



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“

КАТЕДРА „ДЕРМАТОЛОГИЯ, ВЕНЕРОЛОГИЯ И АЛЕРГОЛОГИЯ“

Д-р Христина Викторова Хайдудова

**Клинико-епидемиологичен
анализ на разпространението на
сифилис в Плевенския регион**

**АВТОРЕФЕРАТ НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНАТА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“**

Докторска програма: Дерматология и венерология

Професионално направление: 7.1. Медицина

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Научни ръководители: Проф. д-р Димитър Господинов, д.м.н.

Проф. д-р Милена Карчева, д.м.

Плевен, 2024 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения	3
I. Въведение	4
II. Цел и задачи на научната разработка.....	5
III. Материал и методи.....	5
III.1. Клиничен материал.....	5
III.2. Методи.....	6
III.2.1 Епидемиологичен анализ	6
III.2.2 Клинико-морфологичен анализ	7
III.2.3 Лабораторни методи	8
III.2.4 Статистически методи	9
III.2.5 Фотодокументация	10
III.2.6 Етични аспекти	10
III.3 Методика на проучването, свързана с основната цел.....	10
III.4 Източници на данни.....	10
IV. Резултати от собствените проучвания	11
IV.1 Анализ на заболяемостта от сифилис в област Плевен за 15 годишен период (2008 – 2022 г.).....	11
IV.2 Клинико-епидемиологичен анализ на сифилиса сред мъже, които правят секс с мъже (MSM) в област Плевен за периода 2008-2022 г.....	18
IV.3 Клинико-епидемиологичен анализ на сифилиса сред ромската етническа общност в област Плевен за периода 2008-2022 г.....	24
IV.4 Описание на клинични случаи	33
IV.3.1 Сифилитичен увеит при ХИВ-позитивен пациент.....	33
IV.3.2 Ранен вроден сифилис – мъртъв плод.....	35
V. Обсъждане на резултатите	37
VI. Заключение	51
VII. Изводи и приноси на научния труд	52
Списък на научната продукция свързана с дисертацията	54
Приложения	55

Използвани съкращения

ППИ / ППБ	-	Полово-предавани инфекции / болести
СТИ / СТБ	-	Сексуално трансмисивни инфекции / болести
STIs / STDs	-	Sexual transmitted infections / diseases
MCM / MSM	-	Мъже правещи секс с мъже / Men who have sex with men
УИН	-	Употребяващи инжекционно наркотици
ХИВ / HIV	-	Човешки имунодефицитен вирус
СПИН	-	Синдром на придобита имунна недостатъчност
ЕС	-	Европейски Съюз
ЕИП	-	Европейско Икономическо Пространство
РЗИ	-	Регионална Здравна Инспекция
НЦЗИ	-	Национален Център по Здравна Информация
НСИ	-	Национален Статистически Институт
СЗО / WHO	-	Световна Здравна Организация / World Health Organization
HIV	-	Human immunodeficiency virus
FSW	-	Female sex worker
MSM	-	Men who have sex with men
ECDC	-	European Centre for Disease Prevention and Control
EU / EEA	-	Европейски съюз / Европейско икономическо пространство
TPHA	-	Treponema Pallidum Haemagglutination Assay
RPR	-	Rapid Plasma Reagin test
VDRL	-	Venereal Disease Research Laboratory test
ELISA	-	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
PCR	-	Polymerase Chain Reaction
IgM / IgG	-	Имуноглобулин М / Имуноглобулин G

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Сексуално предаваните инфекции (СПИ, ППИ, STIs) се предават от човек на човек предимно чрез сексуален контакт. Някои от тях, като сифилис и СПИН, могат да се предават трансплацентарно от майката на нейното неродено дете. СПИ са сред най-разпространените болести в света и имат значими здравни, социални и икономически последици за милиони мъже, жени и деца. Обхватът на тяхното разпространение, увеличаващата се честота на лицата, употребяващи инжекционно наркотици (УИН) и ХИВ инфекцията, както и драматично развиващия се биологичен и социален феномен, свързан с нарастване броя на хомо- и транссексуални индивиди и признаване на т.нар. трети пол и „джендър идеология“ е глобален и първостепенен проблем на общественото здраве по две причини:

1. СПИ водят до сериозни отрицателни медицински и психо-социални ефекти у заразеното лице. В случай, че заразените са жени има допълнителен риск от инфекция и заболяване на плода и
2. СПИ улесняват предаването на ХИВ между сексуалните партньори.

Сифилисът причинява възпалителни генитални, орални и анални лезии и язви, които осигуряват входна врата за трансмисия на вируса на ХИВ и увеличават риска от развитие на СПИН. Следователно, профилактиката и лечението на СПИ и сифилис е ключов компонент в стратегията за предотвратяване на предаването на ХИВ. Отчита се световна тенденция за увеличаване разпространението на сифилис сред рисковата група MSM (Мъже правещи секс с мъже), включително и в асоциация с ХИВ.

В процеса на здравната реформа, стартирала през 1997 година в България се откриха някои проблеми, свързани със съществуването на финансови, административно – организационни и нормативни бариери при ползването на здравни услуги от лицата по отношение на тяхното сексуално здраве. Същевременно, през последните 10 години нарастна ролята на социалните мрежи и приложения за запознанства, свързано с увеличаване броя на рисковите сексуални контактни.

През 2019 г. и 2022 г. поради нарастващите тенденции в разпространението на сифилиса в Европейския съюз / Европейското икономическо пространство, особено сред MSM и по искане на държавите-членки, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) публикува цялостен епидемиологичен анализ за периода 2007–2018 г. и до 2022 г., като формулира варианти и препоръки за отговор на общественото здраве, които са валидни и днес.

Като цяло дейностите за превенция и контрол трябва да включват от една страна активно откриване на болелите и контактните им лица, подобрена диагностика, лечение, регистриране и съобщаване на случаите, разширено тестване на лицата от рисковите групи, и от друга – образователни дейности насочени към цялото население, популации в риск и доставчици на здравни услуги.

В зависимост от регионалната епидемиологична обстановка се препоръчва засилен скрининг на рискови групи (напр. етнически малцинства, маргинализирано население, сексуални работници, лица, които употребяват инжекционни наркотици).

Тези факти ни мотивираха да представим подробен клинично-епидемиологичен анализ на разпространението, клиничните форми и характеристики на сифилиса, диагностиката, лечението, сексуалните поведенчески модели и други показатели за заболяването, като сравним нашите резултати с публикуваните за България и Европейски съюз данни.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА НАУЧНАТА РАЗРАБОТКА

II.1. Цел на проучването:

Да се направи клинично-епидемиологичен анализ на общата заболяемост от сифилис в Плевенския регион за 15 годишен период (2008 – 2022 г.)

За да постигнем целта си поставихме следните задачи:

II.2. Задачи:

1. Да се направи обща епидемиологична характеристика на разпространението на случаите със сифилис в Плевенски регион, като пациентите се разпределят по пол, възраст, местоживееене, образователен семеен и социален статус.
2. Да се проучат рисковите фактори за ППИ, основните модели на сексуално поведение и трансмисивна категория на регистрираните случаи.
3. Да се анализират случаите на сифилис и коинфекция с ХИВ.
4. Да се проучи честотата на клиничните стадии на сифилиса и се посочат най-честите клинични прояви.
5. Да се сравнят данните от заболяемостта от сифилис в Плевенски регион с тези за България и страните от Евронзоната за същия период.
6. Да се анализира терапията и серонегативирането на резултатите от лабораторните тестове в зависимост от прилаганото лечение.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ. МЕТОДИКА НА НАУЧНОТО ИЗСЛЕДВАНЕ

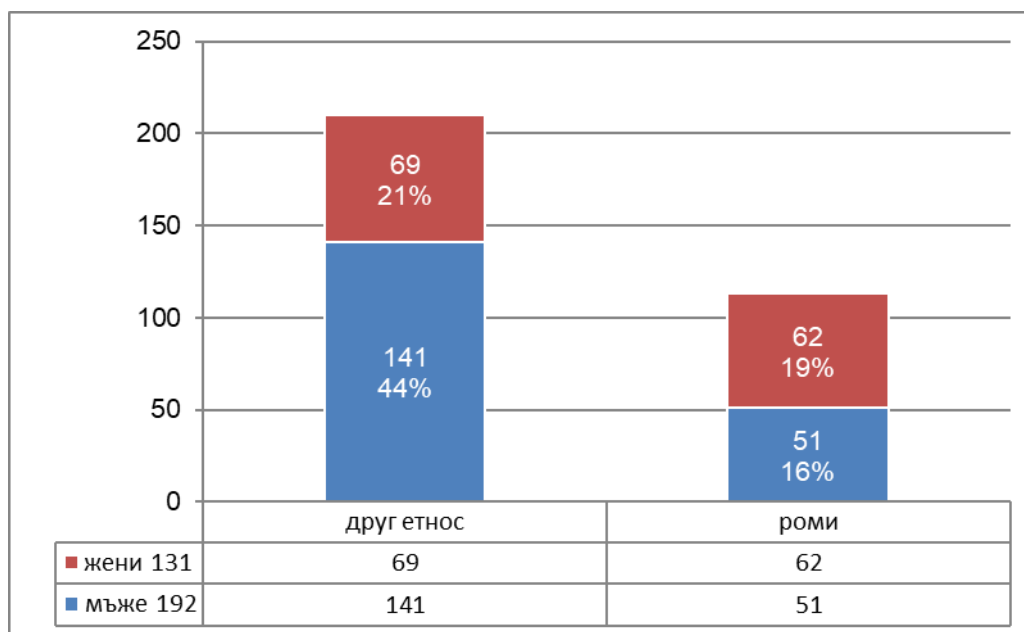
III.1. Клиничен материал

- С различни форми на сифилис в периода 2008 – 2022 г. са диагностицирани, лекувани и проследявани 323 пациенти. Възрастовият

диапазон на болните е от 0 до 82 годишна възраст, средната възраст е 32.92 ± 13.918 г. Мъжете са 192 (59,4%) на средна възраст $35,11 \pm 14,31$. Жените са 131 (40,6%) на средна възраст $29,71 \pm 12,71$.

- За целите на проучването на инфекцията при мъжете, които правят секс с мъже (МСМ) е селектирана субпопулация от 50 лица, всички от мъжки пол на възраст между 16 и 55 години, средна възраст $31,44 \pm 8,96$ г.
- За целите на проучването на инфекцията сред ромската общност в област Плевен е селектирана субпопулация от 113 лица, на възраст между 0 и 63 г., средна възраст $28,50 \pm 11,80$ г. Мъжете са 51 (45,1%) на средна възраст $28,33 \pm 11,95$. Жените 62 (54,9%) на средна възраст $28,63 \pm 11,80$.
- В проучването на инфекцията сред ромската общност и за сравнение на показателите при ромите с представителите на други етноси в областта е обособена и субпопулацията от 210 лица, на възраст между 0 и 82 г., средна възраст $35,30 \pm 14,40$ г. Мъжете са 141 (67,1%) на средна възраст $37,30 \pm 14,34$. Жените са 69 (32,9%) на средна възраст $28,63 \pm 11,80$.

(фиг. 1)



Фигура 1: Разпределение на двата етноса по пол

III.2. Методи

III.2.1. Епидемиологичен анализ – за целите на анализа информацията е извадена от регистрационна карта, валидна на територията на цялата страна, за нуждите на диспансеризацията на пациенти със венерически заболявания. Картата се попълва от лекаря и съдържа данни от анамнезата, демографските характеристики, клиничните особености, назначеното лечение и проследяване на пациента до момента на неговото сваляне от учет.

- Ретроспективен епидемиологичен анализ за определяне честотата на сифилиса при пациентите, разпределени по пол, възраст, етнос (роми и други), местоживеене, образование, социален статус, семейно положение. За целите на проучването изследваните лица са разделени в следните възрастови диапазони – 1-14 г., 15-19 г., 20-24 г. и така на пет годишни интервали до „над 50 г.“. За повече удобство при определяне на честотата на инфекцията в някои от проучванията възрастовите групи са обединени в десетгодишни периоди, дори в петилетки (2008-2012, 2013-2017, 2018-2022 г.). Социалната среда е определена в следните категории: учащи (деца, ученици, студенти), работещи, безработни, пенсионери, затворници, проституиращи и др. Семейното положение включва семейни, несемейни (никога не са били семейни), разведени, живеещи в съжителство без брак, вдовец/вдовица.
 - Срезов анализ за определяне на честотата, епидемиологията и клиниката на сифилиса сред мъже, които правят секс с мъже (МСМ).
 - Срезов анализ за определяне на честотата, епидемиологията и клиниката на сифилиса сред болните представители на ромския етнос.
 - Сравнителен анализ на резултатите, получени при обследването на ромите с тези, които характеризират другия етнос (обединени българи, турци и един чужденец)
- Ретроспективен епидемиологичен анализ за определяне на начина на заразяване и диагностика на сифилиса. Като „Начин на заразяване“ са отбелязани трансплацентарен, хетеросексуален, хомосексуален и липса на информация. Пациентите са диагностицирани в хода на клиничен преглед, по повод профилактични изследвания (кръводаряване, бременост, раждане и др.), лица посочени като контактни ли като източник на инфекцията. Анализирани са данни за брой сексуални партньори, честота на сексуалните контакти, налични коморбидности и ко-инфекции. На базата на извлечените характеристики са осъществени два срезове и един сравнителен анализ на субпопулациите посочени по-горе.

