Over the Past Six Months

	Main group		Comparison group		χ^2 test	p
	Number of patients	%	Number of patients	%		
Used condoms on a regular basis during the past six months	2	7,4	5	19,2	1,615	0,204
Permanent partner	11	40,7	19	73,1	4,399	0,036
More than 3 partners for 6 months	23	85,2	14	53,8	6,173	0,013
Casual unsafety contacts (anal, vaginal) for 6 months	13	48,1	15	57,7	0,484	0,487
Casual unsafety contacts (oral) for 6 months	24	88,9	11	42,3	12,814	<0,001
Using drugs for 6 months	2	7,4	3	11,5	0,265	0,607
Alcohol consumption with negative consequences / Alcohol abuse for 6 months	3	10,1	4	15,4	0,211	0,646
Unprotected sex under the influence of alcohol or drugs for 6 months	7	25,9	10	37	0,955	0,328
Total	27	100	26	100		

The cases of substances abuse over the past six months were reported by 7.4% and 11.5% of patients in both groups ($\chi^2 = 0.265$, $p = 0.607$). As many as 10.1% and 15.4% of patients in the comparison groups ($\chi^2 = 0.211$, $p = 0.646$) experienced alcohol abuse over the past six months.

A total of 25.9% and 37% of patients in the main group and comparison group, respectively, had unprotected sex under the influence of alcohol in the past six months ($\chi^2 = 0.955$, $p = 0.328$).

Summary

Therefore, over 10 years, there were significant changes in epidemiological, medical and social indicators among patients suffering from syphilis combined with HIV infection. The percentage of men increased significantly from 59.7% to 92.6% ($\chi^2 = 66.203$; $p < 0.001$), while the share of MSM grew from 16.5 to 51.1% ($\chi^2 = 46.001$; $p < 0.001$). A significant reduction in the percentage of patients with a

permanent sexual partner is observed ($\chi^2 = 8.550$; $p = 0.003$) with an apparent growth of the share of patients with more than three partners over six months ($\chi^2 = 92.046$; $p < 0.001$). The percentage of patients using injecting drugs decreased substantially (from 30.9% to 9.2%, $\chi^2 = 31.500$; $p < 0.001$) against a growing share of employed patients and subjects with a university degree ($\chi^2 = 49.428$; $p < 0.001$, $\chi^2 = 35.072$; $p < 0.001$).

Despite similar risk factors, the probability of concurrent syphilis and HIV infection is much higher if the following risk factors are present: MSM (OR = 2.297), no permanent partner (OR = 1.942), casual sex (OR = 4.583), use of injective drugs (OR = 3.875).

A number of distinctive characteristics was identified during the in-depth evaluation of social adaptation and risky behaviour using a group of patients ($n = 53$). Patients in the main group were less often married (18.5% in the main group and 46.2% in the comparison group, $\chi^2 = 4.643$, $p = 0.031$) or had children (7.4% in the main group and 26.9% in the comparison group, $\chi^2 = 0.040$, $p = 0.030$). Only 40.7% of patients in the main group had a permanent partner in the past six months vs 73.1% of patients in the comparison group ($\chi^2 = 4.399$, $p = 0.036$). A significant appetite for group sex was observed in the main group (59.3% and 26.9%, $\chi^2 = 5.638$, $p = 0.018$) and additionally, 88.9% of patients in the main group had unprotected oral sex in the past six months (vs 42.3% in the comparison group, $\chi^2 = 12.814$, $p = 0.001$).

CHAPTER 5. CLINICAL STATUS AND LABORATORY
CHARACTERISTICS OF SYPHILIS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

5.1. Clinical Status of Patients with Primary Syphilis

When analysing data, primary syphilis was diagnosed in three (1.1%) patients from the main group and six patients (2.2%) in the comparison group. Two patients from the main group had erosive chancres and one patient was found to have an ulcerated chancre. Three and two patients in the comparison group were found to have erosive chancres and ulcerated chancres, respectively, and a primary affect in one patient was located on the palatal tonsil (amygdalitis chancre). All patients, but one from the main group, were observed to have regional lymphadenitis. Due to the small amount of observations, clinical and laboratory data in patients with primary syphilis in both observation groups were not statistically significant. A total of 14 (21.5%) patients in the main group and comparison group with secondary syphilis and early neurosyphilis were found to have remaining clinical signs of primary syphilis. Thus, there were 14 (21.5%) patients with secondary syphilis and 10 (8.7%) patients with early neurosyphilis and concurrent presentations of primary syphilis in the main group. The presentations of primary syphilis were also recorded in 5 (4.8%) patients in the comparison group with early neurosyphilis and in 12 (21.8%) patients with secondary syphilis in the comparison group with secondary syphilis (Table 5.1.1).

Table 5.1.1- Breakdown of Patients with Early Neurosyphilis and Secondary Syphilis by Remaining Clinical Sign of Primary Syphilis

Clinical Sign of Primary Syphilis	Main group		Comparison group		χ^2	p
	Number of patients	%	Number of patients	%		
Regional lymphadenitis	5	20,8	4	23,5	0,042	0,837

Table 5.1.1 continued

Clinical Sign of Primary Syphilis	Main group		Comparison group		χ^2	p
	Number of patients	%	Number of patients	%		
Regional lymphadenitis and erosive syphiloderms	8	33,3	6	35,3	0,017	0,896
Regional lymphadenitis and ulcerated syphiloderms	5	20,8	4	23,5	0,042	0,837
Regional lymphadenitis with both ulcerated and erosive syphiloderms	1	4,2	0	0	0,726	0,394
Erosive syphiloderms	2	8,3	3	17,6	0,806	0,369
Ulcerated syphiloderms	3	12,5	0	0	2,293	0,130
Total	24	100	17	100	1,376	0,241

The following was established when analysing the presentations of primary syphilis remaining in the comparison groups. Concurrent regional lymphadenitis with erosive syphiloma was recorded in 33.3% of patients from the main group and in 35.3% of patients in the comparison group ($\chi^2 = 0.017$; $p < 0.896$). Ulcerated syphiloderms were combined with regional lymphadenitis in 20.8% of patients from the main group and in 23.5% of patients in the comparison group ($\chi^2 = 0.042$; $p < 0.837$). Erosive syphiloderms without lymphadenitis were reported in 8.3% of patients from the main group and in 17.6% of patients in the comparison group ($\chi^2 = 0.806$; $p < 0.369$). Three patients (12.5%) from the main group were found to have only ulcerated syphiloderms and there were no such patients in the comparison group ($\chi^2 = 2.293$, $p = 0.130$).

Therefore, more than 20% of patients with secondary syphilis and neurosyphilis in both groups were found to have signs of primary syphilis. Ulcerated syphiloderms were more common in the main group (12.5%, $\chi^2 = 2.293$, $p = 0.130$), other presentations of primary syphilis could be seen equally often in both groups.

5.2. Clinical and Laboratory Characteristics of the Secondary Period of Syphilis

The distinctive characteristics of secondary syphilis were analysed in 65 patients from the main group and in 55 patients in the comparison group (Table 5.2.1). A vast

majority of patients could be seen to have signs of polyadenitis (78.5% and 78.2%, respectively, $\chi^2 = 0.001$, $p = 0.970$). Typical polymorphism of eruptions was observed in patients from both groups. Among the clinical presentations of secondary syphilis, typhoid maculopapular rash was more common in both groups (69.2% and 72.7%, respectively, $\chi^2 = 0.176$, $p = 0.675$).

Table 5.2.1- Patients in Study Groups by Clinical Picture of Secondary Syphilis

Clinical signs of Secondary Syphilis	Main group		Comparison group		χ^2	p
	Number of patients	%	Number of patients	%		
Polyadenitis	51	78,5	43	78,2	0,001	0,970
Monomorphic syphiloderms	40	61,5	35	63,6	0,056	0,813
Polymorphic syphiloderms	11	16,9	8	14,5	0,126	0,722
Syphilitic roseola	45	69,2	40	72,7	0,176	0,675
Syphilitic papules	25	38,5	16	29,1	1,163	0,281
Syphilitic pustules	0	0	0	0	-	-
Syphilitic leukoderma	0	0	0	0	-	-
Diffuse syphilitic alopecia	1	1,5	0		0,853	0,356
Focal syphilitic alopecia	1	1,5	1	1,8	0,014	0,905
Siphilids on the palm and sole skin	17	26,2	10	18,2	1,086	0,297
Siphilids on face and scalp	4	6,2	1	1,8	1,402	0,236
Genital syphilids	10	15,4	12	21,8	0,824	0,364
Syphilids in the mouth	6	9,2	10	18,2	2,066	0,151
Total	65	100	55	100	0,932	0,334

The presentations of secondary syphilis as papulas were slightly more common in patients from the main group (38.5%) vs patients in the comparison group (29.1%) ($\chi^2 = 1.163$, $p = 0.281$). Neither patient in the comparison groups was found to have either pustular syphilids or signs of syphilitic leukoderma. The presentations of diffuse and focal syphilitic alopecia were observed in two patients from the main group and one patient from the comparison group. Syphilids in the mouth cavity were seen slightly less often in the comparison group (9.2% and 18.2%, respectively) ($\chi^2 = 2.006$, $p = 0.151$).

The eruptions on genitals typical for syphilis were equally frequent in both groups (15.4% and 21.8% of patients, respectively) ($\chi^2 = 0.824$; $p = 0.364$). A tendency towards more common siphilid location on the palm and sole skin was seen in the main group (26.2% in the main group vs 18.2% in the comparison group) ($\chi^2 = 1.086$, $p = 0.297$). Patients in the main group most often had siphilids on the hairy part of the head and on the face (6.2% and 1.8%) ($\chi^2 = 1.402$, $p = 0.236$). No statistically significant differences could be seen between the group.

Serological tests revealed that a vast majority of all patients diagnosed with secondary syphilis in both groups had MPT titres of 1/16 and 1/32 (Table 5.2.2). Titre 1/32 was more common in the main group (17 patients, 26,2%). Ten (18.2%) patients in the comparison group had MPT titre of 1/32, ($\chi^2 = 1.558$; $p = 0.493$). MPT titre of 1/16 prevailed in the comparison group (13 patients, 23.6%). Thirteen (20%) patients with this MT titre were also identified in the main group ($\chi^2 = 1.558$; $p = 0.493$).

Table 5.2.2 - MPT Results in Patients with Secondary Syphilis in the Comparison Groups before Therapy Initiation

Name of reaction	Groups						χ^2 ; P
	Main group			Comparison group			
	Titer	Number of patients	%	Titer	Number of patients	%	
MPT	negative	2	3,1	negative	2	3,6	1,558; 0,493
	2ps	1	1,5	3 ps	0	0	
	1/2	2	3,1	1/2	8	14,5	
	1/4	9	13,8	1/4	7	12,7	
	1/8	4	6,2	1/8	6	10,9	
	1/16	13	20	1/16	13	23,6	
	1/32	17	26,2	1/32	10	18,2	
	1/64	9	13,8	1/64	8	14,5	
	1/128	4	6,2	1/128	1	1,8	
	1/256	3	4,6	1/256	0	0	
	1/512	1	1,5	1/512	0	0	
Total	-	65		-	55		

Two patients with negative MPT were identified in both groups each (3.1% and 3.6%, respectively). There were 17 patients (26.2%) with a high MPT titre of 1/64 and more in the main group. High MPT titre in the comparison group was determined in nine patients (16.3%).

Both comparison groups were found to have patients with strong positive total ELISA tests (Table 5.2.3). IgM ELISA test was positive in 52 (80%) patients from the main group and in 43 (78.2%) patients from the comparison group ($\chi^2 = 0.060$; $p < 0.807$).

