

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:

www.medicosciences.com



Syphilis in pregnancy: epidemiology, diagnostics and treatment. Literature overview

Rūta Palionytė¹

¹Lithuanian Health Research Center

Abstract

Syphilis is a sexually transmitted disease caused by *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* (*T. pallidum*). Primarily it clinically manifests with local inflammatory reactions caused by the growth of replicating spirochetes. Later bacteria damages internal organs and nervous system. If the patient does not come for medical advice during the early symptoms of the disease, later the diagnosis of syphilis may be delayed by a long latent period, during which there are no signs of infection, except positive serological blood parameters. Syphilis infection is usually passed through sexual contact. A pregnant woman can infect a fetus through the placenta or during delivery. According to the World Health Organization (WHO), 1.9 mln. pregnant women in 2013 were infected with syphilis, more than half of them had adverse outcomes embryos, fetuses or neonates in untreated syphilis. Congenital infection of the baby can cause various congenital anomalies and long-term late consequences. To prevent cases of perinatal, neonatal deaths and congenital syphilis infections, it is necessary to screen all pregnant women. It can be done by using tests of blood serological reactions. Early diagnosed syphilis can be easily treated with a single dose of long-acting penicillin. According to various authors, more than a third of pregnant women treated with penicillin antibiotics may experience an adverse Jarisch–Herxheimer reaction. In this article, we will look at the possibilities of syphilis screening and treatment in pregnancy.

Keywords: syphilis in pregnancy, syphilis treatment, sexually transmitted diseases, pregnancy.

Nėščiujų sifilio epidemiologija, diagnostika ir gydymo būdai. Literatūros apžvalga

Rūta Palionytė¹

¹*Lietuvos sveikatos mokslinių tyrimų centras*

Santrauka

Sifilis – tai lytiniu keliu plintanti liga, kurią sukelia spirochetų grupės bakterija Blyškioji treponema, *Treponema pallidum*. Kliniškai infekcija pasireiškia pirmiausia vietinėmis spirochetų dauginimosi sukeltomis uždegiminėmis reakcijomis, vėliau bakterija ima pažeisti ir vidaus organus bei nervų sistemą. Jeigu pacientas nesikreipia pas gydytoją ankstyvųjų ligos simptomų metu, vėliau, jiems savaime praėjus, sifilio diagnostiką gali apsunkinti ilgas latentinis laikotarpis, per kurį nėra jokių infekcijos požymių, tačiau lieka teigiami serologiniai kraujo rodikliai.

Sergantysis sifiliu infekcija gali užkrėsti partnerį lytinių santykiu metu, o serganti nėščioji vaisių – per placentą arba gimdymo metu. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, pasaulyje 2013 metais 1,9 mln. nėščių moterų buvo užsikrėtę sifiliu, iš kurių daugiau nei pusė sulaukė nepalankių embriono, vaisiaus ar naujagimio baigčių negydyto sifilio atvejais. Įgimta infekcija kūdikiui gali sukelti įvairias įgimtas anomalijas ir ilgalaikes vėlyvas pasekmes.

Norint išvengti perinatalinių, neonatalinių mirčių ir kūdikių įgimto sifilio atvejų, būtina visas nėščiąsias tikrinti dėl sifilio atliekant kraujo serologines reakcijas. Anksti diagnozuotas sifilis gali būti nesunkiai pagydomas vienkartinė ilgai veikiančio penicilino doze. Įvairių autorių duomenimis, daugiau nei trečdaliui nėščiųjų, gydomų penicilino grupės antibiotikais, gali pasireikšti nepageidaujama Jarišo - Heksheimerio reakcija. Šiame straipsnyje apžvelgsime nėščiųjų patikros ir sifilio gydymo galimybes.

Raktažodžiai: nėščiųjų sifilis, sifilio gydymas, lytiškai plintančios ligos, nėštumas.