III.2.2. Клинико-морфологичен анализ

Проучена е клинико-морфологичната характеристика на заболяването, като анализът се базира и на показания от придружаващата документация. Резултатите се интерпретират според клиничната картина, като пациентите се групират в различните клинични стадии на развитие на трепонематозата, съобразно клиничната морфология на лезиите

Анамнеза, свързана с данни за прекарани обриви, субективни усещания, свръхчувствителност към медикаменти, съпровождащи и минали заболявания, провеждана до момента терапия и пр.

Дерматологичен статус за определяне на наличие, или отсъствие, на патологичните кожни и лигавични лезии и аденопатия. Локализацията на обривния синдром е описана като генитална, аноректална, орофарингеална,

неизвестна. На тази база са диагностицирани периодите на развитие на сифилиса – първичен, вторичен, ранен латентен, късен латентен сифилис, някои форми на засягане на системни органи (невролуес, късен сифилис на сърдечно-съдовата система), вроден сифилис.

III.2.3. Лабораторни серологични методи за скрининг и диагноза

III.2.3.1. Неспецифични бързи микрофлокулационни тестове

(за качествено и полуколичествено откриване на реакинни, кардиолипинови, нетрепонемни антитела:

- ✚ VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) е неспецифична, бърза и лесно изпълнима проба за сифилис, която служи за масов скрининг. Реакцията е по-малко специфична, но високо чувствителна. Въведена е през 1946 год. и е изпълнявана практически в България до края на 2013 година.
- ✚ RPR (Rapid Plasma Reagin) е нетрепонемален слайд аглутинационен тест за качествено и полуколичествено откриване на плазмени реакини в човешки серум. Реагините са група антитела срещу някои компоненти на увредените тъкани на пациенти, заразени с *T. pallidum*. Този микроорганизъм води до освобождаване на някои тъканни фрагменти от черния дроб и сърцето, като имунологичната система на пациента произвежда антитела срещу тези фрагменти. Анализът е полезен за проследяване на отговора на антибиотичната терапия.

III.2.3.2. Специфични трепонемни методики

- ✚ Treponema Pallidum Haemagglutination Assay (ТРНА) е диагностичен индиректен хемаглутинационен тест за качествено и полуколичествено откриване на специфични антитела. Принципът на теста се основава на способността на специфичните антитрепонемни антитела в серума на болния да аглутинират сенсibiliзирани / конюгирани / с *T. pallidum* щам Никол овнешки или птичи еритроцити. Тестът е въведен за диагностика на сифилис през 1948 година. Той е високо специфичен, чувствителен и задължителен за потвърждаване на диагнозата „сифилис“.
- ✚ Имуно ензимен анализ SYPHILIS IgM е твърдо-фазов ензимен имунотест за качествено определяне на антитрепонема палидум IgM антитела в човешки серум/плазма. Въведен е в лабораторната практика през 2004 година. Тестът има диагностична чувствителност 100% и специфичност 100%. Клиничната значимост на метода се основава на факта, че IgM антителата са свързани с активно заболяване и са позитивни в 70-90% от ранните форми. Изчезват след лечение на първичен сифилис за около 3-9 месеца, при късните форми за около 12-18 месеца. IgM-ат се появяват отново при реинфекция. Понякога нелекувания, неадекватно лекувания или реинфекцията на сифилис могат да бъдат доказани само на основата на IgM-антитела. Изследването на IgM антитела е задължително за поставяне на диагнозата конгенитален сифилис.

- Имуноензимен ETI Treponema screen IgM/IgG анализ е ензимен имунотест за доказване на тотални антитела срещу T. pallidum в човешки серум или плазма. Тестът е въведен в лабораторната практика през 2002 година и се основава на конкурентен принцип за скрининг на антитела от класовете IgG- и IgM-имуноглобулини срещу T. Pallidum. Има диагностична чувствителност 100% и специфичност 100%.

III.2.3.3. Серологична диагностика на HIV 1/2 инфекция

- HIV 1/2 Human Immunodeficiency Virus Rapid Test е имунохроматографски бърз тест за детекция на антитела срещу HIV 1/2 в човешки серум/плазма. Диагностиката на HIV1/2 инфекцията се въвежда в Клиниката по кожни и венерически заболявания в Плевен през 1992 год. по метода ELISA с апаратурата на Labsystems. Тестът се използва за бърза качествена обективизиране на IgA, IgM и IgG антитела срещу HIV-1 и HIV-2 в човешки серум, плазма и цяла кръв за ранна диагноза на СПИН, но няма количествена стойност и не може да се използва за измерване титъра на антителата в динамика. Тестът не трябва да се използва за като единствен критерий за диагностика на ХИВ. Отрицателният резултат не изключва възможността от инфекция с ХИВ. При потвърден позитивен резултат се изпълняват стъпките по Наредба № 47/11.12.2009 г. на МЗ за условията и реда за изследване, съобщаване и отчет на заразеност с вируса на синдрома на придобитата имунна недостатъчност.

III.2.4. Статистически методи

Натрупаната информация е въведена и анализирана с помощта на статистическия софтуер IBM SPSS Statistics 26.0.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, е избрано $p < 0,05$. Част от данните от изследването са обработени с помощта на програмата EXCEL. Резултатите са представени чрез таблици, графики и числови показатели като проценти, коефициенти, средни стойности, стандартно отклонение и други.

За обработка на данни са използвани следните описание на качествени и количествени променливи величини, дискриптивна статистика, корелационен анализ (коефициент на корелация на Pearson – r, отношение на шансовете - OR), параметрични (T-test, ANOVA) и непараметрични (Pearson хи-квадрат и критерият на Kruskal-Wallis) методи за проверка на хипотези.

Таблица 1: Избор на статистически тестове за анализ

Скала	Две извадки		Три и повече извадки	
	Независими	Зависими	Независими	Зависими
Номинална	Хи-квадрат (също и за 1 група)	Тест на Мак-Немар	Хи-квадрат	Тест на Кохран
Ординална	U-критерий на Ман-Уитни	Уилкоксон тест	Тест на Крускал-Уолис	Тест на Фридман
Интервална или пропорционална	z или t-критерий (независим)(unpaired)	z или t-критерий (корелиран)(paired)	Дисперсионен анализ – F критерий на Фишер	

III.2.5. Фотодокументация

За фотодокументиране на патологичните кожните лезии е използван цифров фотоапарат Canon PowerShot A310 с автоматичен режим, употреба на макро-режим при близко-фокусните снимки и сравними осветеност и разстояние на обектите. Направените снимки са с резолюция 1600 x 1200 пиксела и големина на файловете между 340 и 670 KB.

III.2.6. Етични аспекти

Осъществяването на проучванията е съобразно с националните и международни изисквания за запазването на анонимността на участниците и неразкриването на личната информация за тях. За това проучване са използвани вторични данни и не се нуждаеше от етично одобрение.

При регистриране и наблюдение на пациентите са спазени изискванията на нормативната уредба в страната – Наредба № 3 от 26 май 2016 г. за реда и условията за провеждане на диагностика, профилактика и контрол на сифилис, гонорея и уrogenитална хламидийна инфекция и Националната програма за превенция и контрол на ХИВ и сексуално предавани инфекции в Република България 2021 - 2025 г.

III.3.Методика на проучването, свързана с основната цел:

- Анализ на учетна документация – Индивидуална карта на болен от Сифилис в Клиниката по Дерматология и Венерология – УМБАЛ, гр. Плевен
- Анализ на лабораторни резултати – случаи със Сифилис и ХИВ в Лаборатория за изследване на полово предавани инфекции в клиниката по кожни и венерически заболявания – УМБАЛ, гр. Плевен
- Основните епидемиологични характеристики на заболяемостта от Сифилис са представени чрез:
 - Екстензивни показатели – показатели за структура – относителни дялове и чрез
 - Интензивни показатели – показатели за честота на 100 000 души население в Плевенски регион, като е използван средногодишния брой население в Плевенски регион.

III.4. Източници на данни

- Учетна документация от Венерологичен сектор, съхранява се в университетската клиника по кожни и венерически заболявания в гр. Плевен.
- Лабораторни журнали за извършени серологични изследвания по желание, след лекарска консултация или на лица, насочени от други населени места, означени като източник или като контактен на инфекцията.
- Вътреболнична информационна система – данни за родилки и случаи на вроден сифилис.
- Системи за данни – Национален център за здравна информация, Национален статистически институт, Световна здравна организация (World

Health Organization, WHO), Европейски център за превенция и контрол на заболяването (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC).

IV. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ

IV.1 Анализ на заболяемостта от сифилис в област Плевен за 15 годишен период (2008 – 2022 г.)

Цел на проучването е да анализираме развитието на заболяемостта от сифилис за 15 годишен период (2008 – 2022 г.) в област Плевен и резултатите да се сравнят с националните и международни данни.

За постигане на целта си поставихме **задачи** за определяне на социо-демографските характеристики на изследваната популация (пол, възраст, етнос, образование, професионален статус), клиничните форми на заболяването, терапевтичните схеми, прилагани за лечение, като се проследи във времето постигнатия ефект по отношение на серонегативиране на тестовете.

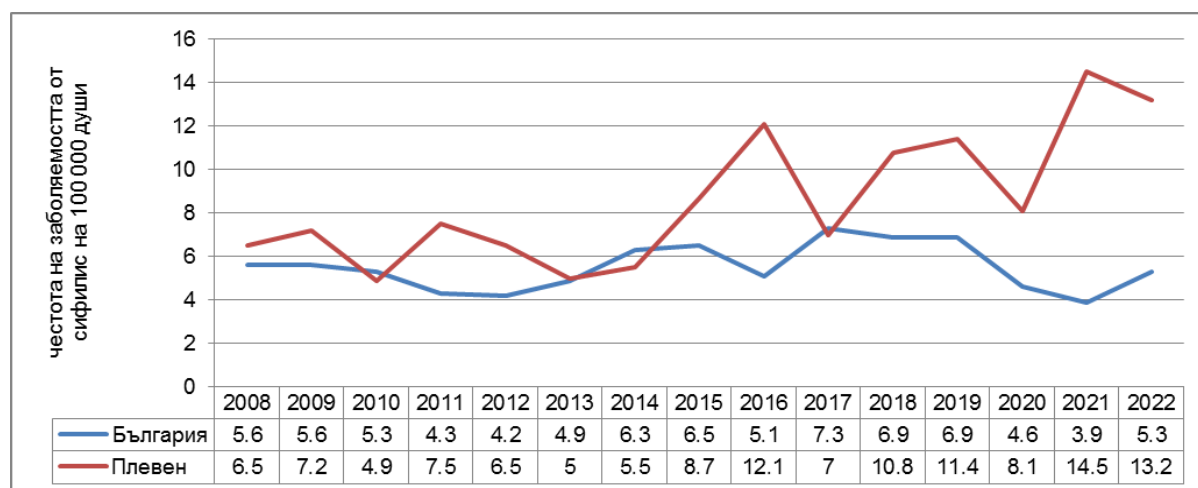
Материал и методи - Проведен е ретроспективен клинично-епидемиологичен анализ на 323 пациенти със сифилис, лекувани и диспансеризирани за 15 годишен период (2008-2022) в клиниката по кожни и венерически заболявания на университетската болница „Д-р Г. Странски“ – Плевен. Проучени са демографските (пол, възрастова група, етнос, местоживеене, семейно положение, ниво на образование, професия) и клинично-терапевтичните данни на болните (периоди и клиника на сифилиса, методи на изследване, случаи на коинфекция луес-ХИВ, прилагана терапия, проследяване на лицата до серонегативиране на резултатите). Епидемиологичните и клиничните данни са включени в лично досие, според изискванията на нормативната уредба в страната.

Пациентите са тествани с нетрепонемния бърз плазмен реагинов тест (RPR), специфичните ТРНА (тест за хемаглутинация на *Treponema pallidum*) и ELISA IgM/IgG, чрез които е проследен ефектът на приложеното лечение чрез серонегативиране на резултатите на 6-и месец, 1-ва, 2-ра и 3-та година. По-редките случаи на вроден и късен, неуточнен сифилис са проследявани 5 и повече години. Всички диспансеризирани лица са изследвани и за носителство на вируса на СПИН.

Статистическият анализ е извършен с помощта на статистически софтуер SPSS (версия 26.0; IBM Corp.) с ниво на значимост алфа (α)=0,05 и 95% CI (доверителен интервал). Приложени са дискриптивна статистика и параметричният тест на Колмогоров-Смирнов (K-S test) за нормално разпределение на данните със статистически значимо ниво на Лилиефорс (Lilliefors). Променливите са означени с числа и проценти. Резултатите са представени като средна стойност \pm стандартно отклонение (SD). За статистическа значимост е приета р-стойност $<0,05$, която се счита показателна за отхвърляне на нулевата хипотеза (H_0)

Резултати

През периода 2008-2022 г. в област Плевен (291695 жители през 2008 г. – 220345 жители през 2022 г.) а средната честота на сифилис е 8,59 нови случая на 100 000 жители. В този период заболяемостта от сифилис варира от минимум 4,9/100 000 през 2010 г. до максимум 14,5 нови случая/100 000 през 2021 г. За същия период в Р. България честотата варира от минимум 4,2 през 2012 г. до 7,3 през 2017 г., средно 5,5 случая/100 000. Прави впечатление ръстът на заболяемостта в плевенска област през третата петилетка (2018-2022 г.), когато този ръст е 2 – 3 пъти по-висок в сравнение с този в страната. (фиг.2)



Фигура 2: Тренд на сифилиса на 100 000 души в периода 2008 – 2022 г.