Table 5.2.3 - Serological Tests among Patients Diagnosed with Secondary Syphilis in Comparison Groups

Serological test	Result positive (+); negative (-)	Main group		Comparison group		χ^2	p
		Number of patients	%	Number of patients	%		
MPT	+	63	96,9	53	96,4	0,029	0,865
	-	2	3,1	2	3,6		
IgM+ IgG ELISA	+	65	100	55	100	-	-
	-	0	0	0	0		
IgM ELISA	+	52	80	43	78,2	0,060	0,807
	-	13	20	12	21,8		
IgG ELISA	+	65	100	55	100	0,060	0,807
	-	0	0	0	0		
TPHA	+	65	100	55	100	-	-
	-	0	0	0	0		
IFA (abs).	+	52	80	50	90,9	2,781	0,095
	-	0	0	0	0		
IFA-200	+	45	69,2	43	78,2		-
	-	1	1,5	3	5,5		
	uncertain	7	10,8	4	7,3		
Total		65	100	55	100	0,932	0,334

IFA-200 tests were positive in 45 (69.2%) and 43 (78.2%) patients, respectively, while negative tests were observed in one (1.5%) patient from the main group and in

three patients from the comparison group (5.5%). Seven (10.8%) patients from the main group and four (7.3%) patients from the comparison group were observed to have an equivocal test result. Therefore, no reliable differences were found in the results of the serological tests used.

A vast majority of patients in both groups had strong positive TPHA test (Table 6.2.4) (4+): 87.7% in the main group and 89.1% in the comparison group ($\chi^2 = 0.057$, $p = 0.812$).

Table 5.2.4 – TPHA Results Before Initiating Specific Treatment in Patients Diagnosed with Secondary Syphilis in Comparison Groups

Serological test	Main group			Comparison group			χ^2 ; P
	Result	Number of patients	%	Result	Number of patients	%	
ТПНА	Отрицат.	0	0	Отрицат.	0	0	0,057; 0,812
	2(+)	3	4,6	2 (+)	2	3,6	
	3(+)	5	7,7	3 (+)	4	7,3	
	4(+)	57	87,7	4 (+)	49	89,1	
Total	-	65	0	-	55	100	

A weak positive result (3+) of the qualitative TPHA test was recorded in five (7.7%) patients from the main group and in four (7.3%) patients from the comparison group. A weak positive result (2+) of the qualitative TPHA test was also recorded in three (4.6%) patients from the main group and in two (3.6%) comparison patients. No patient in either group was recorded to have a negative test.

Therefore, patients with secondary syphilis from the main group were observed to have a tendency towards more common siphilid location on the palm and sole skin, hairy part of the head and on the face ($\chi^2 = 1.402$, $p = 0.236$; $\chi^2 = 1.086$, $p = 0.297$) along the a trend towards more frequent determination of MPT titre of 1/32 ($\chi^2 = 1.558$; $p = 0,493$). No statistically significant differences were identified in the clinical and laboratory presentations of secondary syphilis in the observation groups.

5.3. Laboratory Characteristics of (Early and Late) Latent Syphilis in Patients with HIV Infection

An analysis of the laboratory signs of early latent syphilis were performed in 40 patients from the main group and in 44 patients from the comparison group.

Total ELISA tests were positive in a vast majority of patients in both groups (Table 5.3.1).

Table 5.3.1- Serological Tests in Patients with Early Latent Syphilis in Comparison Groups

Serological test	Result positive (+); negative (-)	Main group		Comparison group		χ^2	p
		Number of patients	%	Number of patients	%		
MPT	+	30	75	38	86,4	1,755	0,185
	-	10	25	6	13,6		
IgM+ IgG ELISA	+	40	100	41	93,2	2,828	0,093
	-	0	0	3	6,8		
IgM ELISA	+	13	32,5	26	59,1	5,956	0,015
	-	27	67,5	18	40,9		
IgG ELISA	+	40	100	41	93,2	2,828	0,093
	-	0	0	3	6,8		
TPHA	+	39	97,5	44	100	1,113	0,291
	-	0	0	0	0		
	uncertain	1	2,5	0	0		
IFA abs.	+	31	77,5	38	97,4	0,806	0,369
	-	0	0	1	2,6		
	not made	9	22,5	5	11,4		
IFA-200	+	22	70,1	34	87,2	-	-
	-	7	22,6	4	10,3		
	uncertain	2	6,5	1	2,6		
	not made	9	22,5	5	11,4		
Total		40	100	44	100		

ELISA (IgM) test in patients from the main group with early latent syphilis was positive apparently rarer and seen in 13 (32.5%) patients only. A positive test in the comparison group was obtained for 26 (59.1%) patients ($\chi^2 = 5.956$, $p = 0.015$). ELISA (IgG) tests were positive in all patients in the main group and in 41 (93.2%) patients in the comparison group ($\chi^2 = 2.828$, $p = 0.093$). Both groups had mostly positive TPHA tests and just one (2.5%) patient in the main group had an equivocal test result. IFA-200 and IFA abs. tests were not performed for nine (22.5%) patients from the main group and five (11.4%) patients from the comparison group. IFA abs. test results were positive in all patients from the main group and in 38 (97.4%) patients from the comparison group ($\chi^2 = 0.806$, $p = 0.369$). Negative IFA abs. tests were seen in seven (17.5%) patients from the main group and in four (9.1%) patients from the comparison group, while two (6.5%) patients from the main group and one (2.6%) patient from the comparison group had equivocal test results.

A negative MPT test result prevailed in the main group among patients with early latent syphilis (Table 5.3.2) (seven patients, 17.5%) along with a titre of 1/4 (seven patients, 17.5%). At the same time, titres of 1/16 (10 patients, 22.7%) and 1/32 (eight patients, 18.2%) prevailed in the comparison group ($\chi^2 = 5.899$, $p = 0.823$)

Table 5.3.2 - MPT Results in Patients with Early Latent Syphilis in the Comparison Groups before Therapy Initiation

Serological test	Comparison groups						χ^2 ; p
	Main			Comparison			
	Titer	Number of patients	%	Titer	Number of patients	%	
MPT	Negative	7	17,5	Negative	7	15,9	5,899; 0,823
	2 ps	1	2,5	2 ps	2	4,5	
	1/2	4	10	1/2	4	9,1	
	1/4	7	17,5	1/4	6	13,6	
	1/8	8	20	1/8	4	9,1	
	1/16	6	15	1/16	10	22,7	
	1/32	4	10	1/32	8	18,2	
	1/64	2	5	1/64	2	4,5	

Table 5.3.2 continued

Serological test	Comparison groups						χ^2 ; p
	Main			Comparison			
	Titer	Number of patients	%	Titer	Number of patients	%	
MPT	1/128	0	0	1/128	1	2,3	
	1/256	1	2,5	1/256	0	0	
	1/512	0	0	1/512	0	0	
Total		40	100		44	100	

MPT titre of 1/8 was more common in the main group with eight (20%) patients in the main group and four (9.1%) patients in the comparison group, respectively. However, the MPT titre of 1/32 was more common in patients from the comparison group (eight people [18.2%] and four people [10%], respectively). The main group had three patients (7.5%) with a high MPT titre of 1/64 and more. High MPT titre in the comparison group was also determined in three patients (6.8%).

Laboratory finding in late latent syphilis were studied in 37 patients from the main group and in 50 patients from the comparison group.

Positive MPT tests prevailed in both comparison groups among patients with late latent syphilis with 56.8% in the main group and 58% in the comparison group, respectively. Total ELISA test results in all patients from the comparison groups were positive (Table 5.3.3).

Table 5.3.3– Serological Serum Tests in Patients with Late Latent Syphilis in Comparison Groups

Serological test	Result positive (+); negative (-)	Comparison groups				χ^2	p
		Main		Comparison			
		Number of patients	%	Number of patients	%		
MPT	+	21	56,8	29	58	0,013	0,908
	-	16	43,2	21	42		

Table 5.3.3 continued

Serological test	Result positive (+); negative (-)	Comparison groups				χ^2	p
		Main		Comparison			
		Number of patients	%	Number of patients	%		
IgM+ IgG ELISA	+	37	100	50	100	-	-
	-	0	0	0	0		
IgM ELISA	+	0	0	3	6	2,299	0,129
	-	36*	97,3	47	94		
IgG ELISA	+	37	100	50	100	-	-
	-	0	0	0	0		
TPHA	+	37	100	50	100	-	-
	-	0	0	0	0		
	uncertain	0	0	0	0		
IFA abs.	+	22	91,7	36	97,3	0,987	0,320
	-	1	4,2	0	0		
	uncertain	1	4,2	1	2,7		
	not made	13	35,1	13	26		
IFA-200	+	12	66,7	27	77,1	0,671	0,413
	-	4	22,2	2	5,7		
	uncertain	2	11,1	6	17,1		
	not made	19	51,4	15	30		
Total		37	100	50	100		

*The test was not performed for one patient for technical reasons

A vast majority of patients in both groups mostly had negative ELISA (IgM) tests in 97.3% of patients from the main group (since a test was not performed for one patient due to technical reasons) and in 94% of patients in the comparison group, respectively (three patients had a positive test). IFA abs. test was not performed for 13 (35.1%) patients from the main group and for 13 (16%) patients from the comparison group. IFA abs. test was positive in 22 (91.7%) patients from the main group and in 36 (97.3%) patients from the comparison group ($\chi^2 = 0.987, < 0.320$). A total of 19 (51.4%) patients from the main group and 15 (30%) patients from the comparison group did not take IFA abs. test. IFA-200 test was positive in 12 (66.7%) patients from the main group and in 27 (77.1%) patients from the comparison group ($\chi^2 = 0.671, < 0.413$). IFA-200 test was found to be negative in four (22.2%) patients from the main group and two (5.7%)

patients from the comparison group. An equivocal test result was observed in two (11.1%) patients from the main group and six (17.1%) patients from the comparison group.

A negative MPT titre was prevalent in the comparison groups with late latent syphilis (Table 5.3.4) with no reaction in 16 (43.2%) patients from the main group and in 21 (42%) patients from the comparison group. MPT titre of 1/2 was recorded among patients from the main group in 10 cases (20%) with the same titre identified in five (13.5%) patients from the comparison group ($\chi^2 = 7.880$; $p = 0.641$).

Table 5.3.4 – MPT Serum Test Results in Patients with Late Latent Syphilis in Comparison Groups before Therapy Initiation

Serological test	Main group			Main group			χ^2 ; p
	Titer	Titer	%	Titer	Titer	%	
MPT	Negative	16	43,2	Negative	21	42	7,880; 0,641
	2 ps	3	8,1	2 ps	3	6	
	1/2	5	13,5	1/2	10	20	
	1/4	1	2,7	1/4	6	12	
	1/8	4	10,8	1/8	2	4	
	1/16	4	10,8	1/16	5	10	
	1/32	1	2,7	1/32	1	1	
	1/64	1	2,7	1/64	0	0	
	1/128	0	0	1/128	0	0	
	1/256	1	2,7	1/256	0	0	
1/512	0	0	1/512	0	0		
Total	-	37	100	-	50	100	

MPT titre of 1/16 was observed in four (10.8%) patients from the main group and in five (10%) patients from the comparison group. High MPT titres (1/64 and more) were seen in two (5.4%) patients from the main group only and in none of the patients

from the comparison group. Patients with latent forms of syphilis were distributed evenly across the comparison groups by MPT antibody titre when hospitalised.