Įvadas

Sifilį sukelia spirochetų grupės bakterija – Blyškioji treponema, *Treponema pallidum*. Tai – vienaląstis, plonas, apie 1 μm ilgio spiralės pavidalo mikroorganizmas. *T.pallidum* 1905 metais atrado ir aprašė F.Schaudinn ir E.Hoffman, kartu atradamas ir sifilio diagnostikos būdą - užkrėstų limfmazgių APPA bei tamsaus lauko mikroskopiją [1]. Infekcijos perdavimo šaltinis yra bet kuria sifilio stadija (dažniau – ankstyvuojų sifiliu) sergantys asmenys. Dažniausiai infekcija perduodama lytinių santykių metu, labai retai – per buitinius daiktus. Sifilis gali būti perduodamas ir per kraują ar kraujo gaminius bei tarp intraveninių narkotikų vartotojų. *T. pallidum* išgyvenamumas donoro kraujyje yra 72-120 val., tačiau sifilis per perpiltą kraują perduodamas labai retai, nes visų donorų kraujas, prieš jį perpilant recipientui, yra patikrinamas [2]. Nėščioji infekciją gali perduoti vaisiui per placentą nuo 12 nėštumo savaitės ir gimdymo metu. Kūdikį užkrėsti galima ir jį žindant, jeigu ant krūtų yra sifilio bėrimų [3]. Įgimta infekcija yra susijusi su nepageidaujamais reiškiniais, įskaitant: perinatalinę mirtį, neišnešiotumą, mažą gimimo svorį, įgimtas anomalijas, aktyvios sifilio formos pasireiškimą naujagimiui ir ilgalaikes vėlyvas pasekmes, tokias kaip kurtumas bei neurologiniai sutrikimai [4].

Epidemiologinė situacija pasaulyje ir Lietuvoje

Kasmet pasaulyje diagnozuojama apie 5,6 mln. naujų sifilio atvejų, didžiausias sergamumas - Afrikoje [5]. 2013 m. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) pranešė, kad pasaulyje 2013 metais 1,9 mln. nėščių moterų buvo užsikrėtę sifiliu, iš jų 66,5% sulaukė nepalankių embriono, vaisiaus ar naujagimio baigčių negydyto sifilio atvejais [3]. 2008 metais pasaulyje sifilis diagnozuotas mažiau – beveik 1,4 mln. nėščių moterų. Daugiau nei trečdalis – 520 tūkst. moterų sulaukė nepalankių nėštumo baigčių: daugiausiai (215 tūkst. atvejų) gimusių negyvų kūdikių arba ankstyvos vaisiaus mirtys, 150 tūkst. kūdikių gimė užkrėsti sifiliu, 90 tūkst. naujagimių mirčių, 65 tūkst. naujagimių gimė neišnešioti arba mažo svorio [5]. Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro duomenimis, Lietuvos gyventojų sergamumas sifiliu yra didelis ir 2011 m. buvo didžiausias tarp Europos Sąjungos šalių. Džiugi žinia, jog pastaraisiais metais sergamumo sifiliu rodiklis Lietuvoje sumažėjo nuo 9,7 iki 5,6 atvejo atitinkamai 2015 ir 2017 metais 100 tūkst. gyventojų. Lyginant su 2016 metais, sergamumas sifiliu išliko stabilus (5,3 atv./ 100 tūkst. gyventojų). [6] 2017 metais Lietuvoje užregistruoti 157 susirgimai sifiliu (iš jų - 75 moterims) ir vienas įgimto sifilio atvejis. Iš viso 9 moterims sifilis diagnozuotas nėščiųjų patikros metu [7].