Средната възраст (\pm SD) на лицата, диагностицирани със сифилис, е $32,92 \pm 13,92$ години, а 69,1% принадлежат към възрастовата група 15-39 години. По-голямата част от пациентите със сифилис са мъжете (59,4%); най-засегнатата възраст е 20-29 г. – 34%, следвана от 30-39 г. – 25%; живеещи в градските райони са 65,3% рискът за боледуване е 3,55 по висок от лица, живеещи в малки населени места (OR 3,55; 95%CI: 2.5668 to 4.9076; $p < 0.0001$); с ромски произход са 35%; със средно и средно специално образование са 61,3%, 13,3% са висшистите; несемейни са 37,8%, а живеещи в съжителство без брак са 29%; работещи са 38,4%, безработните са 34,7%, проституират 5,6% като всички са жени. (табл.2)

От 323 пациенти със сифилис, 17 са били ко-инфектирани с HIV, всички са мъже (5,3%). В тази категория 13 пациенти декларират, че са МСМ (76,5%) и 4 са хетеросексуални. При групата пациенти „сифилис-ХИВ коинфекция“ е установено възходящо прогресивно разпределение след 2016 г. (13 случая). С остри кондилони са 5 човека (1,5%), с хламидийна инфекция са трима (0,9%), с гонорея са двама (0,6%). В групата на „други системни болести“ (19,2%) са включени предимно хронични заболявания, изискващи периодичен медицински контрол и изследвания, чрез някои от които е диагностицирана инфекцията. Този индикатор е най-чест във възрастта 20-39 г. (9,3%) и над 40 г. (9%). (табл.3)

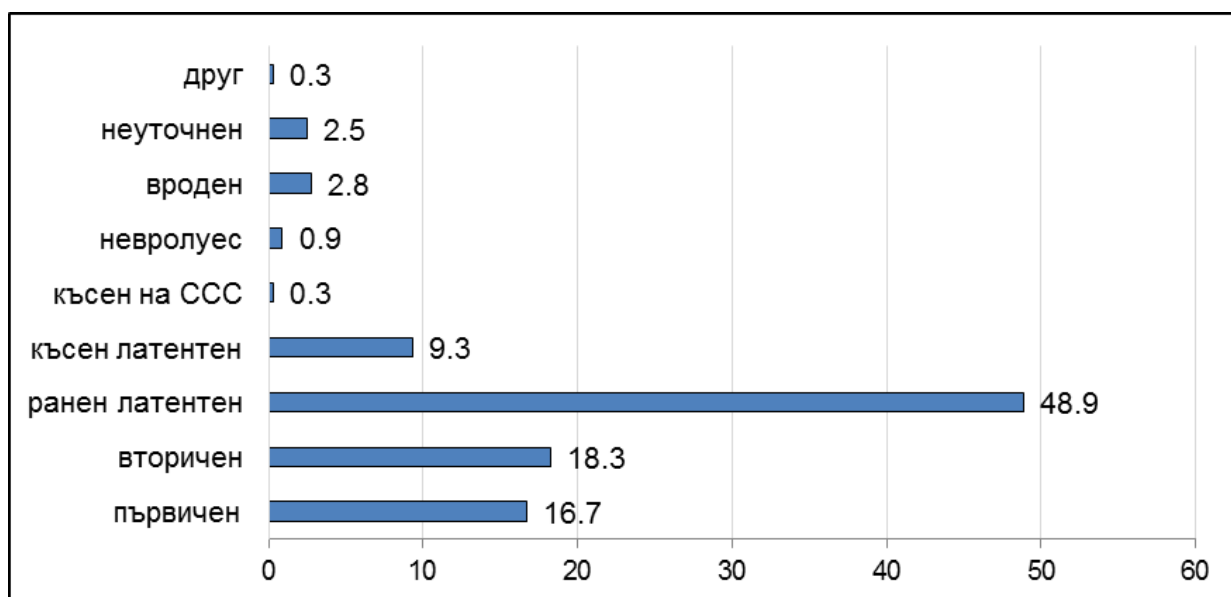
Таблица 2: Социодемографски показатели на 323 пациента с различни форми на сифилис

индикатори	брой	процент	P
Пол			< 0,001
мъже	192	59,4	
жени	131	40,6	
Total	323	100,0	
Възрастова група			< 0,001
< 1 г.	7	2,2	
1-14	6	1,9	
15-19	23	7,1	
20-24	54	16,7	
25-29	65	20,1	
30-34	45	13,9	
35-39	36	11,1	
40-44	30	9,3	
45-50	11	3,4	
> 50 г.	46	14,2	
Total	323	100,0	
Етнос			< 0,001
българи	209	64,7	
роми	113	35,0	
чужденец	1	,3	
Total	323	100,0	
Местоживеене			< 0,001
град	211	65,3	
село/малък град	112	34,7	
Total	323	100,0	
Образование			< 0,001
без (деца под 7 г.)	10	3,1	
начално	11	3,4	
основно	61	18,9	
средно	139	43,0	
средно специално	59	18,3	
висше	43	13,3	
Total	323	100,0	
Семейно положение			< 0,001
семеен	64	19,8	
Несемеен (никога семеен)	122	37,8	
разведен	18	5,6	
вдовец	11	3,4	
съжителство	96	29,7	
дете	12	3,7	
Total	323	100,0	
Социален статус			< 0,001
дете	10	3,1	
ученик	9	2,8	
студент	8	2,5	
работещ	124	38,4	
свободна професия	16	5,0	
затворник	7	2,2	
пенсионер	17	5,3	
други	2	,6	
преституиращи	18	5,6	
безработни	112	34,7	
Total	323	100,0	

Таблица 3: Честота на случаите на ко-инфекции и коморбидност

Заболявания	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
гонорея	2	.6	.6	.6
хламидии	3	.9	.9	1.5
кандидоза	2	.6	.6	2.2
херпес	1	.3	.3	2.5
папилома вирус	5	1.5	1.5	4.0
ХИВ	17	5.3	5.3	9.3
други системни	62	19.2	19.2	28.5
няма	231	71.5	71.5	100.0
Total	323	100.0	100.0	

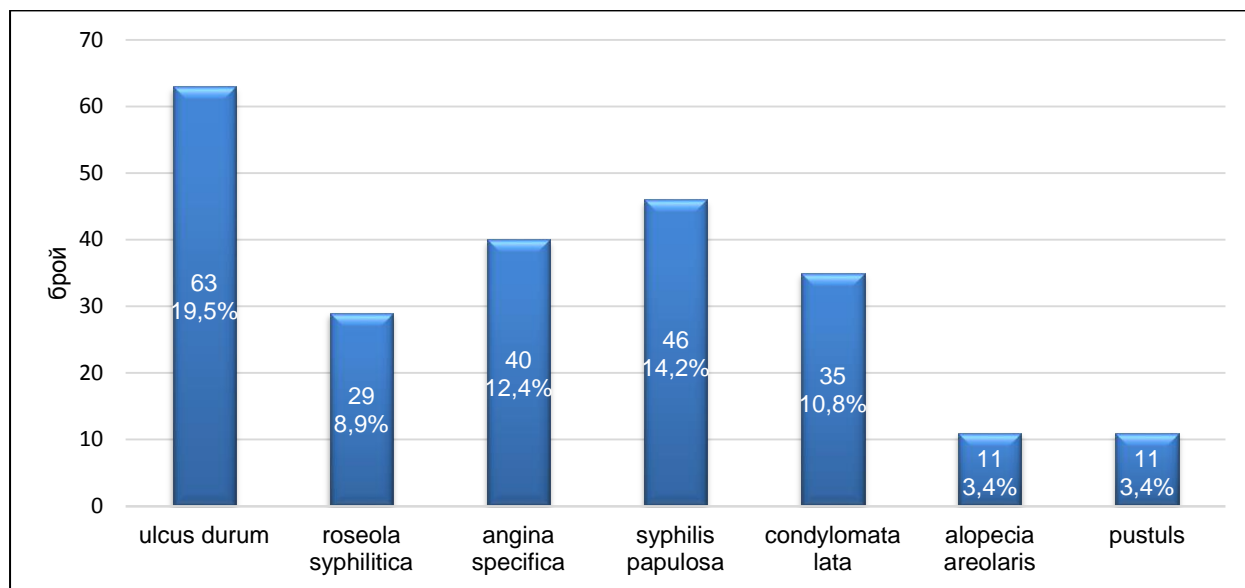
Анализирайки периодите на сифилис, се отчита най-висока честота на ранният латентен сифилис (48,9%), следван от вторичния (18,3%) и първичния луес (16,7%). (фиг.3)



Фигура 3: Честота (в проценти) на различните периоди на сифилиса при 323 пациенти в периода 2008 – 2022 г.

Сред 323 пациенти със сифилис при 125 (40%) са налице клинични симптоми на инфекцията. При всички случаи на диагностициран първичен луес и в единични случаи на примо-секундарен сифилис присъства твърдият шанкър (19,5% от всички симптоми). Макулозните и папулозни лезии, типични за втория период на болестта, са 49,7% от клиничните изяви, като при повечето

пациенти се срещат повече от един симптом. Боледуващите без клинична картина са 194 (60%) и са с латентни форми на инфекцията. (фиг. 4 и фиг. 5)



Фигура 4: Честота на различните клинични признаци на сифилиса при пациентите с първичен и вторичен луес.



Фигура 5: Патологични кожно-лигавични прояви при сифилис (личен архив)

A – ulcus durum, B – roseola syphilitica, C – papula syphilitica, D – condylomata acuminata, E – a ngina specifica et plaque mucosae, F – alopecia areolaris

По отношение на метода на откриване, 32,8% от случаите са диагностицирани чрез клиничен преглед, по 6,5% са посочени като контактно лице и като източник на инфекцията. Най-често повода за серологично изследване е в хода на профилактични или задължителни прегледи (54,2%). В тази връзка, чрез кръводаряване – 16,1%, по време на бременност 9,6%, при раждане 6,5%, а по 5,6% чрез изследвания проведени при хоспитализация и при придружаващи други заболявания, 4,3% при брак. Обезпокояващ е фактът, че едва 9 лица (2,8%) са се тествали по желание. 45% са серологично диагностицирани по поводи, различни от стандартната профилактика или насочени с диагнозата от други населени места. (табл.4)

Таблица 4: Регистрирани случаи на сифилис, диагностицирани в хода на профилактични изследвания и по желание на лицата.

Индикатори	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Повод за изследването				
клиничен преглед	106	32.8	32.8	32.8
проф.изследване	175	54.2	54.2	87.0
посочен като източник	21	6.5	6.5	93.5
посочен като контактен	21	6.5	6.5	100.0
Total	323	100.0	100.0	
Профил на изследването				
бременност	31	9.6	9.6	9.6
брак	14	4.3	4.3	13.9
аборт	1	.3	.3	14.2
кръводаряване	52	16.1	16.1	30.3
детско заведение	7	2.2	2.2	32.5
за работа	5	1.5	1.5	34.1
хоспитализация	18	5.6	5.6	39.6
друга болест	18	5.6	5.6	45.2
секс насилие	2	.6	.6	45.8
по желание	9	2.8	2.8	48.6
родилка	21	6.5	6.5	55.1
друг повод	145	44.9	44.9	100.0
Total	323	100.0	100.0	

Вроденият сифилис представлява тежест за общественото здраве, като неговото ликвидиране е значима цел на здравеопазването и женското здраве по целия свят. В тази връзка, сред нашите пациенти има 52 бременности - 31 (9,6% от всички 323 пациенти) бременни жени и 21 (6,5%) родилки, които представляват 16,1% от всички пациенти и 39,7% от болните жени. Резултатът от тези бременности е – 2 аборта (3,8% от 52 жени), 15 мъртви раждания (28,8%), 7 болни новородени (13,5%), 25 здрави новородени (48%), 1 стерлитет (1,9%) и при две жени (3,8%) изходът е неизвестен. Тестът на Фридман (Friedman) за сравняване на честотните разпределения на бременностите и ефекта от бремеността показва е статистически значими разлики в разпределението - $\chi^2(1)=321.00$, $p<0.001$.

В процеса на диагностиката, проследяването и лечението на сифилиса са спазени указанията на Министерството на здравеопазването, адаптирани към всеки етап от развитието на инфекцията.

През последното десетилетие се наблюдава преход от класическата схема на монотерапия с депо- пеницилин - Benzathine Benzylpenicillin, Penicillin G Benzatin (общо за периода 29,1%) и кристален пеницилин Penicillin G (общо за периода

5,6%) към комбинирани терапии (общо за периода 54,8%), основно с кристален пеницилин (Penicillin G и Ceftriaxon i.v.) с последващ курс депо-пеницилин (Penicillin G Benzatin i.m.), Doxycyclin и по-рядко Azitromycin.