Thus, patients with early latent syphilis from the comparison group (59.1%,) were recorded to have a positive ELISA (IgM) test more often than patients from the main group (32.5%) ($\chi^2 = 5.956$, $p = 0.015$). No other reliable differences were found based on serological tests.

5.4. Characteristics of the Clinical Status and Laboratory Presentations in Patients with Neurosyphilis и and HIV Infection

Neurosyphilis was diagnosed in 115 (42.3%) patients from the main group and 105 patients (38.2%) from the comparison group. Thus, 98 (85.2%) patients from the main group and 77 (73.3%) patients from the comparison group were diagnosed with early neurosyphilis, while 17 (14.8%) and 28 (26.7%) patients were diagnosed with late neurosyphilis.

During examination and treatment, most patients were recommended to have lumbar puncture performed by a neurologist. Thus, the number of such patients was 268 (98.5%) in the main group and 250 (90.9%) in the comparison group (Table 5.4.1). The puncture was not performed for 78 (29.1%) and 68 (27.2%) of the patients who were recommended to have it done since they refused. The investigative procedure was not performed in three (1.1%) patients from the main group and in four (1.6%) patients from the comparison group due to contraindications.

Table 5.4.1- Frequency and Results of Lumbar Puncture in Comparison Groups

Lumbar puncture	Main group		Comparison group	
	Number of patients	%	Number of patients	%
Recommended	268	100	250	100
Cases of refuses	78	29,1	67	27,2
Not punctured up to contraindications	3	1,1	4	1,6

Table 5.4.1. continued

Lumbar puncture		Main group		Comparison group	
		Number of patients	%	Number of patients	%
Were punctured		187	69,8	179	71,6
Confirmed neurosyphilis	From number of patients who were recommended to do puncture	115	42,9	105	42
	From number of patients who were punctured		61,5		58,7
Unconfirmed neurosyphilis	From number of patients who were recommended to do puncture	70	26,1	74	29,6
	From number of patients who were punctured		37,4		41,6

Neurosyphilis was diagnosed in 61.5% of cases (of all patients undergoing the investigative procedure) and in 42.9% of patients recommended to have the puncture done based on CSF testing results in patients from the main group. Neurosyphilis was confirmed in 58.7% of cases (of all patients undergoing the investigative procedure) and in 42% of patients who were recommended to have the puncture done. The symptoms of nervous system impairment in patients diagnosed with neurosyphilis were seen with the same frequency: in 12 (10.4%) patients from the main group and in nine (8.6%) patients from the comparison group ($\chi^2 = 0.221$, $p = 0.638$). Involvement of visual and ENT organs typical for syphilis was much more common in the main group in 14 (12.2%) patients vs two (1.8%) cases in the comparison group ($\chi^2 = 8.583$, $p = 0.003$) (Table 5.4.2).

Table 5.4.2 - Involvement of CNS, Visual and ENT Organs Typical for Neurosyphilis in Patients in Comparison Groups

Type of lesion	Main group		Comparison group		χ^2	p
	Number of patients	%	Number of patients	%		
CNS	12	10,4	9	8,6	0,221	0,638
Visual and ENT Organs	14	12,2	2	1,8	8,583	0,003
Undetected	89	77,4	94	89,5	5,775	0,016
Total	115	100	105	100	-	-

Examinations by medical specialists did not reveal any clinical signs of lesions of central nervous system, visual and ENT organs with neurosyphilis in 89 (77.4%) patients from the main group and in 94 (89.5%) patients from the comparison group ($\chi^2 = 5.775$, $p = 0.016$).

Focal neurological symptoms prevailed in the nervous system impairment structure (Table 5.4.3) in both observation groups. Thus, a neurologist recorded typical symptoms in six (23.1%) patients in the main group and in five (45.5%) patients in the comparison group. Specific meningitis was diagnosed in five (19.2%) patients from the main group and in four patients (36.4%) from the comparison group.

Table 5.4.3– Specific Lesions in the Central Nervous System, Visual and ENT Organs with Neurosyphilis (Structure)

Lesions of central nervous system, visual and ENT organs in patients with neurosyphilis	Main group		Comparison group	
	Number of patients	%	Number of patients	%
Central nervous system				
Focal neurological symptoms	6	23,1	5	45,5
Specific meningitis	5	19,2	4	36,4
Tabes dorsales	1	3,8	0	0
Subtotal	12	46,2	9	81,9
ENT organs				
Hearing loss	2	7,7	1	9,1
Other ENT organs lesions	1	3,8	0	0
Subtotal	3	11,5	1	9,1
Visual organs				
Papillitis	1	3,8	0	0
Anterior uveitis	3	11,5	0	0
Posterior uveitis	2	7,7	0	0
Generalised uveitis	3	11,5	1	9,1
Subtotal	11	42,3	1	9,1
Total	26	100	11	100

Bilateral hearing loss was diagnosed in two (7.7%) patients from the main group and in one (9.1%) patient from the comparison group. The structure of lesions in visual

organs included just one case of generalised uveitis (9,1%) in the comparison group. Eleven patients in the main group were observed to have various forms of lesions in visual organs. One (3.8%) patient was found to have papillitis, three (11.5%) patients had anterior uveitis, two (7.7%) patients had posterior uveitis and three patients (11.5%) had generalised uveitis.

MPT results in patients with early neurosyphilis are summarised below (Table 5.4.4).

Table 5.4.4 - MPT Serum Test Results in Patients with Early Neurosyphilis in Comparison Groups before Therapy Initiation

Serological test	Titer	Main group		Comparison group		χ^2 ; p
		Number of patients	%	Number of patients	%	
MPT	Negative	6	6,1	2	2,6	8,887; 0,842
	2 ps	1	1	0	0	
	3 ps	0	0	0	0	
	4 ps	1	1	0	0	8,887; 0,842
	1/2	7	7,1	4	5,2	
	1/4	4	4,1	5	6,5	
	1/8	11	11,2	10	13	
	1/16	16	16,3	20	26	
	1/32	33	33,7	25	32,5	
	1/64	11	11,2	8	10,4	
	1/128	5	5,1	3	3,9	
	1/256	3	3,1	0	0	
	1/512	0	0	0	0	
	1/1024	0	0	0	0	
	1/2048	1	1	0	0	
Total	-	98	100	77	100	

MPT titre of 1/32 prevailed in the comparison groups with early neurosyphilis, it was detected in 33 (33.7%) patients from the main group and in 25 (32.5%) patients from the comparison group. MPT titre of (1/16) was recorded in 16 (16.3%) patients from the main group and in 20 (26%) patients from the comparison group. MPT titre of 1/8 was observed in 11 (11.2%) patients from the main group and in 10 (13%) patients

from the comparison group. High MPT titres (1/64 and more) were seen in 20 (20.4%) patients from the main group and in 11 (14/3%) patients from the comparison group only. Generally, when hospitalised, patients with early neurosyphilis were distributed evenly across the main and comparison groups by MPT antibody titre ($\chi^2 = 8.887$; $p = 0.842$).

MPT results in patients with early neurosyphilis are summarised below (Table 5.4.5).

Table 5.4.5 - MPT Serum Test Results in Patients with Late Neurosyphilis in Comparison Groups before Therapy Initiation

Serological test	Titer	Main group		Comparison group		χ^2 ; p
		Number of patients	%	Number of patients	%	
MPT	Negative	1	5,9	6	21,4	1,270; 0,533
	2 ps	0	0	0	0	
	3 ps	0	0	0	0	
	4 ps	0	0	0	0	
	1/2	5	29,4	3	10,7	
	1/4	1	5,9	2	7,1	
	1/8	2	11,8	7	25	
	1/16	2	11,8	7	25	
	1/32	3	17,6	3	10,7	
	1/64	0	0	0	0	
	1/128	1	5,9	0	0	
	1/256	1	5,9	0	0	
	1/512	1	5,3	0	0	
	1/1024	0	0	0	0	
1/2048	0	0	0	0		
Total	-	17	100	28	100	

MPT titre of 1/2 prevailed in the comparison groups with late neurosyphilis. It was detected in five (29.4%) patients from the main group and also in three (10.7%) patients from the comparison group. MPT titre of 1/16 was observed in two (11.8%) patients from the main group and in seven (25%) patients from the comparison group. MPT titre of 1/8 was also observed in two (11.2%) patients from the main group and in

seven (25%) patients from the comparison group. High MPT titres (1/64 and more) were seen in three (17.6%) patients from the main group only and in none of the patients from the comparison group. Generally, when hospitalised, patients with late neurosyphilis were distributed evenly across the main and comparison groups by MPT antibody titre ($\chi^2 = 1.270$; $p = 0.533$).

TPHA serum test results in both groups were mostly positive (Table 5.4.6).

Table 5.4.6 - Results of Serum Treponemal Serological Tests (TPHA) in Patients with Early and Late Syphilis in Comparison Groups

Diagnosis	Result	Main group		Comparison group		χ^2 ; p
		Number of patients	%	Number of patients	%	
Early neurosyphilis	Negative	0	0	0	0	1,558; 0,493
	3 (+)	4	4,1	1	1,3	
	4 (+)	94	95,9	76	98,7	
Total		98	100	77	100	
Late neurosyphilis	Negative	0	0	0	0	1,964; 0,346
	3 (+)	0	0	2	7,1	
	4 (+)	17	94,7	26	92,9	
Total		17	100	28	100	

*The test was not performed for one patient for technical reasons

A weak positive result (3+) of the qualitative TPHA test was recorded in four (4.1%) patients from the main group and in one (1.3%) patient from the comparison group with early neurosyphilis. A weak positive result (3+) of the qualitative TPHA test was also recorded in two (7.1%) patients from the comparison group only and in none of the patients from the main group. No patient in either group was recorded to have a negative test.

Total ELISA test was positive in 100% of patients with early and late neurosyphilis in both comparison groups (Table 5.4.7).

Table 5.4.7 - Serological Serum Tests in Patients with Early and Late Neurosyphilis in Comparison Groups

Diagnosis	Positive ELISA	Main group		Comparison group		χ^2 ; p
		Number of patients	%	Number of patients	%	
Early neurosyphilis	ELISA (IgM+IgG)	98	100	77	100	-
	IgM	61	62,2	55	71,4	1,627; 0,202
	IgG	98	100	77	100	-
Total		98	100	77	100	-
Late neurosyphilis	ELISA (IgM+IgG)	17	100	28	100	
	IgM	5	26,3	9	32	0,037; 0,848
	IgG	17	100	28	100	-
Total	17		100	28	100	-

Patients in the main group with early neurosyphilis had a positive ELISA IgM result in 61 (62.2%) cases vs 55 (71.4%) cases in the comparison group ($\chi^2 = 1.627$, $p = 0.202$). With late neurosyphilis, this test was positive in five (26.3%) patients from the main group and in nine (32%) patients from the comparison group ($\chi^2 = 0.184$, $p = 0.668$).

A total of 115 (42.9%) patients in the main group had abnormal CSF changes. Such disorders were detected in 105 patients (42%) in the comparison group.

Immunofluorescence test with whole CSF (IFAw) and passive hemagglutination assay (PHA) were positive in all patients with early and late forms of CNS impairment in the comparison groups.