Klinikiniai sifilio požymiai

Inkubacinis infekcijos periodas trunka vidutiniškai 21 dieną (3-90 dienų). Praėjus inkubaciniam periodui, pasireiškia pirminis sifilis: sukelėjo patekimo vietoje (ant lytinių organų, analinėje srityje arba burnoje) atsiranda neskausminga opelė, gali būti ir regioninė limfadenopatija. Negydant, po kelių savaičių ar mėnesių gali pasireikšti antrinio sifilio simptomai, dažniausiai – makulopapulinis bėrimas liemens, delnų, padų odoje, gali pasireikšti ir bendriniai simptomai (karščiavimas, bendras silpnumas, raumenų, gerklės ir galvos skausmas, svorio kritimas) ar vidaus organų (kepenų, inkstų, akių) pažeidimai. Po antrinio sifilio seka latentinis periodas, kuomet nėra jokių infekcijos požymių ar simptomų, bet yra teigiami serologiniai tyrimai . Ankstyvuojų latentiniu sifiliu laikomas periodas iki 1 metų nuo infekcijos pradžios, vėlesnis besimptomis periodas laikomas vėlyvuojų latentiniu. Progresuojant ligai ir jos negydant, po latentinio sifilio stadijos atsiranda vidaus organų (smegenys, nervų sistemo, širdies ir kraujagyslių, kaulų, sąnarių) pažeidimai, juose susiformuoja sifilinės gumos – tretinis sifilis. Negydant sifilio, spirochetos pasiekia nervų sistemą, pasireiškia neurosifilis bei atsiranda neurologiniai, psichikos sutrikimai [8].

Nėščiujų patikros metodai

Nėščiujų sifilį diagnozuoti galima atliekant treponeminę (TPHA; TPPA; FTA-ABS) ir netreponeminę (RPR ir VDRL) serologines reakcijas [9]. Netreponeminės (RPR ir VDRL) reakcijos ankstyvuojų sifiliu sergantiems asmenims gali būti neigiamos, nes antikūnams kraujyje pasigaminti reikia 3 savaičių, kartais gali užtrukti ir iki 6 savaičių. Po sėkmingo gydymo šių antikūnų titrai turėtų būti nebeaptinkami [8]. PSO, JAV ligų

kontrolės ir prevencijos centrai (CDC – angl. *Centre of Disease Control and prevention*) ir daugelis kitų pasaulio ir nacionalinių organizacijų rekomenduoja patikrinti visas nėščias moteris dėl sifilio per pirmąją vizitą [10,11]. Nėščias moteris, kurioms yra didelė rizika susirgti sifiliu (pvz., nėštumo metu diagnozuotos lytiniu keliu plintančios ligos, lytinių partnerių kaita nenaudojant barjerinės apsaugos priemonių, ypač esant didelės sifilio paplitimo vietai), CDC rekomenduoja pakartotinai patikrinti trečiąjį trimestrą nuo 28 iki 32 savaičių ir po gimdymo. Bet kuri moteris, kurios vaisius miršta po 20 savaičių nėštumo, turėtų būti patikrinta dėl sifilio [10]. Lietuvoje nėštumo metu moterys dėl sifilio tiriamos du kartus – iki 12 nėštumo savaitės pabaigos ir 29 – 40 nėštumo savaitę, atliekamos netreponeminės (RPR) serologinės reakcijos [12].

Nėščiujų, sergančių ankstyvuojų sifiliu, gydymas

Pagal 2017 m. PSO rekomendacijas (*1 lentelė*), nėščiujų, sergančių ankstyvuojų sifiliu, gydymui skiriama vienkartinė benzatinpenicilino G 2,4 mln. VV injekcija į raumenis, joks kitas gydymas nereikalingas. Gydymas benzatinpenicilinu G yra labiausiai rekomenduojamas, tačiau kaip šio gydymo alternatyva galėtų būti prokainpenicilino 1,2 mln VV injekcijos į raumenis vieną kartą per dieną 10 dienų.