Отговорът на лечението с негативиране на серологията е оценен на 6 месеца, 1-ва, 2-ра, 3-година от лечението, като са отчетени и случаите със персистиращи положителни серологични резултати. Комбинираните терапии водят да негативиране на тестовете до третата година в 35% от случаите, но прави впечатление големият брой на лицата за които няма информация, най-вече по субективни причини – 41%. **(табл.5)**

Таблица 5: Проведено лечение и негативиране на серологичните реакции, проследено във времето

Срокове		Penicillin G	Penicillin G Benzatin	Ceftriaxon	Doxycyclin	Комбинирано	Total		
Негативиране на серологията	до 6 м.	брой	1	7	0	7	6	21	
		%	0,3%	2,2%	0,0%	2,2%	1,9%	6,5%	
	до 1 г.	брой	5	11	1	1	25	43	
		%	1,5%	3,4%	0,3%	0,3%	7,7%	13,3%	
	до 2 г.	брой	0	10	1	0	22	33	
		%	0,0%	3,1%	0,3%	0,0%	6,8%	10,2%	
	до 3 г.	брой	1	1	0	0	14	16	
		%	0,3%	0,3%	0,0%	0,0%	4,3%	5,0%	
	персистира	брой	1	21	1	4	51	78	
		%	0,3%	6,5%	0,3%	1,2%	15,8%	24,1%	
	Няма информация	брой	10	44	6	13	59	132	
		%	3,1%	13,6%	1,9%	4,0%	18,3%	40,9%	
	Total		брой	18	94	9	25	177	323
			%	5,6%	29,1%	2,8%	7,7%	54,8%	100,0%

В заключение, заболяемостта от сифилис от 2008 г. до 2022 г. в област Плевен варира между 4,9 - 14,5 на 100 000 жители. След 2016 г. се забелязва тенденция за увеличаване на честотата на заболяването, като стойностите превишават от два до четири пъти националните данни. Демографският профил на пациент със сифилис в плевенска област е на възраст 20-35 години, живеещ в град, с образование средно (9-12 клас), несемеен, работещ или безработен. След 2016 г. прогресивно нарастват случаите на ко-инфекция сифилис-ХИВ. През последните години поради липсата на медикамент, терапията от първа линия с Benzathine Benzylpenicillin, Penicillin G Benzatin / Penicillin G е допълнена с цефалоспорици, доксициклин и азитромицин. Прилагането на адекватно лечение (самостоятелно или в комбинации) води до негативиране на резултатите в рамките на 2 години.

IV.2. Клинико-епидемиологичен анализ на сифилиса сред мъже, които правят секс с мъже (МСМ) в област Плевен (2008-2022 г.)

Цел на проучването е да се изследва епидемиологията и различните клинични характеристики на сифилиса при мъже, които правят секс с мъже (МСМ).

За да постигнем целта си бяха изпълнени следните **задачи**:

1. Да се установи честотата на МСМ пациенти с диагноза сифилис сред диспансеризирани лица с луес, като болните се разпределят по възраст, местоживеене, образование и професионална среда;
2. Във връзка с разпространението на ППБ да се проучат рисковите фактори за МСМ популацията – вредни зависимости, брой на партньорите и честота на сексуалните контакти, придружаващи заболявания;
3. С обстоен клиничен преглед, дерматологичен статус и серологични изследвания да се определи клиничния стадий на болестта, честотата и локализацията на клиничните симптоми на инфекцията. След поставяне на диагнозата и изписаната антибиотична терапия да се проследи във времето ефекта от лечението;

Материал и методи

Материал – За периода 2008 – 2022 година в университетската клиника по кожни и венерически заболявания в гр. Плевен са диагностицирани и лекувани 323 пациенти с различни форми сифилис. От тях са селектирани 50 лица, които са имали сексуален контакт със същия пол (MSM). Те са на възраст между 16 и 53 години (средна възраст 31.53 ± 9.026) самоопределили се като „мъжки пол“. Всички са подписали информирано съгласие за използване на клиничните данни без да се публикува лична информация.

Методи – В хода на ретроспективно и проспективно епидемиологично проучване, чрез срезов анализ да се установи честотата и процентния дял на МСМ, като пациентите са разпределени по възраст, етнос, местоживеене, семеен статус, образование, професия. Направен е анализ на рисковите фактори за разпространение на ППИ сред МСМ популацията

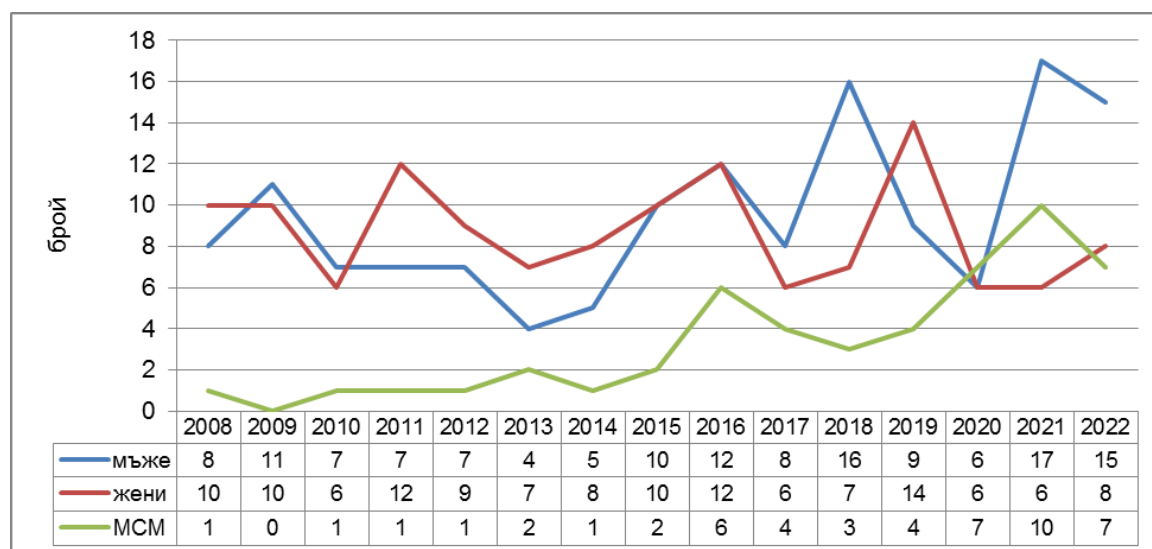
Клиничният метод се осъществява чрез снемане на подробна анамнеза, обстоен клиничен преглед и дерматологичен статус с описание на клинични симптоми на инфекцията. Регистрирани са различните клинични стадии на болестта – първичен, вторичен, латентен. Изписана е антибиотична терапия, ефекта от която е проследен във времето чрез негативизиране на серологичните проби, като болните с ко-инфекция сифилис/ХИВ са насочени към клиника по инфекциозни болести за лечение.

Лабораторните методи за диагностика и контрол включват серологичните тестове RPR (rapid plasma reagin), ТРНА (Treponema Pallidum Hemagglutination Assay) и ELISA IgM-IgG за сифилис, а за HIV носителство са приложени ELISA HIV1/2 Ag-Ab и HIV1/2 Rapid test.

Получените резултати са обработени със статистическите програма SPSS v.26 и EXCEL. Описани са чрез таблици, графики и числови величини (проценти, коефициенти, средни величини, стандартно отклонение и др.). Използваните статистически методи за анализ на резултатите са дескриптивна статистика, вариационен и корелационен анализ. За ниво на значимост е приет $p < 0.05$.

Резултати

За 15 годишен период (2008-2022 г.) са диагностицирани, регистрирани и лекувани 323 лица от двата пола с различни форми на сифилис – 192 мъже и 131 жени (1.5 : 1). Популацията МСМ от 50 мъже представлява 15,5% от общо лекуваните пациенти със същата диагноза и 26% от заболялите мъже. (фиг.6)



Фигура 6: Тренд на сифилиса през годините, с разпределението по пол и МСМ

Прави впечатление високият брой хомосексуални индивиди, регистрирани след 2016 г. (41 пациенти, 82% от всички), като 24, 48% от всички, са по време на КОВИД-19 пандемията – 2020-2022 г.

Пациентите са на възраст между 16 и 53 години (средна възраст 31.53 ± 9.026). Демографските характеристики на МСМ са посочени в **таблица (табл.6)**

Таблица 6: Социодемографска характеристика на МСМ

Индикатори		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Възрастова група	16-20	2	4,0	4,0	4,0
	20-29	27	54,0	54,0	58,0
	30-39	11	22,0	22,0	80,0
	40-49	6	12,0	12,0	92,0
	> 50	4	8,0	8,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	
Етнос	Българи	39	78,0	78,0	78,0
	Роми	11	22,0	22,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	

	Индикатори	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Место- живеене	Град	41	82,0	82,0	82,0
	Село / малък град	9	18,0	18,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	
Образование	Начално и основно	4	8,0	8,0	8,0
	средно	19	38,0	38,0	46,0
	Средно специално	10	20,0	20,0	66,0
	Висше	17	34,0	34,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	
Семеен статус	Семеен	2	4,0	4,0	4,0
	Несемеен	42	84,0	84,0	88,0
	Разведен	4	8,0	8,0	96,0
	Съжителство	1	2,0	2,0	98,0
	Дете	1	2,0	2,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	
Трудова заетост	Студент	4	8,0	8,0	8,0
	Работещ	28	56,0	56,0	64,0
	Свободна професия	5	10,0	10,0	74,0
	Затворник	2	4,0	4,0	78,0
	Мъжко жиголо	1	2,0	2,0	80,0
	Безработен	10	20,0	20,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	

Според възрастта на 50-те MSM най-засегната е възрастовата група 20-29 г. (54%), следвана от 30-39 г. (22%). 78% са с български етнически произход, 82% от тях живеят в големи и средно големи градове, 92% от тях са с образование средно и над средно (34% са висшисти), 84% са несемейни, 56% са професионалисти в работата си, безработни са 20%.

При оценката на рисковите фактори прави впечатление, че 28% злоупотребяват с алкохол, цигари и наркотични вещества едновременно, 32% с алкохол и едва 12% не съобщават за вредни навици. Данните, свързани със сексуалните активности посочват, че 88% от тях са имали 2 и повече сексуални контакти, 30% имат постоянен партньор, 70% съобщават за случайни контакти. За 62% последният сексуален акт е с давност до 3 месеца, при 24% от 3 до 6 месеца. **(табл.7)** Изчисленията на риска показват, че MSM които злоупотребяват с алкохол или комбинират алкохол с наркотични вещества се заразяват над 2 пъти по-често (OR 2.25; 95%CI: 1.0108-5.0083; p<0.05), а тези имали контакт със случаен партньор са застрашени от трепонемна инфекция 5,5 пъти в сравнения с тези с постоянен партньор (OR 5,4; 95%CI: 2.3145-12.8072; p<0.001).

Таблица 7: Епидемиология на сифилиса при МСМ

Индикатори	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent	
Рискови фактори	Не съобщава	6	12,0	12,0	12,0
	Алкохол	16	32,0	32,0	44,0
	Цигари	13	26,0	26,0	70,0
	Наркотици	1	2,0	2,0	72,0
	Всички	14	28,0	28,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	
Секс. контакти	еднократни	6	12,0	12,0	12,0
	множествени	44	88,0	88,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	
Секс. партньор	Случаен	35	70,0	70,0	70,0
	постоянен	15	30,0	30,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	
Последен секс. контакт	< 3 месеца	31	62,0	62,0	62,0
	3-6 months	12	24,0	24,0	86,0
	> 6 months	7	14,0	14,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	

Повече от половината пациенти (52%) нямат съпровождащи заболявания, единични са случаите на коинфекция с хламидия, кандида и папилома вирус, но 13 (26%) съчетават с ХИВ носителство. За сравнение, от общо регистрираните 323 индивиди 17 (5,3%) са с коинфекция сифилис/ХИВ.

Активно са потърсили медицинска помощ 58%, посочени като източник са 8%, а като контактни 6%. В хода на профилактични прегледи са открити 28% от тях – 8% при кръводаряване, 12% при изследвания за други системни болести и едва 4% по желание). Всички пациенти са серологично верифицирани със скрининговия RPR тест, и специфичните за сифилис TRHA и ELISA IgM-IgG. Изследвани са и за ХИВ. Негативни са 20% от RPR тест, а тестовете с титър 1:16 (24%) и 1:32 (26%) са най-чести. Диагнозата при отрицателните скринингови тестове, както и при всички останали, е потвърдена чрез TRHA. **(табл.8)** Не се установи корелативна зависимост на титъра при скрининговия RPR тест с клиничната форма на сифилис ($p > 0.05$).