Some differences were observed in key CSF values (protein, glucose, and cytosis) in patients with late neurosyphilis between the groups (Table 5.4.8)

Table 5.4.8 - Laboratory Investigations of CSF in Patients with Neurosyphilis in Comparison Groups

Neurosyphilis	Investigations of CSF	Comparison groups	Q		U - test (z; p)
			Me	25%; 75%	
Early	Protein	Main group	0,47	0,4;0,6	-0,299; 0,765
		Comparison group	0,49	0,39;0,56	
	Glucose	Main group	3,5	3,50;3,50	-1,101; 0,271
		Comparison group	3,4	3,2;3,6	
	Cytosis	Main group	4,0	1,85;7	-0,216; 0,828
		Comparison group	4,0	2;7,15	
Late	Protein	Main group	0,50	0,43;0,66	-1,984; 0,047
		Comparison group	0,43	0,38;0,605	
	Glucose	Main group	3,4	3,32;3,55	-1,073; 0,142
		Comparison group	3,5	3,4;3,825	
	Glucose	Main group	6,6	2,98;14	-2,525; 0,012
		Comparison group	2,3	1,5;6,75	

High protein levels were recorded in patients from the main group with late neurosyphilis much more often vs the comparison group ($Me_1 0.50$; $Me_2 0.43$; $z = -1.984$, $p = 0.047$) (Table 5.4.8).

A significantly higher level of cytolysis in CSF was also recorded in patients from the main group vs CSF values of patients from the comparison group ($Me_1 6.6$; $Me_2 2.3$; $z = -2.525$, $p = 0.012$). No reliable differences in CSF glucose level were recorded in the comparison group ($Me_1 3.4$; $Me_2 3.5$; $z = -1.073$, $p = 0.142$).

Patients in the comparison groups with early neurosyphilis did not have statistically different cytolysis, glucose and protein values in the observation groups.

CSF serological test in patients with early neurosyphilis revealed positive MPT results in two (2.1%) patients from the main group and in four (5.2%) patients from the comparison group ($\chi^2 = 1.295$; $p = 0.255$) (Table 5.4.9).

Table 5.4.9 - Results of Main CSF Serological Tests in Patients with Early Neurosyphilis in Comparison Groups

Serological test	Result positive (+); negative (-)	Main		Comparison		χ^2	p
		Number of patients	%	Number of patients	%		
MPT	+	2	2,1	4	5,2	1,295	0,255
	-	96	97,9	73	98,4		
ELISA IgM	+	47	47,9	40	51,9	0,274	0,600
	-	51	52,1	37	48,1		
ELISA IgG	+	98	100	77	100	-	-
	-	0	0	0	0		
Total		98	100	77	100	-	-

A positive ELISA IgM CSF test was commonly observed in the comparison groups, namely in 47 (47.9%) patients from the main group and in 40 (51.9%) patients from the comparison group ($\chi^2 = 0.274$; $p = 0.600$). ELISA IgM CSF test was positive in 100% patients in both groups. CSF serological test in patients with late neurosyphilis revealed positive MPT results in one (5.9%) patient from the main group and in two (7.1%) patients from the comparison group ($\chi^1 = 0.027$; $p = 0.869$) (Table 5.4.10).

Table 5.4.10 - Results of Main CSF Serological Tests in Patients with Late Neurosyphilis in Comparison Groups

Serological test	Result positive (+); negative (-)	Main		Comparison		χ^2	p
		Number of patients	%	Number of patients	%		
MPT	+	1	5,9	2	7,1	0,027	0,869
	-	16	94,8	26	92,9		
ELISA IgM	+	4	23,5	11	39,3	1,182	0,277
	-	13	73,7	17	60,7		
ELISA IgG	+	17	100	28	100	-	-
	-	0	0	0	0		
Total		17	100	28	100	-	-

Patients with late neurosyphilis from the main group had positive IgM CSF result less often (four patients, 23.5%) vs the comparison group (11 patients, 39.3%), ($\chi^2 = 1.182$; $p = 0.277$). ELISA IgM CSF test was positive in 100% patients in both groups.

A positive MPT CSF test was equally rare in both groups (2.1% to 7.1% with various forms of neurosyphilis). Patients in the main group with late neurosyphilis were found to have higher cytosin (Me₁6.6; Me₂2.3; $z = -3.662$, $p < 0.001$) and protein values (Me₁0.50; Me₂0.43; $z = -1.984$, $p = 0.047$).

Summary

As can be seen from the above, patients with early latent syphilis had a positive ELISA (IgM) result significantly rarer. Patients with neurosyphilis in the main group were diagnosed with specific lesions in visual and ENT organs reliably more often ($\chi^2 = 7.895$, $p = 0.005$). Patients with late neurosyphilis concurrent with HIV infection are characterised by higher cytosin (Me₁6.6; Me₂2.3; $z = -3.662$, $p < 0.001$) and protein values (Me₁0.50; Me₂0.43; $z = -2.341$, $p = 0.021$).

CHAPTER 6. EVALUATION OF THE EFFICACY OF THERAPY WITH VARIOUS ANTIMICROBIAL DRUGS IN HIV PATIENTS RECEIVING ART

6.1. Methods of Treating Syphilis

Therapy of patients with syphilis between 2018 and 2020 was based on the current clinical guidelines of the Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists (2015).

Patients in both groups undergoing the therapy in 2018 through 2020 were equally often prescribed various types of antibacterial agents (Table 6.1.1). Most common treatments were ceftriaxon drugs (98 and 99 patients, 36% in each group [$\chi^2 = 0.000$, $p = 0.935$]) and water-soluble penicillin drugs (91 [33.5%] patients in the main group and 103 [37.5%] patients in the comparison group [$\chi^2 = 0.955$, $p = 0.328$]). Six (2.2%) patients in the main group and 11 (4.4%) patients in the comparison group received combined therapy consisting of water-soluble and repository penicillin ($\chi^2 = 1.462$, $p = 0.227$).

Table 6.1.1– Breakdown of Patients from Comparison Groups by Treatment Used

Drugs	Main (HIV+)		Comparison (HIV-)		χ^2	p
	Number of patients	%	Number of patients	%		
Water-soluble penicillin	91	33,5	103	37,5	0,955	0,328
Water-soluble penicillin + repository penicillin	6	2,2	11	4,4	1,462	0,227
Reserve drugs						
Doxycycline	5	1,8	3	1,1	0,530	0,467
Cefriaxone	98	36	99	36	0,000	0,935
Ampicillin	44	16,2	30	10,9	3,243	0,072

Table 6.1.1 continued

Drugs	Main (HIV+)		Comparison (HIV-)		χ^2	p
	Number of patients	%	Number of patients	%		
Water-soluble penicillin + Reserve drugs	8	2,9	10	3,6	0,208	0,649
Treatment discontinued	20	7,4	19	6,9	0,041	0,840
Total	272	100	275	100	-	-

Five (1.8%) patients in the main group and three (1.1%) patients in the comparison group received doxycycline ($\chi^2 = 0.530$, $p = 0.467$). A total of 44 (16.2%) patients in the main group and 30 (10.9%) patients in the comparison group received ampicillin ($\chi^2 = 3.243$, $p = 0.072$). Eight (2.9%) patients in the main group and 10 (3.6%) patients in the comparison group received combined therapy consisting of penicillin antibiotics and reserve drugs ($\chi^2 = 0.208$, $p = 0.649$).

Patients in both groups had their treatment discontinued equally often with 7.4% of patients in the main group and 6.9% patients in the comparison group ($\chi^2 = 0.041$, $p = 0.840$). Main reasons for failure to receive full treatment included refusal to stay in hospital, use of injecting drugs, noncompliance, family circumstances, and urgent transfer to other hospitals.

Therefore, a vast majority of patients in the main group (92.6%) and comparison group (93.1%) received a full course of antibacterial therapy in hospital.

6.2. Changes in Laboratory Findings in Patients Undergoing Test of Cure

All patients with the concurrent infection and all patients with syphilis monoinfection were observed to have positive changes in clinical signs (resolution of siphilids on skin and mucous membranes, positive changes or resolution of neurological symptoms, including signs of syphilitic lesions in visual and ENT organs) when exposed to specific antibacterial therapy. No significant differences in syphilis symptoms resolution rates were identified between both groups ($p < 0.05$).

All in-patients treated for syphilis at SPb SBHCI City DV Clinic were recommended to have test of cure in specialised neighbourhood dermatovenerologic clinics. Changes in serological test titres were analysed in 61 patients from the main group with early forms of syphilis were treated with different drug products. Most patients in the observed groups were recorded to have a negative reaction or a significant MPT titre reduction (Table 5.2.1).

Table 6.2.1 - Dynamic MPT Change in Patients Who Have Syphilis Concurrent with HIV Infection When Exposed to Different Treatments

Serological test		First group (Penicillin) n=20	Second group (Ceftriaxone) n=22	Third group (Ampicillin) n=19	
MPT (before treatment)	+	20	22	19	
	-	0	0	0	
MPT (upon release from hospital)	+	16	21	17	
	-*	4	1	2	
MPT (in a year)	+	1	4	2	
	-*	19	18	17	

*Negative MPT or 4-fold or larger reduction

So, in the first group, a reduced titre or negative MPT reaction was observed in four (20%) patients upon release from hospital and in 19 (95%) patients in a year. In the second group, a negative MPT reaction was observed in one (4.5%) patient upon release from hospital and in 18 (81.8%) patients in a year. In the third group, a negative MPT reaction was observed in two (10.5%) patients upon release from hospital and in 17 (89.4%) patients in a year.

There were 18 patients with early neurosyphilis (five in the first group, seven in the second group, and six in the third group) of the total number of patients in the observation group. In order to evaluate the efficacy of therapy for neurosyphilis, CSF tests were done during a year after the main course of treatment (Table 6.2.2)

Table 6.2.2 - Results of Dynamic CSF Tests in Patients Who Have Neurosyphilis Concurrent with HIV Infection When Exposed to Different Treatments

CSF control		First group (Penicillin)	Second group (Ceftriaxone)	Third group (Ampicillin)
MPT (before treatment)	+	1	0	1
	-	4	7	5
CSF abnormalities (cytosis, protein)	+	5	7	6
	-	0	0	0
MPT (in a year)	+	0	0	0
	-	5	7	6
CSF normalisation (cytosis, protein)	+	5	5	5
	-	0	2	1
Total		5	7	6

A positive MPT CSF test before therapy initiation was observed in one patient in the first group and in one patient in the third group only. Abnormal CSF changes (cytosis, hyperproteinemia) were to some extent observed in all patients in the comparison groups. Normalised CSF values were not recorded in two (28.6%) patients from the second group and in one (16.7%) patient from the comparison group only. All patients in the first group had all CSF values normalised in a year.

During the analysis of test of cure and CSF test data, the efficacy of therapy with various antibacterials was determined (Table 6.2.3).

Table 6.2.3 – Efficacy of Using Different Drug Products to Treat Patients with Early Forms of Syphilis Concurrent with HIV Infection

Comparison groups	First group		Second group		Third group		χ^2	p
	Number of patients	%	Number of patients	%	Number of patients	%		
Treatment effectiveness	19	95	17	77,3	17	89,5	3,051	0,22
Total	20	100	22	100	19	100	-	-

In a year, 95% of patients in the first group were observed to have negative serological tests and 100% of them had normalised CSF values (the therapy is effective in 95% of patients). In a year, 81.8% of patients in the second group were observed to have negative serological tests and 71.4% of them had normalised CSF values (the therapy is effective in 77.3% of patients). In a year, 89.5% of patients in the third group

were observed to have negative serological tests and 83.3% of them had normalised CSF values (the therapy is effective in 89.5% of patients).

Therefore, a vast majority of patients in all groups achieved a positive therapy result within the first year of observation as can be seen from the comparison of the efficacy of therapy using various groups of antibacterials in patients with syphilis concurrent with HIV infection.