Esant alergijai penicilinui, geriausias gydymo būdas yra desensibilizacijos taikymas, kurio metu mažinamas organizmo jautrumas penicilinui. Jei to padaryti neįmanoma, rekomenduojama skirti 500 mg geriamojo eritromicino 4 kartus per dieną 14 dienų arba ceftriaksono 1 g intraraumeninę injekciją vieną kartą per parą 10-14 dienų arba 2 g geriamojo azitromicino vienkartinai. Doksiciklino vartojimas nėštumo metu yra kontraindikuotinas. Nors tiek eritromicinas, tiek azitromicinas efektyvus gydant

nėščiujų sifilį, jie per placentos barjerą nepraeina ir vaisius nėra gydomas. Todėl būtina gydyti naujagimį po gimimo [11].

Nėščiujų, sergančių vėlyvuju sifiliu, gydymas

Pagal 2017 m. PSO rekomendacijas, nėščiujų, sergančių vėlyvuju sifiliu, arba jei sifilio stadija nėščiajai nežinoma ar nenustatoma, gydymui skiriama benzatinpenicilino G 2,4 mln. VV injekcija į raumenis 1 kartą per savaitę 3 savaites (iš viso 3 injekcijos), joks kitas gydymas nereikalingas. Alternatyva – prokainpenicilinas 1,2 mln. VV į

raumenis 1 kartą per dieną 20 dienų. Esant alergijai penicilinui, skiriama 500 mg geriamojo eritromicino 4 kartus per dieną 30 dienų [11].

Po sifilio (tiek ankstyvojo, tiek vėlyvojo) gydymo pacientė vienerius metus, kas 3 mėn. turi lankytis pas dermatovenerologą atlikti antikūnų prieš *T.Pallidum* serokontrolę. Jei motinos serologinės reakcijos teigiamos (RPR ir/ar TPFA) ir jei po gimimo naujagimiui įtariamas įgimtas sifilis, būtina jį tirti ir gydyti. Taip pat rekomenduoti sergančios nėščiosios partnerio patikrą dėl sifilio ir gydymą [13].

1 lentelė. Nėščiujų, kurioms nustatytas sifilis, gydymo būdai

	Nėra alergijos penicilinui	Alergija penicilinui*
Ankstyvas sifilis	Benzatinpenicilinas G 2,4 mln. VV i/m vienkartinai arba Prokainpenicilinas 1,2 mln. VV i/m 1 k./d. 10 d.	Eritromicinas 500 mg per os 4 k./d. 14 d. arba Ceftriaksonas 1 g i/m 1 k./d. 10 – 14 d. arba Azitromicinas 2 g per os vienkartinai.
Vėlyvas sifilis	Benzatinpenicilinas G 2,4 mln. VV i/m 1 k./sav. 3 sav. arba Prokainpenicilinas 1,2 mln. VV i/m 1 k./d. 20 d.	Eritromicinas 500 mg per os 4 k./d. 30 d.

*Kuomet negalima taikyti desensibilizacijos penicilinui.

Jarišo - Hertsheimerio reakcija

Tai neapgeidaujama reakcija, galinti atsirasti per 24 valandas po spirochetų šeimos sukeltų infekcijų (sifilio, Laimo ligos, leptospirozės, grįžtamosios šiltinės) gydymo antibiotikais, dažniausiai pasireiškianti karščiavimu ir bėrimu, galinti sukelti galvos ir raumenų skausmą, nerimą ar sumišimą, prakaitavimą, arterinio kraujospūdžio mažėjimą. Įvairių autorių duomenimis, ji pasireiškia 40 – 45 % antibakterinį gydymą gavusioms sifiliu sirgusioms nėščiosioms [14]. Reakcija atsiranda dėl staiga padidėjusio treponemų lipopolisacharidų kiekio kraujyje, žūvant spirochetoms dėl antibiotikų poveikio. Dėl šių veiksnių kraujyje daugėja citokinų (TNF- α , IL-6, IL-8) skaičius. Jarišo - Hertsheimerio reakcija gali padidinti gimdos susitraukimus, sukelti prieššlaikinį gimdymą, arba sumažinti vaisiaus širdies susitraukimų dažnį nėščių moterų, vartojusių penicilinus antroje nėštumo pusėje. Retais atvejais galima prieššlaikinė vaisiaus mirtis [14,15]. Jarišo – Hertsheimerio reakcija gali prasidėti praėjus 2 – 8 val. po gydymo pradžios, pasiekti piką po 6 – 12 val. ir sumažėti maždaug po 24 val., todėl, ją įtarus, pacientę būtina stebėti ir pagalbinėmis priemonėmis reguliuoti skysčių balansą bei arterinį ir veninį spaudimą [14].