Анализът на клиничната картина и серологичната диагностика обективизират 22% с първичен сифилис, по 34% за вторичен и ранен латентен и 6% късен латентен. Локализацията на патологичните кожно-лигавични промени е с най-висока честота в гениталната зона (34%), в ано-ректалната (10%), в орофарингиалната (8%), с друга екстрагенитална локализация са 8% и в 40% не може да бъде установена в хода на латентните форми на болестта. **(табл.9)**

Таблица 8: Диагностика на сифилиса при МСМ

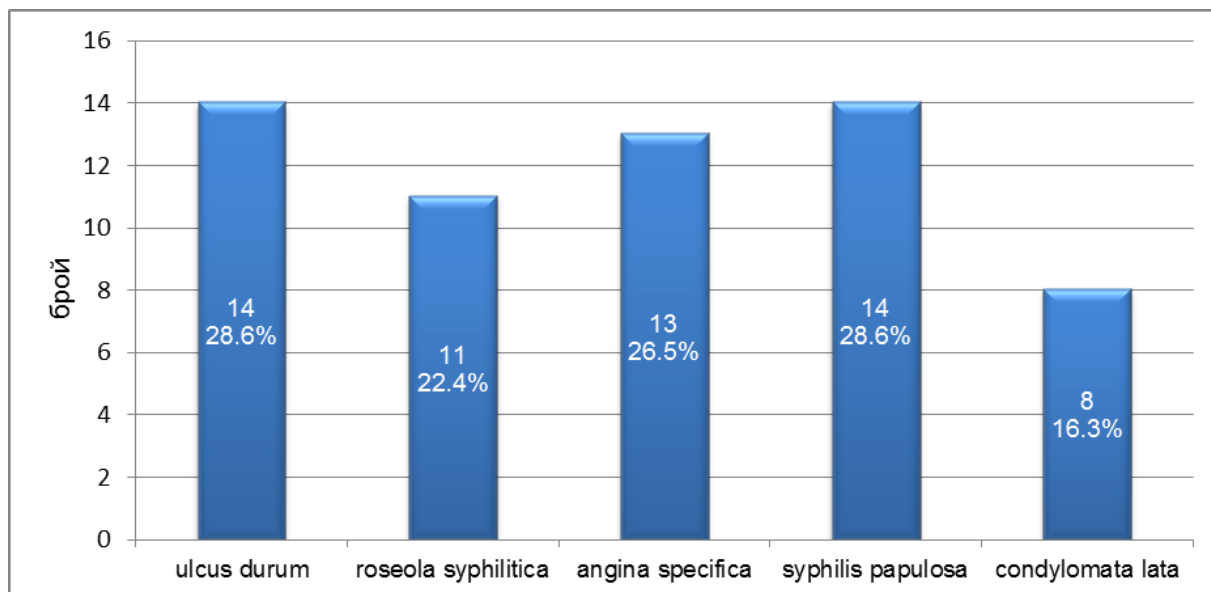
Индикатори		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Повод за изследването	Клиничен преглед	29	58,0	58,0	58,0
	Проф. изследване	14	28,0	28,0	86,0
	Посочен за източник	4	8,0	8,0	94,0
	Посочен за контактен	3	6,0	6,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	
Профил на изследването	Кръводаряване	4	8,0	8,0	8,0
	Хоспитализация	2	4,0	4,0	12,0
	За работа	1	2,0	2,0	14,0
	Друга болест	6	12,0	12,0	26,0
	Собствено желание	2	4,0	4,0	30,0
	Няма информация	35	70,0	70,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	
RPR test-титър	негативен	10	20,0	20,0	20,0
	1:4	6	12,0	12,0	32,0
	1:8	8	16,0	16,0	48,0
	1:16	12	24,0	24,0	72,0
	1:32	13	26,0	26,0	98,0
	1:128	1	2,0	2,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	

Таблица 9: Клинична характеристика на сифилиса при МСМ

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Клиничен стадий	Първичен	11	22,0	22,0	22,0
	Вторичен	17	34,0	34,0	56,0
	Ранен латентен	17	34,0	34,0	90,0
	Невролуес	1	2,0	2,0	92,0
	Късен латентен	3	6,0	6,0	98,0
	Друг	1	2,0	2,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	
Локализация на клиничните промени	Генитална	17	34,0	34,0	34,0
	Аноректална	5	10,0	10,0	44,0
	Орофарингеална	4	8,0	8,0	52,0
	Неизвестна	20	40,0	40,0	92,0
	друга	4	8,0	8,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	

Клиничните симптоми са твърд шанкър в 28,6%, макулозни сифилиди (розеоли и ангина) в 49% и папулозни сифилиди (папули и плоски кондилони) в 45% от

50-те МСМ. Сумата от процентите е по-голяма от 100% поради факта, че при пациентите има повече от един симптом. (фиг.7)



Фигура 7: Клинични симптоми при 50 МСМ болни от сифилис

Установена е значима корелация между клиничната форма на болестта и локализацията на патологичните кожно-лигавични лезии ($r=0.628$; $p<0.001$; $N=50$), както и връзката между клиничните симптоми и клиничната форма – улкус дурум с първичния сифилис ($r=0.811$; $p<0.001$; $N=50$), макулозните ($r=0.912$, $p<0.001$, $N=50$) и папулозните сифилиди ($r=0.681$, $p<0.001$, $N=50$) с вторичния период.

Терапията включва лечение с депо пеницилин 2 400 000 UI един път седмично при 34% от пациентите, както и комбинация от антибиотици при 60% от тях. Ефектът от лечението е проследяван периодично, като 58% са били на контролен преглед и изследвания 1 до три пъти, 28% от 4 до 7 пъти, 6% от 8 до 10 пъти. Следствие адекватната антибиотична терапия 8% негативират позитивната си серология си до 6-ия месец, 12% до 12-ия месец, 28% до 24-ия месец. Същевременно, за 34% от луетиците няма данни, поради прекъснат контакт с клиниката (променено местожителство, заминаване в чужбина, по свое желание и пр.). (табл. 10)

В заключение, резултатите от нашето проучване показват, че броят на диагностицираните и лекувани случаи на сифилис в Плевенската дерматологична клиника нараства след 2016 г. Нараства и процентът на заразените МСМ. Обезпокоителен е фактът, че се увеличава броят на хомосексуалните индивиди с ко-инфекцията сифилис/ХИВ. Тези факти отговарят на данните публикувани в научната литература през последните 10 години. Нужен е квалифициран медицински подход в хода на клиничен преглед за идентифициране на инфекцията и адекватно лечение, проследено до негативиране на специфичната серология. Оценката на сексуалния риск,

препоръки за безопасен секс и ограничаване на сексуалните контакти, редовно тестване за полово предавани инфекции са само част от дейността по превенцията и контрола на сифилиса сред МСМ популацията.

Таблица 10: Лечение на сифилиса при МСМ

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Антибиотици	Penicillin G	1	2,0	2,0
	Penicillin Depot	17	34,0	36,0
	Cephalosporine	1	2,0	38,0
	Doxycycline	1	2,0	40,0
	Combined	30	60,0	60,0
	Total	50	100,0	100,0
Брой контролни визити	1-3	29	58,0	58,0
	4-7	14	28,0	86,0
	8-10	6	12,0	98,0
	> 10	1	2,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0
Негативна серология	1-6 месеца	4	8,0	8,0
	6 м. – 1 година	6	12,0	20,0
	1 – 2 г.	14	28,0	48,0
	2 – 3 г.	1	2,0	50,0
	> 3 г.	8	16,0	66,0
	Няма информация	17	34,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0

IV.3. Клинико-епидециологичен анализ на сифилиса сред ромската етническа общност в област Плевен (2008-2022)

Цел на изследването е да се определи честотата на сифилис сред ромския етнос в област Плевен и да се опишат социо-демографските и клинични характеристики на заболялите роми.

Материал и методи

В периода 2008-2022 година 113 пациенти от ромски произход, боледуващи от различни форми на сифилис, са диагностицирани и лекувани в клиниката по кожни и венерологични заболявания в университетската болница в гр. Плевен. Те са на средна възраст 28.50 ± 11.80 , мъжете са 51 (45,13%), а жените са 62 (54,87%). Диагнозата се основава на анамнезата на пациента, физикалния преглед и е потвърдена със серологични диагностични методи.

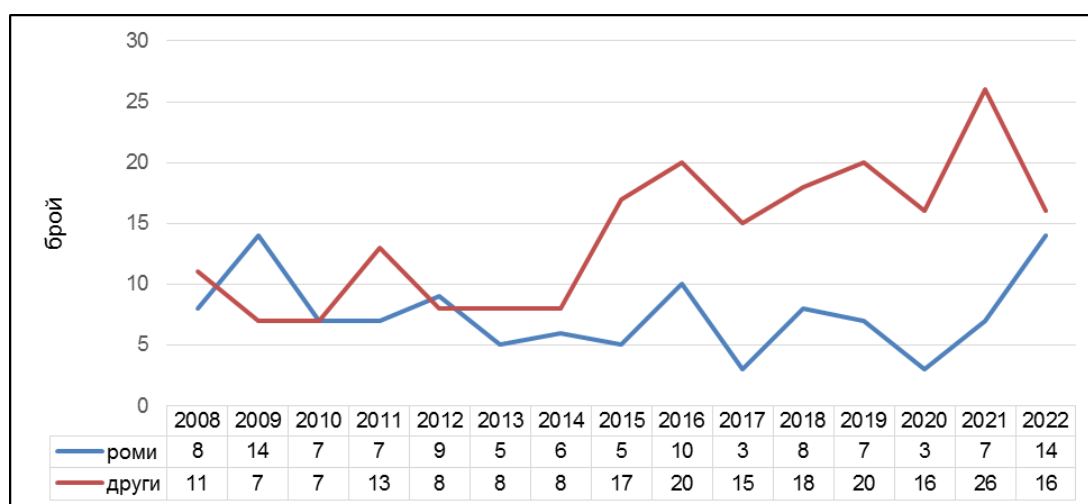
Данните за демографските характеристики на ромите-пациенти (възраст, пол, местоживееене, семейно положение, образование, трудова заетост и сексуална ориентация) са ретроспективно извлечени от техните регистрационни картони, попълването на които е задължително според нормативната уредба в Р. България. При обработка на данните са приложени дискриптивна статистика и

сравнителен анализ (χ^2 test и Fisher's exact test). Всички стойности на коефициента „P“ се основават на two-tailed tests и $p < 0,05$ се счита за значимо.

Резултати

През периода 2008–2022 г. ромите представляват средно 35% от всички регистрирани случаи на сифилис. Честотата на сифилис сред тях и другите етнически групи от населението на област Плевен е представено по години във фигура 8.

Въз основа на данните от последните две преброявания на населението в България (2011 г. и 2021 г.) дялът на ромите в общото население на Плевенска област варира между 4,09% - 3,09%, като при тях инфекцията е по-разпространена в сравнение с останалите болни от населението на региона - 13 пъти по-често през 2011 г. и 10 пъти през 2021 г.



Фигура 8: Честота на сифилиса сред ромското население и другите етнически групи в областта през годините

Представена по петилетки честотата на сифилиса сред ромите и другите етнически групи от населението на Плевенска област установява значима разлика в честотното разпределение на пациентите от двете субпопулации за трите 5-годишни периода – $\chi^2(2) = 11,68$, $p = 0,003$, $N = 323$. (**табл.11**)

Таблица 11: Честота на сифилиса сред ромското население и другите етнически групи в област Плевен за трите петилетки от 2008 до 2022 г.

Честота на сифилиса	Ромски етнос		Друг етнос		P value
	Count	%	Count	%	
In a 5 year period					< 0.005
2008-2012	45	39,8	46	21,9	
2013-2017	29	25,7	68	32,4	
2018-2022	39	34,5	96	45,7	
Total	113	100	210	100	

Сред ромите със сифилис мъжете са 45,13%, а жените са 54,87%. Те са на възраст от 0 до 63 г., (средна възраст $28 \pm 11,8$ срещу $35,30 \pm 14,4$ при другите

пациенти). Най-засегнатата възраст е 20–29 години (44,2%). Неженени са 32,7%, а в съжителство без брак са 48,8%. С начално и основно образование са 48,7%, безработни са 54%, хетеросексуални са 82,3%. Мъжете роми, декларирали че са хомосексуалисти представляват 9,7% от всички болни и 21,5% от мъжете. Сред жените роми 11,5% са проститутки, 14% са били бременни, 15% са родилки. С ранен сифилис (8 с първичен, 24 с вторичен и 61 с ранен латентен) са 82,3%, случаите на вроден сифилис са 5 (4,4%). Има сигнификантни разлики в почти всички наблюдавани характеристики между болните роми и болните от другите етнически групи. (*табл. 12*)

Таблица 12: Социо-демографски характеристики на болните от сифилис роми и лица от другите етнически групи в област Плевен за периода 2008-2022 г.