CHAPTER 7. DISCUSSION OF OBTAINED RESULTS

A stable growth of syphilis cases has been observed in most developed countries in the recent years making it one of the most significant STIs. A steady downward trend for syphilis morbidity was observed in Russia from 2008 through 2020 (59.9 down to 10.4 cases per 100,000 people), however, a marked growth of incidence was observed in the past two years to 17.5 cases per 100,000 people in 2022 [3].

The prevalence of HIV infection has been consistently increasing in Russia. More than 1.1 million people living with HIV were recorded in 2020 with 88,154 new cases identified that year [2].

Currently, a growth of syphilis cases is observed in the form of mixed infections, and primarily as concurrent syphilis and HIV infection [22, 107, 29, 120, 100]. This is attributable to the similarity of risk groups and disease transmission routes. The subject of the research includes distinctive characteristics of the clinical signs and diagnosing of syphilis in subjects living with HIV infection, principles and efficacy of therapy for mixed infection, as well as risk factors.

Annually, 700 to 1,000 syphilis patients are treated at SPb SBHCI City DV Clinic. Some of them are also infected with HIV, viral hepatitis, and other STIs. During our study, when analysing the frequency of HIV infection in in-patients treated for syphilis, we established an increase in the number of such patients over the past 10 years. Thus, if about 5% patients with concurrent infection were recorded between 2008 and 2010, their number has grown significantly over the recent 10 years amounting to 13.9% [19]. Data on the percentage of HIV-infected patients among all syphilis patients for 2018 through 2020 exceed the data from individual regions (3.4%) [19], while being considerably lower than in Europe [115], where such patients account for 36%.

The percentage of patients with newly diagnosed HIV infection (7.5%) is significantly lower than according to some Russian [10, 22] (21.3%) and European

researchers (33%) [90]. These data probably reflect early diagnosis and timely treatment of HIV infection in St. Petersburg.

The research revealed that the morbidity structure for syphilis with concurrent HIV infection was dominated by latent forms of disease and nervous system impairment [19]. The total of all neurosyphilis forms was 42.3%, which is significantly more than according to other national researchers [10, 22]. Based on our results, the frequency of early symptomatic forms of syphilis (primary and secondary) was 25%, which was consistent with the data provided by Novosibirsk researchers (24%) [22].

According to foreign researchers, the percentage of central nervous system impairment in persons with concurrent syphilis and HIV infection is much lower (2.1% to 9%) [48, 84, 111]. The publications report isolated cases of syphilitic lesions in the cardiovascular system in HIV-infected patients [69]. The data we have obtained on the growth of cardiovascular system involvement rates over the past 10 years to 4.4% probably reflect improved diagnosis of this form of disease.

Research results demonstrate that more patients are re-infected with syphilis and their share has grown from 12.2 to 26.5%. Taiwan researchers report that 10.7% of patients with the concurrent infection experienced re-infection episodes [77].

As with other STIs, key risk factors for concurrent syphilis and HIV infection include casual sex, lack of a permanent partner, homosexual contacts, incomplete prophylaxis information, and refusal to use condoms. The individual impact of each factor varies by country and regional lifestyle characteristics and changes regularly.

First of all, growing number of men suffering from syphilis concurrent with HIV infection stands out. Over 10 years their share grew significantly from 59.7 to 92.6% ($p < 0.001$), while MSM primarily contribute to a rise in cases [19]. The percentage of such patients increased from 16.5 to 51.1%. This might be related to reduced stigmatization [27]. Recently, patients have disclosed their sexual orientation more openly. This might also be related to the immediate growth of a MSM share among young people [35]. The data we received are consistent with the global trend. Thus, according to Read P. et al., [105] MSM share in such patient groups increased to 55% and according to the European Centre for Disease, [115] to 95%. T. V. Krasnoselskikh

et al. [10] report a high share of MSM (71.1%) among patients with neurosyphilis and HIV infection in St. Petersburg. In other Russian regions [22], the share of MSM patients is much less and is 2.7%.

The research revealed an increase in the percentage of patients on ART from 18.6 to 79.7%. On the one hand, this confirms an increase in ART coverage in Russia from 37.3% in 2015 to 82.2% in 2021 [133] resulting in higher efficacy of HIV infection therapy. On the other hand, many researchers find this to be an appreciable risk factor, which entails neglect of contraceptives and stimulates promiscuous behaviour [46, 112]. A group of researchers from South Korea [77] considers effective ART a risk factor for other STIs, including syphilis. At the same time, the share of patients who use injecting drugs decreases. These indicators are consistent with the data provided by other authors [22].

Based on our results, the age structure of syphilis patients concurrently suffering from HIV infection is dominated by young people of childbearing age from 20 to 29 years old. However, an increase in the relative share of patients aged 30 to 39 years old (28.1 to 42.3%) and a reduction in the relative share of patients aged 20 to 29 years old (46 to 28%) have been observed. A similar age structure is reported by other researchers [5, 22, 111], and significant prevalence of young people of childbearing age is observed. Thus, according to Khryanin et al. [22], the percentage of patients with concurrent infection aged 20 to 29 years old and 20 to 39 years old was 17.2% and 60.7%, respectively.

The study conducted revealed that 81.5% of patients with concurrent infection were employed and 62.9% of patients had a university degree. Our results are consistent with those of other researchers. Thus, according to N. Kojima et al. [74], more than 80% of respondents had permanent employment and over 40% of them had a university degree. Similar data are provided by Turkish scientists citing that 74% [111] of patients have a permanent job and 55% of patients have a university degree. Data on education obtained by a group of French researchers [49] are also consistent with our data: they mention that about 70% of patients have a university degree. The results obtained by Korobko et al. reveal that the percentage of persons with a university degree among

patients with the concurrent infection was significantly lower and made up 12.1% (between 2006 and 2012) [5], while the share of unemployed patients reached 65% being much more than based on our data. Data on marital status are consistent with the studies dating back 10 years [5]. Thus, our data show that the percentage of married patients was 18.5% vs 26.4% cited by Korobko et al.

Polling results revealed that most patients had risky sexual behaviour. About half of them had their sex debut at the age of 16 years old and had episodes of unprotected sex (genital, anal, or oral). Only 7.4% of patients with concurrent syphilis and HIV infection confirmed the use of condoms during casual genital and anal sex [20]. Patients used condoms similarly rarely during oral sex (in 3.9% of cases). Similar figures are also provided by other researchers. Thus, the use of condoms during casual genital sex was reported by only 14% of patients with concurrent infection [133], while for oral contacts, this number drops to 7 to 10% of the respondents [49]. Our data show that 37% of patients with concurrent syphilis and HIV infection are aware of PrEP, but only 11.1% of them use this method. The results of a large research conducted by a group of French authors demonstrate that 19.6% of 8,583 patients living with HIV actively use PrEP and syphilis is reliably more common in this group as compared to other patients with HIV who do not use PrEP [75].

The study revealed that 59.3% of patients with concurrent infection had an experience of group sex and 44.4% of patients self-reported unprotected sex under the influence of alcohol or substances [20]. Thus, Australian researchers also mention the significance of such risk factors as group sex (47.9% of patients) and contacts under the influence of psychotropic substances (49% of patients) [128].

It is well known that the MSM cohort is dominated by anal sexual contacts [33, 49, 101], which increases the probability of acquiring syphilis and HIV infection significantly. Moreover, there are data that the concentration of *Treponema pallidum* in the rectal mucosa of syphilis patients is larger than in their oral or genital mucosa [127].

The analysis of obtained data on the clinical distinctive characteristics of syphilis progression in HIV-infected patients revealed reliable significance among patients with neurosyphilis only, which correlates with the data provided by other authors [136].

Many researchers link this with the prevalence and availability of ART. Widespread successful use of ART helped to minimise the negative influence of HIV infection on syphilis development [46, 47].

So, we established that the signs of primary syphilis were present in 21.8% of patients with the concurrent infection, which was consistent with the data from other authors citing that 25% of HIV-infected patients with secondary syphilis had the presentations of primary affects [108].

Results reveal that lesions in visual organs have been identified in 11 patients with concurrent syphilis and HIV infection and only in one HIV-free patient. Various forms of lesions in visual organs (papillitis, anterior, posterior and generalised uveitis) were observed. According to Tucker et al. [129], the main forms of lesions in visual organs in patients with concurrent HIV infection included various forms of uveitis, chorioretinitis, retrobulbar neuritis, retinitis or neuroretinitis, papillitis, and optic perineuritis.

A vast majority of clinical guidelines worldwide suggest penicillin antibiotics as preferable treatment for syphilis [134]. Thus, our data indicate a minor tendency towards higher efficacy of penicillin for the treatment of syphilis in patients with concurrent HIV infection. 100% of patients receiving penicillin were observed to have a positive therapy outcome (vs 77.3% in the ceftriaxon group and 89.5% of patients on ampicillin).

CONCLUSIONS

6. The percentage of patients with concurrent syphilis and HIV infection grew from 4 to 13.9% over 10 years. The rates of early neurosyphilis increase significantly from 13.7 to 36% and the share of secondary syphilis of skin and mucous membranes decreases from 58.3 to 23.9% in the morbidity structure of syphilis concurrent with HIV infection.

7. Over the past 10 years a change in the gender mix of patients with concurrent syphilis and HIV infection was observed with an increase in men share (59.7 to 92.6%, $\chi^2 = 66.203$; $p < 0.001$), including men having sex with men (16.5 to 51.1%, $\chi^2 = 46.001$; $p < 0.001$) with risky sexual behaviour. Key risk factors for the concurrent infection include homosexual relations (16.5 to 51.1%, $\chi^2 = 46.001$; $p < 0.001$), lack of a permanent sexual partner (OR = 1.942), casual sex (OR = 4.583) and use of injecting drugs (OR = 3.875). High level of social adaptation and risky sexual behaviour (group sex, failure to use condoms, unprotected oral sex, group contacts) are typical characteristics of patients with syphilis concurrent with HIV infection.

8. The clinical status of patients with neurosyphilis combined with HIV infection is characterised by an increased rate of specific lesions in visual and ENT organs (12.2% in the main group vs 1.8% in the comparison group) ($\chi^2 = 7.895$, $p = 0.005$).

9. Informative laboratory findings in patients with early latent syphilis concurrent with HIV infection include a rarer positive ELISA (IgM) test ($\chi^2 = 5.956$, $p = 0.015$), while in patients with late neurosyphilis these are high CSF cytosis (Me_1 6.6; Me_2 2.3; $z = -3.662$, $p < 0.001$) and protein values (Me_1 0.50; Me_2 0.43; $z = -2.341$, $p = 0.021$).

10. The efficacy of therapy with penicillin, ceftriaxon, and ampicillin for patients with early forms of syphilis combined with HIV infection on ART is 95%, 77.3%, and 89.5%, respectively.

RECOMMENDATIONS

When evaluating the medical and social status, it is necessary to take into account a growing share of men (driven by MSM) and distinctive characteristics of sexual behaviour. In order to optimise the prevention of concurrent syphilis and HIV infection, special programs must be developed taking into account contemporary epidemiological and behavioural characteristics.

The evaluation of the clinical status requires identification of the early signs of lesions in visual and ENT organs. The scope of examinations in patients with syphilis concurrent with HIV infection must include more detailed examination by medical specialists using state-of-the-art methods (magnetic resonance imaging and ultrasound imaging).

Patients with syphilis concurrent with HIV infection may be successfully treated depending on the form of syphilis with both agents of choice (penicillin antibiotics) and reserve drug products (ceftriaxon and ampicillin) at dosages in line with the clinical guidelines.