Literatūros sąrašas

- Alexander V, Kouznetsov MD, Prof Jörg C, PrinzMD. Molecular diagnosis of syphilis: the Schaudinn-Hoffmann lymph-node biopsy. The Lancet, Volume 360, Issue 9330, 3 August 2002, Pages 388-389.
- Adegoke AO, Akanni OE. Survival of Treponema pallidum in banked blood for prevention of Syphilis transmission. North American Journal of Medical Sciences. 2011;3(7):329-332.
- Genç M, Ledger WJ. Syphilis in pregnancy. Sex Transm Infect 2000. 76:73-79.
- Organização Mundial de Saúde. Eliminação mundial da sífilis congénita: fundamento lógico e estratégia para acção. Genebra: OMS; 2008.
- Newman L, Kamb M, Hawkes S, Gomez G, Say L, Seuc A, Broutet N. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. PLoS Med. 2013;10(2):e1001396.
- Užkrečiamųjų Ligų ir Aids Centras. Sergamumo užkrečiamosiomis ligomis Lietuvoje 2016 m. apžvalga, Vilnius, 2017.
- UŽSIKRĖTUSIŲ LYTIŠKAI PLINTANČIOMIS INFEKCIJOMIS IR ŽMOGAUS IMUNODEFICITO VIRUSU EPIDEMIOLOGINĖS SITUACIJOS APŽVALGA LIETUVOJE 2017 metai, Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras, 2018.
- Henao-Martínez AF, Johnson SC. Diagnostic tests for syphilis: New tests and new algorithms. Neurology: Clinical Practice. 2014;4(2):114-122.
- Morshed MG, Singh AE. Recent Trends in the Serologic Diagnosis of Syphilis. Papasian CJ, ed. Clinical and Vaccine

- Immunology: CVI. 2015;22(2):137-147.
10. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015 Jun 5;64(RR-03):1-137.
 11. WHO Guideline on Syphilis Screening and Treatment for Pregnant Women. Geneva: World Health Organization; Recommendations on syphilis screening and treatment for pregnant women, 2017.
 12. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2013 m. rugsėjo 23 d. įsakymas Nr. V-900 „Dėl nėščiųjų, gimdyvių ir naujagimių sveikatos priežiūros tvarkos aprašo patvirtinimo“. Žin. 2013, Nr. 102 - 5056.
 13. M Janier, V Hegyi, N Dupin, et al. IUSTI: 2014 European Guideline on the Management of Syphilis, JEADV 2014 Oct 27.
 14. Butler T. The Jarisch–Herxheimer Reaction After Antibiotic Treatment of Spirochetal Infections: A Review of Recent Cases and Our Understanding of Pathogenesis. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2017;96(1):46-52.
 15. Klein VR, Cox SM, Mitchell MD, Wendel GD Jr. The Jarisch-Herxheimer reaction complicating syphilotherapy in pregnancy. Obstet Gynecol. 1990;75(3 Pt 1):375.
 16. Mark Wilkinson, Rosella Gallo, An Goossens, Jeanne D. Johansen, Thomas Rustemeyer, Javier Sánchez-Pérez, Marie L. Schuttelaar and Wolfgang Uter. A proposal to create an extension to the European baseline series. Contact Dermatitis, 2017; 78, 101–108.