Индикатори	Роми		Друг етнос		P value
	брой	%	брой	%	
Пол					< 0.001
мъже	51	45.13	141	67.14	
жени	62	54.87	69	32.86	
Възрастови групи					< 0.05
< 15	6	5.3	7	3.3	
16-19	13	11,5	9	4,3	
20-29	50	44,2	70	33,3	
30-39	28	24,8	53	25,3	
40-49	9	8,0	31	14,8	
> 50	7	6,2	40	19,0	
Местожителство					< 0.001
Град	56	49,55	155	73,8	
Село / малък град	57	50,45	55	22,2	
Образование					< 0.001
Без (<7 years)	5	4,5	5	2,4	
Основно (7-14 years)	55	48,7	17	8,1	
Средно (15-19 years)	52	46,0	146	69,5	
Висше	1	0,8	42	20,0	
Семеен статус					< 0.001
Семейни	17	15,1	47	22,4	
Несемейни	37	32,7	97	46,2	
Разведени	3	2,6	15	7,1	
Вдовец / вдовица	1	0,8	10	4,8	
В съжителство	55	48,8	41	19,5	
Трудова заетост					< 0.001
Дете / ученик / студент	8	7,1	19	9,2	
Работещи	24	21,3	116	55,3	
Безработни	61	54,0	63	30,0	
Затворници	5	4,5	2	0,9	

Проституиращи*	13	11,5	5	2,4	
Пенсионери	2	1,6	15	7,2	
Сексуална ориентация					> 0.05
Хетеросексуални	93	82,3	161	76,6	
Хомосексуални**	11	9,7	39	18,6	
Отказват да отговорят	4	3,5	5	2,4	
Неприложимо (деца)	5	4,5	5	2,4	

* всички проституиращи са жени ** всички хомосексуалисти са MSM

Резултатите показват, че ромите са по-млади, по-ниско образовани, по-често живеещи в съжителство без брак и безработни. В проучваната популация сред ромите има повече проституиращи жени (11,5% срещу 2,4%) и по-малък процент хомосексуалисти (9,7% срещу 18,6%).

Вредните навици, сексуалното поведение, честотата на сексуалните контакти са описани в таблица..., като при сравнението на болните роми с другата субпопулация се установява статистически значими разлики в разпределението в две от групите индикатори: за „честота на сексуалните контакти“ $\chi^2(2)=25.626$, $p<0.001$; за „последен сексуален контакт“ $\chi^2(3)=11.636$; $p<0.01$ (**табл. 13**)

Таблица 13: Рискови фактори и придружаващи болести при инфектираните роми

Индикатори		Роми	Друг етнос	Total	p
Вредни навици					> 0.05
алкохол	брой	27	52	79	
	% от всички	8.40%	16.10%	24.50%	
цигари	брой	31	46	77	
	% от всички	9.60%	14.20%	23.80%	
наркотици	брой	3	2	5	
	% от всички	0.90%	0.60%	1.50%	
всички	брой	15	27	42	
	% от всички	4.60%	8.40%	13.00%	
ниито един	брой	37	83	120	
	% от всички	11.40%	25.70%	37.10%	
Total	брой	113	210	323	
	% от всички	35.00%	65.00%	100.00%	
Честота на сексуалните контакти					< 0.001
Няма (деца)	брой	5	5	10	
	% от всички	1.50%	1.50%	3.10%	
еднократно	брой	22	101	123	
	% от всички	6.80%	31.30%	38.10%	
многократно	брой	86	104	190	
	% от всички	26.60%	32.20%	58.80%	
Total	брой	113	210	323	
	% от всички	35.00%	65.00%	100.00%	

Партньори					> 0.05
Няма (деца)	брой	5	5	10	
	% от всички	1.50%	1.50%	3.10%	
случаен	брой	61	131	192	
	% от всички	18.90%	40.60%	59.40%	
постоянен	брой	47	74	121	
	% от всички	14.60%	22.90%	37.50%	
Total	брой	113	210	323	
	% от всички	35.00%	65.00%	100.00%	
Последен сексуален контакт					< 0.01
Няма (деца)	брой	5	5	10	
	% от всички	1.50%	1.50%	3.10%	
до 3 м.	брой	64	101	165	
	% от всички	19.80%	31.30%	51.10%	
3-6 м.	брой	33	51	84	
	% от всички	10.20%	15.80%	26.00%	
над 6 м.	брой	11	53	64	
	% от всички	3.40%	16.40%	19.80%	
Total	брой	113	210	323	
	% от всички	35.00%	65.00%	100.00%	
Коморбидности					> 0.05
Гонорея	брой	2	0	2	
	% от всички	0.60%	0.00%	0.60%	
Хламидиоза	брой	1	2	3	
	% от всички	0.30%	0.60%	0.90%	
Кандидоза	брой	0	2	2	
	% от всички	0.00%	0.60%	0.60%	
Херпес	брой	0	1	1	
	% от всички	0.00%	0.30%	0.30%	
Папилома	брой	1	4	5	
	% от всички	0.30%	1.20%	1.50%	
ХИВ	брой	1	16	17	
	% от всички	0.30%	5.00%	5.30%	
други системни	брой	21	41	62	
	% от всички	6.50%	12.70%	19.20%	
няма	брой	87	144	231	
	% от всички	26.90%	44.60%	71.50%	
Total	брой	113	210	323	
	% от всички	35.00%	65.00%	100.00%	

Вредните навици са еднакви и за двете субпопулации, като тютюнопушенето и приема на алкохол са традиционни за българския начин на живот, употребата на наркотични вещества обичайно не се признава, а високият процент на посочилите, че нямат никакъв вреден навик със сигурност е лъжлив. 86 роми (76% от тях и 27% от всички) посочват чести многократни сексуални контакти, за 61 (54% от ромите) тези контакти са със случаен партньор, а за 64 от тях

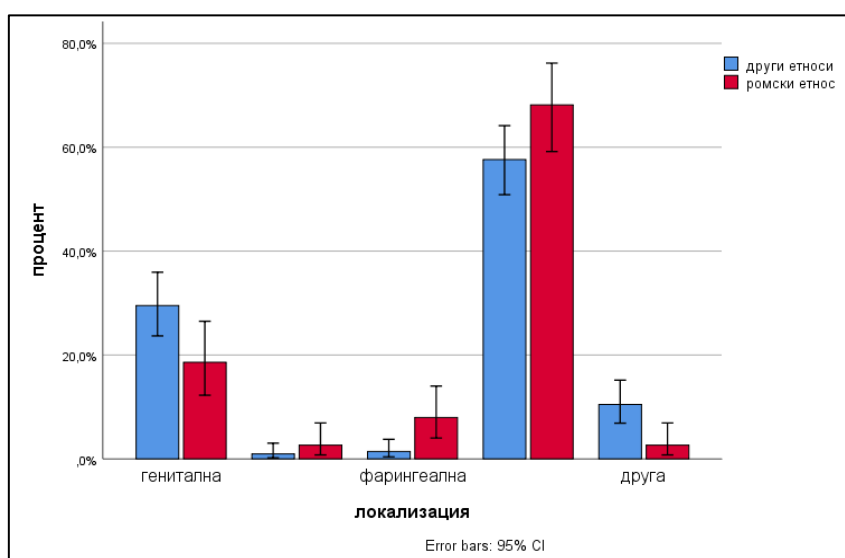
(56,6%) последният сексуален акт е в рамките на до 3 месечен период. Ниска, до липсваща, е ко-инфекция на сифилис с други ППИ – един хетеросексуален с ХИВ, един с хламидиоза и двама с гонорея.

Анализирайки периодите на сифилис, се отчита най-висока честота на ранният латентен сифилис (54%), следван от вторичния (21,2%) и късния латентен луес (10,6%). Латентните форми представляват 64,6% от всички и е логично локализацията на клиничните стигми на заболяването да остава неизвестна в 68,1% от болните роми. Обичайно, гениталната локализация е най-честа – 18,6%, следвана от орофарингеалната – 8% (*табл. 14. и фиг. 9*)

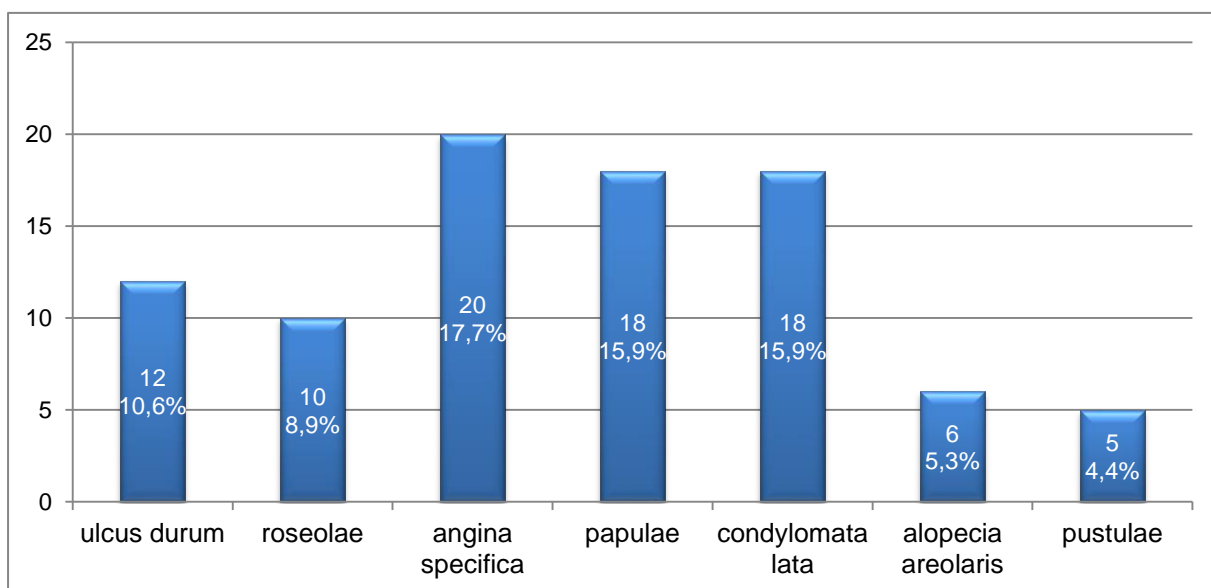
Таблица 14: Клиничен стадий на сифилиса и локализация на патологичните промени при ромите

Индикатори		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Клинична форма	първичен	8	7,1	7,1	7,1
	вторичен	24	21,2	21,2	28,3
	ранен латентен	61	54,0	54,0	82,3
	невросифилис	1	,9	,9	83,2
	късен латентен	12	10,6	10,6	93,8
	неуточнен	2	1,8	1,8	95,6
	вроден	5	4,4	4,4	100,0
	Total	113	100,0	100,0	
Локализация	генитална	21	18,6	18,6	18,6
	аноректална	3	2,7	2,7	21,2
	фарингеална	9	8,0	8,0	29,2
	неизвестна	77	68,1	68,1	97,3
	друга	3	2,7	2,7	100,0
	Total	113	100,0	100,0	

При сравнението на болните роми с другата субпопулация се установява значима статистически разлика в честотното разпределение на локализацията на обривите между групите - $\chi^2(4)=20,379$; $p=0,000$



Фигура 9: Разпределение на локализацията на патологичните лезии в двете субпопулации



Фигура 10: Клинична характеристика на сифилиса при ромите

Чрез клиничен преглед са открити 26,3% от инфектираните роми, 59,3% чрез профилактични и задължителни изследвания. Бременните ромки са 16 (14,2%), родилките са 17 (15%), от кръводаряване са открити 13 (11,5%). Едва трима (2,7%) са се изследвали по тяхно желание, което е крайно тревожен факт. (табл. 15)

Таблица 15: Диагностика на сифилиса при ромите

Индикатори		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Повод за изследването	клиничен преглед	30	26,5	26,5	26,5
	проф.изследване	67	59,3	59,3	85,8
	посочен като източник	11	9,7	9,7	95,6
	посочен като контактен	5	4,4	4,4	100,0
	Total	113	100,0	100,0	
Профил на изследването	бременност	16	14,2	14,2	14,2
	брак	6	5,3	5,3	19,5
	кръводаряване	13	11,5	11,5	31,0
	детско заведение	2	1,8	1,8	32,7
	хоспитализация	4	3,5	3,5	36,3
	друга болест	7	6,2	6,2	42,5
	секс насилие	1	,9	,9	43,4
	по желание	3	2,7	2,7	46,0
	родилка	17	15,0	15,0	61,1
	НП	44	38,9	38,9	100,0
	Total	113	100,0	100,0	

Ефектът от тези данни е посочен в таблица 16 – аборт (3,5% от регистрираните роми), 14 мъртви раждания (12,4%), 5 болни новородени деца (4,4%), 5 стерлитета (4,4%). Новородените 30 здрави деца (26,5%) са следствие ефективно лечение по време на бремеността. **(табл. 16)**

Таблица 16: Родилна анамнеза при ромите, сравнена с тази при другите етнически групи

Родилна анамнеза		Роми	Друг етнос	Total
аборт	Count	4	4	8
	% within родилна анамнеза	50.0%	50.0%	100.0%
	% within роми	3.5%	1.9%	2.5%
	% of Total	1.2%	1.2%	2.5%
мъртво раждане	Count	14	2	16
	% within родилна анамнеза	87.5%	12.5%	100.0%
	% within роми	12.4%	1.0%	5.0%
	% of Total	4.3%	0.6%	5.0%
родени болни	Count	5	4	9
	% within родилна анамнеза	55.6%	44.4%	100.0%
	% within роми	4.4%	1.9%	2.8%
	% of Total	1.5%	1.2%	2.8%
родени здрави	Count	30	34	64
	% within родилна анамнеза	46.9%	53.1%	100.0%
	% within роми	26.5%	16.2%	19.8%
	% of Total	9.3%	10.5%	19.8%
стерлитет	Count	5	8	13
	% within родилна анамнеза	38.5%	61.5%	100.0%
	% within роми	4.4%	3.8%	4.0%
	% of Total	1.5%	2.5%	4.0%
Неприложимо (мъже и деца)	Count	55	158	213
	% within родилна анамнеза	25.8%	74.2%	100.0%
	% within роми	48.7%	75.2%	65.9%
	% of Total	17.0%	48.9%	65.9%
Total	Count	113	210	323
	% within родилна анамнеза	35.0%	65.0%	100.0%
	% within роми	100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total	35.0%	65.0%	100.0%