PROSPECTS FOR FURTHER SUBJECT REVIEW

Promising research areas include:

3. Further review of clinical characteristics and optimisation of diagnosing syphilis concurrent with HIV infection against the backdrop of scaled up antiretroviral therapy. Expansion of the standards for the examination of patients with concurrent syphilis and HIV infection.

4. Regular updates on the epidemiological, medical, and social distinctive characteristics of syphilis concurrent with HIV infection.

LIST OF CONVENTIONAL NAMES AND ABBREVIATIONS

Russia – Russian Federation

HIV– human immunodeficiency virus

STI– sexually transmitted infection

Tr. Pallidum – Treponema pallidum

MSM – men having sex with men

PrEP – pre-exposure prophylaxis of HIV infection

ENT specialist – ear, nose, throat specialist

HPH – hairy part of the head

OM – oral mucosa

CVS – cardiovascular system

Ps – no dilution during serological test

PHA – passive hemagglutination assay

IgM ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay for IgM

IgG ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay for IgG

CSF – cerebrospinal fluid

BIBLYOGRAPHY

1. HIV infection in Russia as of 01.01.2021 Newsletter No. 45 of the Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS 2020 [Electronic resource]. Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS. Access mode: URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/12/Byulleten-45-VICH infektsiya-2019-g..pdf>.
2. HIV infection in St. Petersburg as of 01.01.2021 Newsletter of the St. Petersburg AIDS Center [Electronic resource]. Official website of the St. Petersburg State Budgetary Institution of Health "Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases". Access mode: URL: <http://www.hiv-spb.ru/inf-bulletin-6-2021.pdf>
3. Morbidity of the population with socially significant diseases: Federal State Statistics Service; 2021. Access mode: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>
4. Itov, A.B. The incidence of syphilis in the North Caucasian Federal District / A.B. Itov // Young scientist. - 2019. - No. 5. - P. 53-55.
5. Korobko, A.V. Syphilis in patients with HIV infection - the significance of medicosocial factors in the development of combined infection [Text] / A.V. Korobko, I.A. Orlova, N.V. Smirnova [et al.] // HIV infection and immunosuppressive Disorders. - 2014. - T. 6, - No. 4. -P. 57-63.
6. Koshkin, S.V., Features of the course of syphilis in HIV-infected patients - a clinical case / S.V. Koshkin, A.L. Evseeva, V.V. Ryabova [et al.] // Bulletin of dermatology and venereology. - 2020. - T. 96. - No. 1. - P. 52-57.
7. Krasnoselskikh, T.V. Neurosyphilis in patients with HIV infection: difficulties in diagnosis / T.V. Krasnoselskikh, E.B. Manasheva, M.A. Gezey [et al.] //Klinicheskaya dermatologiya i venereologiya. - 2019. -№1 - P. 64-70.
8. International classification of diseases of the 10th revision (ICD-10) [Electronic resource]. Access mode: URL: <https://mkb-10.com/>.
9. Nikiforova, L.A. Retrospective analysis of the incidence of syphilis in the territory of Nizhny Novgorod and the Nizhny Novgorod region in the period from 2012-

2016 / L.A. Nikiforova // Collection of abstracts of the scientific session of young scientists and students "Medical studies". - Nizhny Novgorod., 2018. - P. 357-368.

10. Orlova, I.A., Are there special features of clinical manifestations of syphilis in HIV patients? / I.A. Orlova, A.V. Korobko, N.V. Smirnova [et al.]// HIV infection and immunosuppressive Disorders. - 2017. - T. 7. - No. 3. - P. 97-104.

11. Orlova, I.A., Diagnostic significance of otorhinolaryngological and ophthalmic pathology in patients suffering from neurosyphilis infected with human immunodeficiency virus / I.A. Orlova, S.I. Telichko, I.O. Smirnova [et al.] // Vestnik of Russian military medical Academy –2020. –2(70). – P. 23-25.

12. Prevention and control of socially significant diseases (2007 - 2012). [Electronic resource]. Government of the Russian Federation. Resolution on the federal target program of May 10, 2007 No. 280. Access mode: URL: <http://government.ru/docs/all/59925/>.

13. Resources and activities of medical organizations of the dermatovenerological profile. The incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and skin diseases in 2008-2020 [Electronic resource]. Ministry of Health of the Russian Federation Department of monitoring, analysis of the strategic development of healthcare Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute for the Organization and Informatization of Healthcare". Access mode: URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskie-materialy>.

14. Safyannikova A.A. Epidemiology of syphilis and gonorrhea during the period of socio-economic transformations: based on materials from the Irkutsk region: dis. candidate of medical sciences / A.A. Safyannikov. – 2018. –Omsk. – P. 166.

15. Situation on HIV infection in Russia (for 2015). [Electronic resource] // Official site of the Central Research Institute of Health Organization and Informatization. Access mode: URL: <http://mednet.ru/ru/statistika/soczialno-znachimye-zabolevaniya.html>

16. Syphilis / Rodionov A.N. - St. Petersburg: LLC "Piter", 2007. - P. 25-36.

17. Reference HIV infection in Russia as of December 31, 2021 [Electronic resource]. Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS. Access mode: URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2021-..pdf>
18. Stribuk, P.V., The comparative effectiveness of treatment of late neurosyphilis with penicillin and ceftriaxone. / P.V. Stribuk, O.K. Loseva, V.M. Yudakov. // *Klinicheskaya dermatologiya i venereologiya*. 2016. No. 1. Volume15. P. 18-22.
19. Telichko, S.I., The role of medical and social factors at syphilis progression in HIV-infected patients / S.I. Telichko, I.O. Smirnova, Ya. S. Kabushka // *Kremlin medical journal. Klinichesky vestnik* / 2022. – No 3. – C. 69-73.
20. Telichko, S.I., The features of social adaptation and sexual behavior in patients with syphilis and HIV coinfection / S.I. Telichko, I.O. Smirnova, I.N. Telichko / *South Ural medical journal* // –2022.–No.3– P. 60-69.
21. Tursunov, R.A. Specific of the HIV infection epidemiology combined with syphilis / R.A. Tursunov // *Pacific Medical Journal*. –2014. –No. 4. - P. 26-28.
22. Khryanin A.A. Medical and social features of patients with HIV infection in combination with syphilis / A.A. Khryanin, T.A., Russkikh M.V. Shpiks [et al.] // *HIV infection and immunosuppressive Disorders*. -2020. -No. 3. -P. 87–94.
23. Chebotarev, V. V. *Dermatovenerology* / V. V. Chebotarev, K. G. Karakov, N. V. Chebotareva et al. // *Textbook*. - M.: GEOTAR-Media, 2012. –P. 258.
24. Chebotarev, V. V. *Dermatovenerology* / V. V. Chebotarev, M. S. Askhakov // *Textbook*. - M.: GEOTAR-Media, 2016. – P. 680.
25. Chebotarev, V. V. *Syphilis: monograph* / V. V. Chebotarev. - Stavropol: From LLC "The Seventh Heaven", 2012. – P. 444.
26. Chesnokova, N.P. *Infectious process: monograph* / , A.V. Mikhailov, V.V. Morrison, G.E. Brill [i dr.]. - M.: Publishing house "Academy of natural sciences". - M., 2006. - P. 134-150.
27. Chumakov E.M. Mental disorders and their influence on the commitment to observation in the infectionist in HIV-infected patients with early syphilis / E.M.

Chumakov, N.N. Petrova, V.V. Rassokhin // HIV infection and immunosuppressive Disorders. –2018. -T. 10 (2) -P. 69–80.

28. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end AIDS epidemic, 2014 [Electronic resource]. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Access mode: URL:https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf

29. Abara, W.E., Syphilis Trends among Men Who Have Sex with Men in the United States and Western Europe: A Systematic Review of Trend Studies Published between 2004 and 2015. / W.E Abara, K.I. Hess, R. Neblett [et al.] //PLoSOne.–2016. – Vol.11 (7).

30. Addetia, A., Comparative genomics and full-length Tprk profiling of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* reinfection / A. Addetia, L.C. Tantaló, M.J. Lin [et al.] // PLoSNegl. Trop. Dis. – 2020. – Vol. 14(4).

31. Arias-Santiago, S., Multiple cutaneous ulcerations: secondary syphilis in an HIV-positive patient / S. Arias-Santiago, M.A. Arrabal-Polo, J. Hernández-Quero[et. al] // M Int J Infect Dis. – 2009. – Vol. 13(5) – E. 337.

32. Aruna, S. Syphilis Serology among HIV-Seroreactive Patients [Text] / S. Aruna, D. Rama Devi, B. Anuradha [et. al] // Sch. J. App. Med. Sci. – 2014. – Vol. 2(1A). – P.50-53.

33. Baggaley, R.F., HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. / R.F. Baggaley, R.G. White, M.C. Boily // Int J Epidemiol. 2010; 39(4):1048-1063.

34. Barnhill R.L., editor. Dermatopathology. 4th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2020.

35. Beyrer, C.. The Global HIV Epidemics among Men Who Have Sex with men. /C. Beyrer, A.L. Wirtz, D. Walker,[et al.] // World Bank, 2011. – P. 75-78.

36. Bissio, E., Very high incidence of syphilis in HIV-infected men who have sex with men in Buenos Aires city: a retrospective cohort study./ E. Bissio, V. Cisneros, G.D. Lopardo, L.I. Casseti // Sex Transm Infect. – 2017. – 93(5) – P. 323-326.

37. Blank, L.J. Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature / L.J. Blank, A.M. Rompalo, E.J. Erbelding [et al.] // *Sex Transm Infect.* – 2011. – Vol. 87(1). – P. 9-16.
38. Bosc, M., Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. / M. Bosc, A. Dubini, V. Polin.// *Eur Neuropsychopharmacol.* – 1997. – 7 (Suppl 1). –S57-S73.
39. Buchacz, K., Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. / K. Buchacz, P. Patel, M. Taylor, P.R. Kerndt, / *AIDS.* 2004. – 18. – 2075–9.
40. Canada Communicable Disease Report: Volume 45 – 11 – November 7, 2019: sexually transmitted infections in men who have sex with men – Canada. [Electronic resource] // Ottawa, Canada: Public Health Agency of Canada. Government of Canada 2019. Access mode: URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2019-45/issue-11-november-7-2019.html>
41. Chan, D.J. Syphilis and HIV: when is lumbar puncture indicated? / Chan D.J. // *Curr HIV Res* 2005. – 3 (1). – P. – 95-98.
42. Chapel, T.A., The signs and symptoms of secondary syphilis. / T.A. Chapel, // *Sex Transm Dis.* – 1980. – 7(4). – P. 161-164.
43. Chen, G. Syphilis incidence among men who have sex with men in China: results from a meta-analysis. / G. Chen, Y. Cao Y. Yao [et al.] // *Int J STD AIDS* – 2017 – Vol. –28(2). – P. 170-178.
44. Chesson, H.W. AIDS mortality may have contributed to the decline in syphilis rates in the United States in the 1990s. / H.W. Chesson, T.S. Dee, S.O. Aral [et al.] // *SexTransm Dis.* –2003. –Vol. 30(5). – P. 419-424.
45. Clement, M.E. Syphilis on the Rise: What Went Wrong? / M.E. Clement, C.B. Hicks // *JAMA.* –2016. –Vol. 315(21). – P. 2281-2283.
46. Cohen, M.S. Sexually transmitted infections and HIV in the era of antiretroviral treatment and prevention: the biologic basis for epidemiologic synergy /

M.S. Cohen, O.D. Council, J.S. Chen [et al.] // Journal of the International AIDS Society. – 2019. –Vol. 22. –P. 6.