В лечението на сифилиса и проследяване на ефекта от терапията са спазени всички указания на Министерството на здравеопазването, адаптирани към всеки етап от развитието на инфекцията – бременните жени и новородените са третирани с кристален Penicillin G (8%). Монотерапия с депо-пеницилини (Benzathine Benzylpenicillin, Penicillin G Benzatin) е приложена в 22,1% от случаите. Най-често е прилагана схемата на комбинирано лечение, при която

след период на пеницилотерапия лечението продължава с цефалоспорини, Doxycyclin или Azitromycin. (54%). Единични са случаите на венозна терапия с Ceftriaxon в началото с последващ курс депо-пеницилин с мускулно приложение. Отговорът на лечението с негативиране на серологията е оценен на 6 месеца, 1-ва, 2-ра, 3-година от лечението, като са отчетени и случаите със персистиращи положителни серологични резултати. Комбинираните терапии водят до негативиране на тестовете до третата година в 9,7% от случаите, а след третата година положителна серология персистира в 23,9%. Както и при анализа на цялата боледуваща от сифилис популация в област Плевен и при ромите прави впечатление големият брой на лицата за които „няма информация“, най-вече по субективни причини – 47,8%. **(табл.17)** В тази връзка, за този индикатор направихме сравнение между двете субпопулации – 78 лица от другите етноси (37,15%) и 54 роми (47,8%), като с Mann-Whitney U test се установи, че има сигнификантна разлика в разпределението на индикатора за представителите на другите етноси (среден ранг 153.17) и за ромите (ср. ранг 178.41), $U = 10011.0$, $p = 0.015$, с по-малка от типичната големина на ефекта – $r = 0.14$.

Таблица 17: Лечение и ефект от лечението на сифилиса при ромите

Срокове		Вид лечение					Total	
		Penicillin G	Penicillin G Benzatin	Ceftriaxon	Doxycyclin	Комбинирано		
Негативиране на серологията	1 до 6 м.	брой	0	1	0	4	1	6
		%	0.0%	0.9%	0.0%	3.5%	0.9%	5.3%
	до 1 г.	брой	3	0	0	0	5	8
		%	2.7%	0.0%	0.0%	0.0%	4.4%	7.1%
	до 2 г.	брой	0	3	0	0	4	7
		%	0.0%	2.7%	0.0%	0.0%	3.5%	6.2%
	до 3 г.	брой	1	1	0	0	9	11
		%	0.9%	0.9%	0.0%	0.0%	8.0%	9.7%
	персистира	брой	1	6	1	0	19	27
		%	0.9%	5.3%	0.9%	0.0%	16.8%	23.9%
	Няма информация	брой	4	14	5	8	23	54
		%	3.5%	12.4%	4.4%	7.1%	20.4%	47.8%
	Total	брой	9	25	6	12	61	113
		%	8.0%	22.1%	5.3%	10.6%	54.0%	100.0%

Резултатите от нашето проучване за ромската етническа група показват, че броят на диагностицираните и лекувани случаи на сифилис сред тях в Плевенската дерматологична клиника нараства след 2018 г. Ромите са по-млади, по-необразовани, по-често безработни, повечето във възрастта 20-29 г. и честотата на инфекцията е 10-13 пъти по-висока в сравнение с другите етноси, живеещи в областта. Тези факти отговарят на данните през

последните 15 години публикувани в научната литература от други автори от Централна и Източна Европа, вкл. Балканите, където живеят около 70% от ромската популация на континента. Като цяло социалните, икономическите, битовите и здравните проблеми на ромските общества представляват съществен проблем за общественото здраве в различните страни в стремежа за интеграция на ромите. Ограничаването на сексуалния риск чрез препоръки за намаляване броя на сексуалните контакти, безопасен секс, редовно тестване за полово предавани инфекции са само част от дейността по превенцията и контрола не само на сифилиса, но и на другите ППИ сред ромската популация.

IV.4. Описание на клинични случаи

IV.4.1. Сифилитичен увеит при ХИВ-позитивен пациент

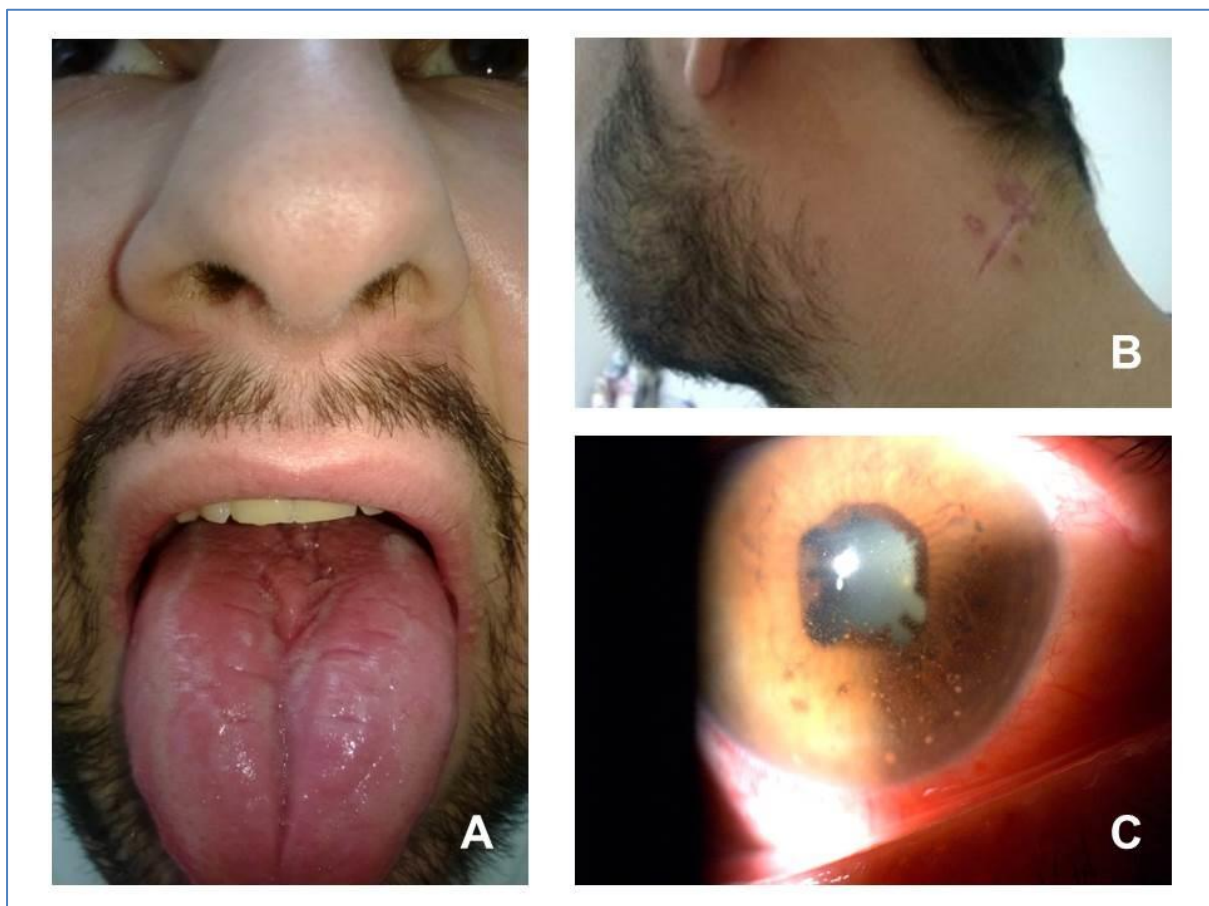
Представяме случай на 27-годишен хомосексуалист от ромския етнос, хоспитализиран в Клиниката по Офталмология с диагноза Увеит и тримесечна история за намалено зрение и плуващи черни петна в лявото око, придружено от силно главоболие. През последните седмици има нарушено зрение и в дясно. Съобщава, че преди година (януари 2014 г.) е имал неболезнена язва на члена, която преминала спонтанно без лечение. През септември 2014 г. забелязал подуване на жлезите на врата, имал висока температура, отпадналост, болки в гърлото. Лекуван с Парацетамол 3-4 дни. Постепенно се увеличили периферните лимфните възли – под мишниците и долната челюст, в слабините. През октомври 2014 г. е насочен към хематолог със съмнение за лимфом или инфекциозна мононуклеоза. Осъществява се ексцизионна биопсия на лимфен възел на врата. Тогава забелязва и прогресивно нарушение на зрението, предимно в ляво. **(табл. 18)**

Таблица 18: История на заболяването и еволюция на клинични прояви при пациента

Периоди	Симптоматика	Динамика на състоянието
Януари 2014 г.	Генитална язва (Ulcus durum)	Преминала спонтанно без лечение
Септември 2014 г.	Треска, отпадналост, болки в гърлото, увеличени лимфни възли на врата - първичен клиничен комплекс	Прием на Paracetamol за 3-4 дни
Октомври 2014 г.	С клиника на остра ХИВ инфекция постепенно се развива дисеминирана лимфаденомегалия	Консултация с хематолог и биопсия от ЛВ – изключва се лимфом, морфологична картина най-близка до Инфекциозна мононуклеоза
Декември 2014 г.	Прогресиращи зрителни нарушения в ляво	От ПМК – анемичен синдром и моноцитоза
Януари 2015 г.	Увеит на двете очи	Хоспитализация в клиника по очни болести
	Диагностициран сифилис и ХИВ инфекция	Консултация с дерматолог, серологично изследване

Дерматологичен статус: Гениталии – интактни, не се наблюдава постлезионален цикатрикс на члена. Орална мукоза – енантем на тонзили, небни дъги, език, една централна лонгитудинална бразда и хипертрофична лезия с неправилна форма и белезникави налепи на езика. Кожа – единични папулозни и пустулозни лезии в областта на брадата. Кожни придатъци – без промяна. Лимфни възли – силно увеличени, плътни, несрастнали помежду си и с околната кожа, подвижни, неболезнени в окципитална, субмандибуларна, аксиларна и ингвинална област. (**Фиг. 11А и 11В**)

Офталмологичен статус: По ендотела на роговицата – финни неконфлуиращи преципитати. ПК – дълбока. Тиндал +/- позитивен. Зеница – централна, ясна. Леща – прозрачна. Опацитати и излив в стъкловидното тяло. Съдове с възпалителен инфилтрат – точковиден ексудат по хода на съдовете. Макула – пръснати светлинни рефлексии без фовеоларен рефлекс. VOD = 1,0; VOS = 0,15; TOD = 14 mmHg; TOS = 13 mmHg (**фиг. 11С**)



Фигура 11: Клинична картина: А – патологични промени по лигавицата на езика; В – цикатрикс след екстирпация на лимфен възел с оглед изключване на лимфо-пролиферативно заболяване; С – Биомикроскопска картина на панувеит

Лабораторни изследвания: Доказаха наличие на активен Сифилис и ко-инфекция с вируса на СПИН. (**табл. 19**) ПКК – анемичен синдром и моноцитоза. Хистологичното изследване от лимфен възел на врата обективизира

морфологична картина, най-близка до инфекциозна мононуклеоза. Беше осъществена Електроенцефалография (ЕЕГ), която е в границите на нормата. Пациентът отказа лумбална пункция.

На основание клиничните данни и резултатите от лабораторните тестове се потвърди диагнозата Вторичен сифилис, пануеит и ко-инфекция с ХИВ.

Беше проведено интравенозно лечение с Penicillin G – 12 000 000 UI дневно / 4 x 3 млн.UI / за 14 дни, последвано от депо-пеницилинов препарат Benzatin benzylpenicillin 2 400 000 UI i.m. седмично – 5 седмици. Пациентът беше насочен за антиретровирусна терапия.

Таблица 19: Лабораторни изследвания и резултати

Тест	Резултат
ПКК	Hb – 97,0 g/l; Er – 3,43; Mo – 11,1 %
RPR (Rapid Plasma Reagin - nontreponemal)	positive (4+); titer 1:32
ТРНА (Treponema pallidum haemagglutination assay)	positive (4+)
Rapid HIV test ELISA (BIO-RAD, Genscreen Ultra HIV Ag-Ab)	positive positive
Western blot (InnoLia HIVI/II Score)	positive for HIV-1
Имунофенотипизация на лимфоцитни популации	Ly – 1373 (норма 1600-2400) CD4+ – 16,3 (нормо 36-46) Понижено съотношение Th / Ts
Хистологично изследване на лимфен възел	Фоликуларна хиперплазия с разширен паракортекс и множество едри лимфоидни клетки CD20+; CD30+; CD10-; EMA + клетки

Описаният случай на млад хомосексуален мъж с водеща клинична проява на сифилитичен увеит и ко-инфекция с вируса на СПИН е демонстрация на многообразната симптоматика на сифилиса, като един системен васкулит и има за цел да насочи нашето внимание към необходимостта от скринингови изследвания за полово предавани инфекции в диагностично-лечебни алгоритми.