47. De Souza, R.O. Comparison of *Treponema pallidum* genomes for the prediction of resistance genes / R.O. De Souza, K.E. Da Silva, R.M. Pereira [et al.] // J Biosci. – 2019. – Vol. 44(2). – P.34.

48. de Voux, A. Reported Cases of Neurosyphilis Among Early Syphilis Cases-United States, 2009 to 2015 / A. de Voux , S. Kidd, E.A. Torrone [et al.] //Sex Transm Dis. – 2018 –Vol. 45(1) —P. 39-41.

49. Diesterheft, R., Brady J.P, Shattell M. Risk behaviours of an interrelated syphilis-infected sexual network of men who have sex with men. / R. Diesterheft, J.P. Brady, M. Shattell // Clin Nurs. – 2016. – 25 (23-24). –P. 3597-3604.

50. Fendrich. M., Measuring sexual risk for HIV: a Rasch scaling approach. / M. Fendrich, E.V. Smith Jr, L.M. Pollack, M.E. Mackesy-Amiti // Arch Sex Behav. –2009. –38(6). –P. 922–935.

51. Fleming, D.T., From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. / D.T. Fleming, J.N. Wasserheit //Sex Transm Infect. – 1999. – 75:3. – P. 17.

52. Forrestel, A.K., Sexually acquired syphilis: Historical aspects, microbiology, epidemiology, and clinical manifestations. / A.K. Forrestel, C.L. Kovarik, K.A. Katz // J Am Acad Dermatol. – 2020. – 82. – P. 1–14.

53. Garcia-Silva, J.A. Primary Syphilis with Multiple Chancres and Porphyrria cutanea tarda in an HIV-Infected Patient / J. Garcia-Silva J.A. Velasco-Benito, C. Peña-Penabad [et al.] // Dermatology. –1994. – Vol. 188(2). – P.163-5.

54. Ge, L., Trends on HIV and syphilis prevalence and sexual behaviors among young students in China, 2015-2019 / L. Ge, D.M. Li, H.L. Tang, [et al.]. // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2021. – 42(4). –P. 602-607.

55. Ghanem, K.G. Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients / K.G. Ghanem R.D. Moore, A.M. Rompalo[et al.] // Clin Infect Dis, – 2008. –Vol. 47, P. 258-265.

56. Ghanem, K.G., Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients / K.G. Ghanem, R.D. Moore, A.M. Rompalo // *AIDS* – 2008. – Vol. 22 (10). – P. 1145–1151.
57. Global health sector strategy on Sexually Transmitted Infections, 2016-2021 [Electronic resource]. World health organization. Access mode: URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-16.09>.
58. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021 [Electronic resource]. World health organization. Access mode: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>
59. Golden, M.R., Update on syphilis: resurgence of an old problem [Text] / M.R. Golden, C.M. Marra, K.K. Holmes [et al.] // *JAMA*. – Vol. 290(11). – P. 1510–1514.
60. Graciaa, D.S. Asymptomatic Cardiovascular Syphilis With Aortic Regurgitation Requiring Surgical Repair in an HIV-Infected Patient Open Forum / M.B. Mosunjac, K.A. Workowski [et al.] // *Infect Dis.* – 2017. – V. 14(4). – ofx198.
61. Guo, N., Immunological Changes in Monocyte Subsets and Their Association With Foxp3⁺ Regulatory T Cells in HIV-1-Infected Individuals With Syphilis: A Brief Research Report. / N. Guo, L. Liu, X. Yang [et. al] // *Front Immunol.* – 2019. – 10. – P. 714.
62. Ha. T., Tadi P, Neurosyphilis. / T. Ha, P. Tadi, L. Dubensky // In: StatPearls. Treasure Island (FL): 2022. – July 4.
63. Hawley, K.L. Structural modelling of the *Treponema pallidum* Outer Membrane Protein Repertoire: A roadmap for deconvolution of syphilis pathogenesis and development of a syphilis vaccine / K.L. Hawley, J.M. Montezuma-Rusca K.N. Delgado [et al.] // *J.Bacteriol.* – 2021. – 203(15) – e. 0008221.
64. Holmes, K.K, editor. Sexually transmitted diseases. 4th ed. New York: McGraw-Hill. – 2008. – P. 575-606.
65. Hook, E.W., Syphilis. / E.W. Hook // *Lancet.* – 2017. – 389(10078). – P. 1550-1557.

66. Hua, H., Multiple condylomatalata: a case report. / H. Hua, X. Zhu, L. Yang, [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2008. –47(1). – P. 56-58.
67. Janier, M., European guideline on the management of syphilis 2014 [Electronic resource] / M. Janier, V. Hegyi, N. Dupin. Access mode: URL: <https://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2014/2014SyphilisguidelineEuropean.pdf>
68. Jansen, K., STI in times of PrEP: high prevalence of chlamydia, gonorrhoea, and mycoplasma at different anatomic sites in men who have sex with men in Germany. / K. Jansen, G. Steffen, A. Potthoff, [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2020. – 20(1): –P. 110.
69. Katanami, Y., Amoxicillin and Ceftriaxone as Treatment Alternatives to Penicillin for Maternal Syphilis. /Y. Katanami, T. Hashimoto, S. Takaya, [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2017. –23(5). – P. 827-829.
70. Kenyon, C., Repeat syphilis has a different immune response compared with initial syphilis: an analysis of biomarker kinetics in two cohorts. / C. Kenyon, A. Tsoumanis, K. Osbak, [et al.] // *Sex Transm Infect.* – 2018. –94(3). – P. – 180-186.
71. Knaute, D.F., Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status / D.F. Knaute, N. Graf, S. Lautenschlager, [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2012. – Vol. 23. – P. 135-140.
72. Kojima, N., Pre-exposure prophylaxis for HIV infection and new sexually transmitted infections among men who have sex with men. / N. Kojima, D.J. Davey, J.D. Klausner // *AIDS.* 2016 Sep 10;30(14):2251-2.
73. Kojima N., An update on the global epidemiology of syphilis. / N. Kojima, J.D. Klausner // *Current Epidemiology Reports.* – 2018. – 5(1). – P. 24–38.
74. Kojima, N. The PICASSO Cohort: baseline characteristics of a cohort of men who have sex with men and male-to-female transgender women at high risk for syphilis infection in Lima, Peru / N. Kojima, H. Park, K.A. Konda [et. al] // *BMC infectious diseases.* – 2017. –Vol. 17(1). – P.255.
75. Lemmet T., High syphilis prevalence and incidence in people living with HIV and Preexposure Prophylaxis users: A retrospective review in the French Dat'AIDS

cohort. / T. Lemmet, L. Cotte, C. Allavena, [et al.] // PLoS One. – 2022. –17(5). – e0268670.

76. Lee, N.Y., Increased repeat syphilis among HIV-infected patients: a nationwide population based cohort study in Taiwan. / N.Y. Lee, Y.C. Chen, H.Y. Liu [et al.] // *Medicine*. – 2020. –99(28). – e21132.

77. Lee, E. Association of HIV-syphilis coinfection with optimal antiretroviral adherence: a nation-wide claims study / E. Lee, J. Kim, J.H. Bang [et al.] // *AIDS Care*. – 2020. –Vol. 32(5). – P.651-655.

78. Liotta, E.A. Unusual presentation of secondary syphilis in 2 HIV-1 positive patients / E.A. Liotta, G.W.Turiansky, B.J. Berberian [et. al] // *Cutis*. – 2000. – Vol. 66(5). – P. 383-6.

79. Lithgow, K.V. Identification of the Neuroinvasive Pathogen Host Target, LamR, as an Endothelial Receptor for the Treponema pallidum Adhesin Tp0751/ K.V. Lithgow, B. Church, A. Gomez, [et al.] // *mSphere* –2020. –Vol. 5. e00195-20.

80. Liu, A.Y., Preexposure Prophylaxis for HIV Infection Integrated With Municipal- and Community-Based Sexual Health Services. / A.Y. Liu, S.E. Cohen, E. Vittinghoff // *JAMA Intern Med*. – 2016. – 176 (1). –P. 75-84.

81. Liu, H.Y., Comparison of efficacy of treatments for early syphilis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. / H.Y. Liu, Y. Han, X.S. Chen, [et al.] // *PLoS One*. 2017. – 12(6). – e.0180001.

82. Liu, H. Secondary syphilis presenting as erythema multiforme in a HIV-positive homosexual man: a case report and literature review / H. Liu, B.T. Goh, T. Huang [et. al] // *Int J STD AIDS* – 2009. –Vol. 30 (3) – P. 304–309.

83. Lu, S. Characterization of Treponema pallidum Dissemination in C57BL/6 Mice / S. Lu, K. Zheng, J. Wang [et al.] // *Front. Immunol*. –2021. – Vol.11. e. – 577129.

84. Lynn, W.A. Syphilis and HIV: a dangerous combination / W.A. Lynn, S. Lightman // *Lancet*. – 2004. – Vol. 4(7). – P. 456-466.

85. Marra C.M., Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. / C.M. Marra, C.L. Maxwell, S.L. Smith [et al.] // *J Infect Dis.* – 2004. – 189 (3). – P. 369—376
86. Marra, C.M., Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. / C.M. Marra, C.L. Maxwell, L.C. Tantalo, [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2008. – 47. –P. 893–9.
87. Marra, C.M., Reduced *Treponema pallidum* - Specific Opsonic Antibody Activity in HIV-Infected Patients With Syphilis. / C.M. Marra, L.C. Tantalo, S.K. Sahi, [et al.] // *J Infect Dis.* – 2016. – 213. – P. 1348– 54.
88. Marra, C., Enhanced molecular typing of *treponema pallidum*: Geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis / C. Marra, S. Sahi, L. Tantalo [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2010. –Vol. 202 – P. 1380–1388.
89. Marshall, D.W., Spectrum of cerebrospinal fluid findings in various stages of human immunodeficiency virus infection. / D.W. Marshall, R.L. Brey, W.T. Cahill, [et al.] *Arch Neurol.* – 1988. – 45 (9). –P. 954-958.
90. Martinelli, C.V., Syphilis with HIV in Florence, 2003–2009: a 7-year epidemiological study / C.V. Martinelli, L. Tognetti, G. Colao [et. al] // *Epidemiol. Infect.* –2012. –Vol. 140(1). –P. 168–171.
91. Merins, V. Syphilis and neurosyphilis: HIV-coinfection and value of diagnostic parameters in cerebrospinal fluid / V. Merins, K. Hahn // *Eur J Med Res.* - 2015. – P.81.
92. Mindel, A., Primary and secondary syphilis, 20 years' experience. 2. / A. Mindel, S.J. Tovey, D.J. Timmins, [et al.] // *Clinical features. Genitourin Med.* –1989. – 65 (1). –P. 1-3.
93. Mohammad, K., Alopecia syphilitica, from diagnosis to treatment. / Mohammad K, Shalabi M, Burgess B. // *Proc (BaylUnivMedCent).* – 2022. –35. – P. 180–183.

94. Moradi, A., Clinical features and incidence rates of ocular complications in patients with ocular syphilis. A. Moradi, S. Salek, E. Daniel, [et al.] // *Am J Ophthalmol.* – 2015. –159(2). – P.334-343.
95. Nurse-Findlay, S., Shortages of benzathine penicillin for prevention of mother-to-child transmission of syphilis: an evaluation from multi-country surveys and stakeholder interviews. / S. Nurse-Findlay, M.M. Taylor, M. Savage, [et al.] // *PLOS Medicine.* – 2017. –14(12). –e1002473.
96. Parker, S.R. Seronegative syphilis: another case for the great imitator / S.R. Parker, C. Correnti, K.Sikora // *Int J Infect Dis.* – 2014. –Vol.18– P. 104–5.
97. Pastuszczak, M. Pityriasis lichenoides-like secondary syphilis and neurosyphilis in a HIV-infected patient / M. Pastuszczak, W. Woźniak, A.K. Jaworek[et. al] // *Postepy Dermatol Alergol.* –2013. – Vol. 30(2). – P. 127–130.
98. Pastuszczak, M. Syphilis and HIV infection – "a dangerous combination" / M. Pastuszczak, Snarska- A. Drygalska, A. Wojas-Pelc [et al.] // *Dermatol Estet.* – 2011. –Vol. 13 – P. 362–365.
99. Paz-Bailey, G., et al. Trends in condom use among men who have sex with men in the united states: the role of antiretroviral therapy and sero-adaptive strategies. / G. Paz-Bailey, M. Mendoza, T. Finlayson, [et al.] // *Aids.* – 2016. – 30 (12) – P. 1.
100. Pialoux, G. Effect of HIV infection on the course of syphilis [Text] / G.Pialoux, S.Vimont, A.Moullignier [et al.] // *AIDS.* – 2008. – Vol. 10. – P. 85-92.
101. Polansky, A., Risk factors of syphilis co-infection among HIV-infected men who have sex with men in Tel-Aviv, Israel. / A. Polansky, I. Levy, Z. Mor // *AIDS Care.* – 2019. – 31(9). – P. 1157-1161.
102. Poliseli, R. Neurosyphilis in HIV-infected patients: clinical manifestations, serum venereal disease research laboratory titers, and associated factors to symptomatic neurosyphilis / R. Poliseli, J.E. Vidal, A.C. Penalva De Oliveira [et. al] // *Sex Transm Dis.* – 2008. –Vol. 35(5) –P. 425-9.
103. Pourang, A., Condyloma lata in secondary syphilis. / A. Pourang, M.A. Fung, D. Tartar, [et. al] // *JAAD Case Rep.* – 2021. –10. –P. 18-21.

104. Ramírez-Amador, V. Clinical Spectrum of Oral Secondary Syphilis in HIV-Infected Patients / V. Ramírez-Amador, G. Anaya-Saavedra, B. Crabtree-Ramírez [et. al] // *J Sex Transm Dis* –2013.

105. Read, P. Increasing trends of syphilis among men who have sex with men in high income countries / P. Read, C.K. Fairley, E.P. Chow [et. al] // *Sex Health*. 2015. Vol.–12(2). –P.155-63.

106. Roberts, C.P. Global challenges in human immunodeficiency virus and syphilis coinfection among men who have sex with men / C.P. Roberts, J. D. Klausner // *Expert Rev Anti Infect Ther*. –2016. –V.14. –№11.–P.1037-1046

107. Rolfs, R.T., A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group / R.T. Rolfs, M.R. Joesoef, E.F. Hendershot [et. al] // *N Engl J Med*. –1997. – Vol. 337(5) – P. 307-14.

108. Rompalo, A.M., Syphilis and HIV Study Group. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender: results of the syphilis and HIV study / A.M. Rompalo, M.R. Joesoef, J.A. O'Donnell [et. al] // *Sex Transm Dis*. –2001. – Vol. 28(3). – P.158-65.

109. Rymer, W., Acute infection with HIV-1 in a male patient with primary and secondary syphilis – Diagnostic problems / W. Rymer, B. Szetela, A. Szymczak // *HIV & AIDS Review* – 2012. –Vol. 11. – P. 95–97.

110. Salazar, J.C., *Treponema pallidum* elicits innate and adaptive cellular immune responses in skin and blood during secondary syphilis: a flow-cytometric analysis. / J.C. Salazar, A.R. Cruz, C.D. Pope, L. Valderrama, [et al.] // *J Infect Dis*.– 2007. – 195 (879). – P. 87.

111. Sarigül, F. Current status of HIV/AIDS-syphilis co-infections: a retrospective multicentre study / F. Sarigül, M. Sayan, D. İnan [et. al] // *Cent Eur J Public Health*. – 2019. –Vol. 27(3). –P. 223-228.

112. Scott, H.M., Sexually transmitted infections and pre-exposure prophylaxis challenges and opportunities among men who have sex with men in the US / H.M. Scott, J.D. Klausner // *AIDS Res Ther*.– 2016 –V.19. –№13. – P. 2-5.

113. Sellati T.J., Virulent *Treponema pallidum*, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by human immunodeficiency virus type 1 [Text] / T.J.Sellati, D.A.Wilkinson, J.S. Sheffield [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2000. – Vol. 181. –P. 283-293.

114. Sena, A.C., Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century [Text] / A.C. Sena, B.L. White, P.F. Sparling [et. al] // *Clin. Infect. Dis.*– 2010. Vol. 51. – P.700–8.

115. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2019 [Electronic resource]. Centers for Disease Control and Prevention. Access mode: URL: <https://www.cdc.gov/std/statistics/2019/tables.htm>

116. Shinkuma, S. Secondary syphilis mimicking warts in an HIV-positive patient [Text] / S. Shinkuma, R. Abe, M. Nishimura // *Sex Transm Infect.* –2009. –Vol. 85(6) –P. 484.

117. Simon Rosser, B.R., HIV sexual risk behavior by men who use the internet to seek sex with men: results of the Men’s INternet Sex Study-II (MINTS-II). / B.R. Simon Rosser, J.M. Oakes, K.J. Horvath // *AIDS and Behavior*. – 2009. –13(3). – P. 488–98.

118. Singh, A.E., Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. / A.E. Singh, B. Romanowski // *Syphilis ClinMicrobiolRev.* – 1999. –12(2). – P. 187-209.

119. Solomon, M.M., Mayer KH, Glidden DV, Liu AY, et al. Syphilis predicts HIV incidence among men and transgender women who have sex with men in a preexposure prophylaxis trial. / M.M. Solomon, K.H. Mayer, D.V. Glidden, A.Y. Liu, [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2014. – 59. –P. 1020–6.

120. Syphilis and congenital syphilis in Europe. A review of epidemiological trends (2007– 2018) and options for response [Electronic resource]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2019 Access mode: URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-and-congenital-syphilis-europe-review-epidemiological-trends-2007-2018>

121. Taylor, M.M., A consequence of the syphilis epidemic among men who have sex with men (MSM): neurosyphilis in Los Angeles, 2001-2004 / M.M. Taylor, G. Aynalem, L.M. Olea [et. al] // *SexTransm Dis.* – 2008. – Vol. 35(5) – P.430-4.

122. The Global health observatory (HIV/AIDS) 2021 [Electronic resource]. World Health Organization. Access mode: URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>.

123. The health of Australia's males, sexual health [Electronic resource] // Australian Institute of Health and Welfare. Access mode: URL: www.aihw.gov.au/reports/men-women/malehealth/contents/how-healthy/sexual-health.

124. The Third National Sexually Transmissible Infections Strategy 2014-2017 [Electronic resource] // Australia. Department of health. Access mode: URL:<https://healtheducationresources.unesco.org/organizations/australia-department-health>.

125. Tong, M.L Analysis of 3 algorithms for syphilis serodiagnosis and implications for clinical management / M.L. Tong, L.R. Lin, L.L. Liu [et. al] // *Clin Infect Dis.* – 2014. – Vol.58. – P. 1116–24.

126. Toro Montecinos. M, Seronegative syphilis in a patient co-infected with HIV / M. Toro Montecinos, M.J. Fuente Gonzalez, J. Bassas-Vila [et. al] // *Int J Dermatol.* – 2015– Vol. 54. – P. 439-41.

127. Towns, J.M., Anal and oral detection of *Treponema pallidum* in men who have sex with men with early syphilis infection. / J.M. Towns, E.P.F. Chow, R. Wigan, [et al.] // *Sex Transm Infect.* – 2022. – 98(8). –P. 570-574.

128. Traeger, M.W., et al. Association of HIV preexposure prophylaxis with incidence of sexually transmitted infections among individuals at high risk of HIV infection / M.W. Traeger // *JAMA.* – 2019. – 321(14). – P. 1380-1390

129. Tucker, H.A., Extragenital chancres; a survey of 219 cases. / H.A. Tucker, J.L. Mulherin. // *Am J Syph Gonorrhea Vener Dis.* –1948. –32. –P. 345–64

130. Tucker, J. Ocular syphilis among HIV-infected patients: a systematic analysis of the literature / J. Tucker, J.Z. Li, G.K. Robbins [et al.] // *Sex Transm Infect.* – 2011. – V.87(2). – P. 4-8.

131. Tuddenham, S., Emerging trends and persistent challenges in the management of adult syphilis / S. Tuddenham, K.G. Ghanem // BMC Infect Dis. – 2015 –15 – P. 351.

132. Unaided country factsheets. China. [Electronic resource]. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Access mode: URL : <https://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/china>

133. Valdes, A., Knowledge, behaviors, and attitudes of HIV-infected men about syphilis./ A. Valdes, C. Cazanave, F. Dabis, [et al.] // MedMalInfect. –2017. – 47(7). – P. 470-476.

134. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis) – 2016. [Electronic resource]. WHO. Access mode: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249572/9789241549806-eng.pdf>.

135. Workowski, K.A., Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines / K.A. Workowski, L.H. Bachmann, P.A. Chan [et al.] // MMWR Recomm. Rep. –2021. – Vol. 70(4). – P.1-187.

136. Zetola, N.M. Syphilis and HIV infection: an update / N.M. Zetola, J.D. Klausner [et. al] // Clin Infect Dis. – 2007. – Vol.44. – P. 1222-1228.

137. Zheng, D., The clinical presentation and imaging manifestation of psychosis and dementia in general paresis: a retrospective study of 116 cases. / D. Zheng, D. Zhou, Z. Zhao, [et al.] //J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2011. –23(3). –P. 300-307.

APPENDIX A

Sample questionnaire

1) Are you married?	1) Yes 2) No
2) Do you have a university degree?	1) Yes 2) No
3) Are you currently employed?	1) Yes 2) No
4) Are you satisfied with your professional status?	1) Yes 2) No
5) What kind of labour prevails in your job? Intellectual or manual?	
6) Do you take an executive position?	1) Yes 2) No
7) Who do you live with?	1) Own family 2) Relatives 3) Alone
8) How can you assess your social circle?	1) Wide 2) Limited
9) Do you have emotional support in your family?	1) Yes 2) No
10) When did you start your sexual activity?	
11) Have you had homosexual contacts?	1) Yes 2) No
12) Have you had unprotected casual sex in your life/in the past six months (anal or vaginal)?	1) Yes 2) No
13) Have you had unprotected casual sex in your life/in the past six months (oral)?	1) Yes 2) No
14) Have you had unprotected	1) Yes 2) No

casual sex under the influence of alcohol/substances in your life/in the past six months?	
15) Have you used commercial sex services (as a customer/to earn for your living)?	1) Yes 2) No
16) Have you had cases of group sex?	1) Yes 2) No
17) Have you used PrEP (know about PrEP)?	1) Yes 2) No
18) Have you had psychological difficulties after learning of your HIV diagnosis?	1) Yes 2) No
19) Have you sought professional assistance (psychologist/mental health professional)?	1) Yes 2) No
20) Have you regularly used means of contraception (condoms) in the past six months?	1) Yes 2) No
21) Have you had a permanent sexual partner in the past six months?	1) Yes 2) No
22) Have you used substances in your life/in the past six months?	1) Yes 2) No
23) Have you used alcohol followed by harmful effects and/or alcohol addiction in your life/in the past six months?	1) Yes 2) No