IV.4.2. Случай на ранен вроден сифилис – мъртъв плод

Представяме 24 годишна жена от ромския етнос, бременна в VII-VIII лунарен месец постъпва по спешност в Родилно отделение, където ражда мъртъв, мацериран плод. Жената не е посещавала гинеколог по време на бременността, не е изследвана за сифилис. Има 4 живородени деца и 2 прекъснати бременности. Проституираща, живее на семейни начала с мъж с диагностициран латентен сифилис. Източникът на заразата е чужденец. След консултация с дерматолог и серологично изследване се установи Ранен вторичен сифилис с характерни, заразни обриви и силно позитивни

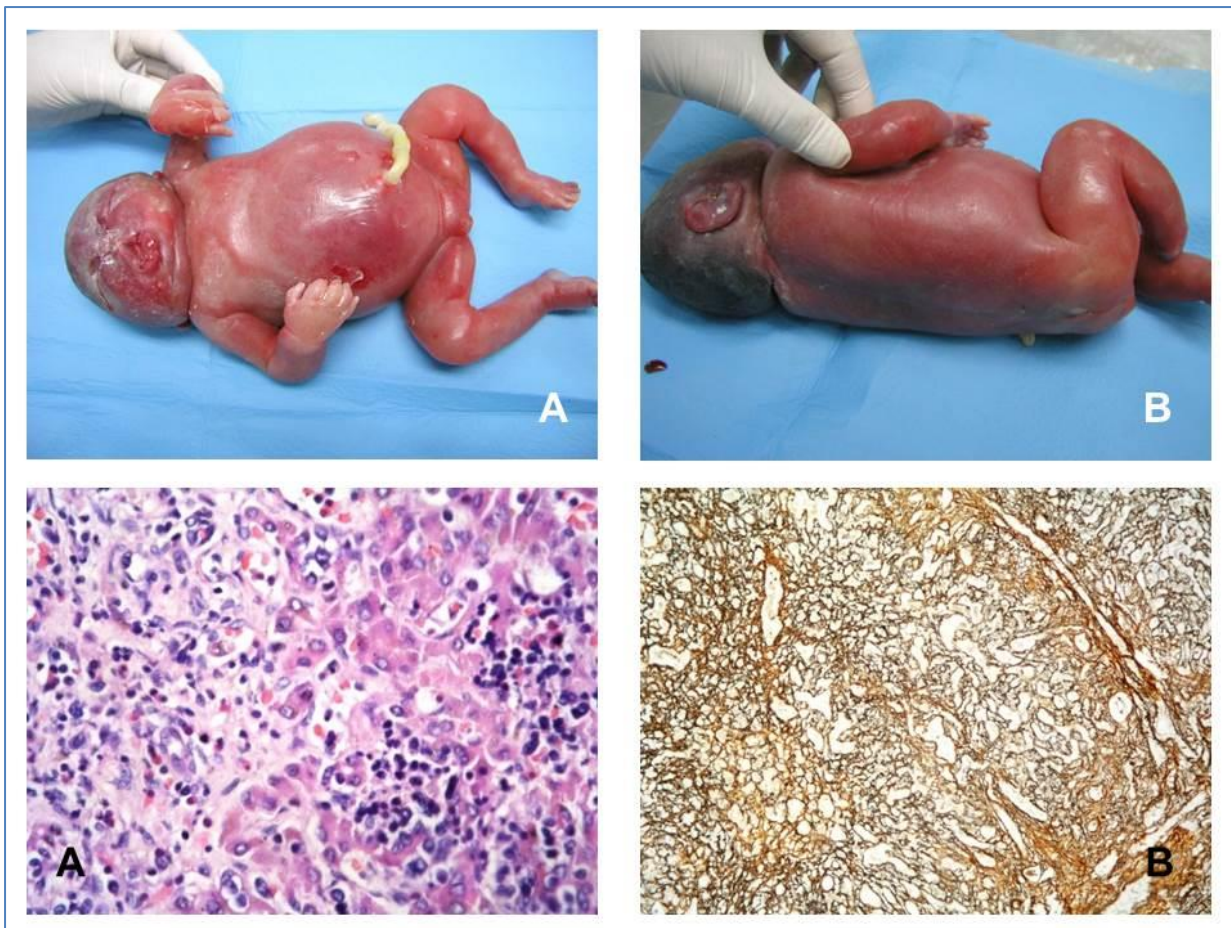
серологични тестове: VDRL /4+/, ТРНА /4+/, ELISA IgM/IgG positive. Дерматологичен статус: Дисеминирани по торса и крайниците, окръглени, хипопигментни макули без десквамация – *Leucoderma syphilitica*; Единични нумуларни, еритемни папули в областта на аксилата и гениталиите – *Condylomata lata*; Разнокалибрени, еритемни, периферно десквамирани, папулозни сифилиди по длани и стъпала – *Syphilis papulosa psoriasiformis*; Дифузен, изразен едем и енантем на тонзилите, небните дъги и уволата – *Angina syphilitica catarrhalis*; Еритемни, ерозивни, депапилиращи плаки на езика - *Plaques muqueuses*. (фиг.12) Уголемени лимфни възли в различни области – *Polyadenitis specifica*.



Фигура 12: А – *Leucoderma syphilitica*, *Condylomata lata*; В – *Syphilis papulosa psoriasiformis*; С – *Plaques muqueuses* et *Angina specifica*; D – *Condylomata lata axillae*

Патологоанатомична диагноза на мъртвия плод

Малформативен мъртвороден плод от женски пол в VII-VIII лунарен месец с външни белези – хидропс феталис, брахицефален череп, плоска лицева и тилна част, хоризонтални очни цепки, ниско разположени големи уши, цепка на горна устна, къс врат, сублуксация на гривнена става и четирипръстна бразда в ляво. Патологоанатомичното и хистологично изследване доказва голям междупредсърден дефект тип „*ostium secundum*” и *foramen ovale apertum*, генерализиран оток, цианоза на вътрешни органи, асцитна течност в коремната кухина. Във вътрешните органи черен дроб, надбъбреци, бъбреци, мозък се установи изразен лимфо-плазмоцитарен инфилтрат, огнищни некротични полета, задебелени съдови стени, съдова хиперемия. При оцветяване по Giemsa не се визуализира *Treponema pallidum* (позитивен резултат при това изследване не надвишава 10% и се определя като високо специфично, но ниско чувствително. (фиг.13)



Фигура 13: горе – малформативен мъртъв плод (А и В); долу – хистопатология на черен дроб: А-оцветяване HE, В-оцветяване Giemsa.

Представеният случай демонстрира мъртво раждане на плод с тегло 1350 гр., тежък хидропс и мацерация, мултиорганна недостатъчност, специфични хистопатологични данни за вътреутробна инфекция, роден от майка с доказан серологично и клинично вторичен сифилис в 28 гестационна седмица.

V. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ПРОУЧВАНИЯТА

V.1. Обсъждане на резултатите от анализа на заболяемостта от сифилис в област Плевен периода 2008 – 2022 г.

През 2023 г. Световната здравна организация публикува данни за честотата на ППИ според които повече от 1 милион жители на планетата се разболяват ежедневно от ППИ, като за сифилис честотата е 7,1 милион лица.

Сифилисът (луес, болест на Хофман) е сексуално-трансмисивна инфекция, причинена от бактерията *Трепонема pallidum*. Предава се чрез сексуален контакт (генитален, орален, анален или комбинации между тях), по кръвен път (кръвопреливане или трансплантация на органи) или трансплацентарно от зарамена майка на плода (вертикална трансмисия). Инкубационният период е 10-90 дни, след което клинично се извявява първичният сифилис – на мястото

на входната врата на инфекцията се появява първичният афект (безболезнен *ulcus durum*). След кратък латентен период следва серия от обриви по лигавиците и кожата – вторичен сифилис, след който отново следва латентен период с различна продължителност. Много години след първоначалната инфекция могат да се появят третични нодуларни и гумозни лезии на сифилиса заедно с висцерално мултиорганно засягане, включително сериозно съдово и неврологично увреждане. Въпреки, че луесът може да бъде ефективно излекуван, латентните форми са признак на нелекувана инфекция и се определят като ранен латентен сифилис (придобит < 1 година) и късен латентен (придобит > 1 година). Вроденият сифилис, ако не се лекува на време, води до раждане на мъртъв плод или ранна неонатална смърт. Също така, чрез клинична изява на генитални и/или аноректални язви, сифилисът може да увеличи риска от предаване и придобиване на ХИВ, особено сред MSM.

Сифилисът е комплексно инфекциозно заболяване, протичащо с периоди на обостряне и затихване, чиито клинични прояви са описвани от векове. Среща се по целия свят и честотата варира значително в зависимост от географското местоположение. Причинителят *T. Pallidum* е микроорганизъм, описан за първи път през 1905 г. Инфектирането става предимно чрез полов контакт и засяга лица от всички възрасти, като при вродения сифилис инфекцията се предава трансплацентарно от болна майка на плода. През последната декада се отчита световна тенденция за увеличаване разпространението на болестта сред рисковата група MSM (мъже правещи секс с мъже), включително и в асоциация с ХИВ. Заболяването протича в няколко етапа. Първичният стадий се определя от твърд шанкър на мястото на инокулацията и регионална лимфомегалия. Вторичният стадий се характеризира с полиморфен обрив по кожа и лигавици, генерализирана лимфаденопатия и други системни прояви. Латентните периоди са асимптоматични, като за епидемиологични цели се разделят на ранен (< 1 година) и късен (> 1 година) латентен луес според ECDC. Ранните етапи на сифилиса (първичен, вторичен и ранен латентен) са потенциално инфекциозни. Третичният стадий е най-деструктивен и се характеризира с нодуларни и гумозни лезии, които могат да засегнат всяка система и орган, както и със сърдечно-съдови и неврологични усложнения. Вродената инфекция води до много ранни или късни кожно-лигавични, мускулно-скелетни и слухово-окуларни прояви.

Поради изключителното многообразие на обривните елементи сифилисът е наречен „великият имитатор“, който може да имитира много дерматологични състояния (пителиазис роза, палмо-плантарни дерматози, лабиален и генитален херпес, медикаметозни реакции, вирусни екзантеми, еритема мултиформе, инфекциозна мононуклеоза и други). Инфекцията може да има различни клинични аспекти – от класически до специфични форми (серонегативен сифилис, сифилитичен баланит, очен сифилис).

Поради невъзможността за култивиране на организма и ограниченията на директната микроскопия, серологичното изследване е основата на

лабораторната диагностика на сифилиса. Серологичните тестове са неспецифични (класически, подходящи за масов скрининг и контрол на терапията – VDRL и RPR) и специфични (трепонемни – FTA, TRHA и имуноензимните методики ELISA IgM/IgG и Western blot).

За разлика от много други бактерии, причиняващи инфекциозни заболявания, бледата трепонема остава чувствителна към пеницилини и този факт обуславя основната прилагана терапия. От 2011 година на българския фармацевтичен пазар липсват Benzathine Benzylpenicillin и Penicillin G Benzatin. Това принуждава пациентите да набавят тези медикаменти от чужбина или да се прилагат алтернативни схеми на лечение с някои перорални антибиотици като азитромицин и доксициклин, които може да са по-малко ефективни от класическите схеми. Тези схеми се използват също и при пациенти, алергични към пеницилин.

Въпреки, че сифилисът е лечимо заболяване с достъпни диагностични тестове и лечение, той все още представлява сериозен проблем за общественото здраве. В тази насока трябва да се има предвид и драматично развиващия се биологичен и социален феномен, свързан с нарастване броя на хомо- и транссексуални индивиди, признаване на т.нар. трети пол и „джендър идеология“, което е глобален проблем на съвремието.

За ограничаване разпространението на сифилиса и на другите СТИ, както и зависимостта от епидемиологичната обстановка в различните региони, се препоръчва засилен скрининг на рискови групи (етнически малцинства, маргинализирано население, сексуални работници, лица, които употребяват инжекционни наркотици, безработни, МСМ, ХИВ позитивни лица). Понастоящем в България е задължително извършването на диагностични тестове само при брак, бременност, кръводаряване и контакт с човек заразен със сифилис.

Данните за нашата страна, публикувани през март 2024 г. в годишния епидемиологичен доклад на European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC) показват, че за 2022 г. честотата на сифилис в страната е 5,3/100 000 души. За България този брой през 2022 г. остава под броя, отчетен през 2019 г. (6,9/100 000), но по-висок от този през 2021 г. (3,9/100 000) В плевенска област за 15 години (2008 – 2022 г.) общата заболяемост от сифилис варира през годините като най-ниска е през 2010 г. (4,9/100 000), а най-висока през 2021 г. (14,5 нови случая/100 000). След 2016 г. се забелязва тенденция за увеличаване на честотата на сифилис, което е в съответствие с националните и европейски данни. **(табл.20)**

Прави впечатление, че тази честота за област Плевен е от два до четири пъти по-висока от средната за страната, включително и в логично намалените параметри по време на пандемията от COVID-19, факт който съобщават Crane *et al.* за САЩ, Yan *et al.* за Китай, Rodríguez and Hernández в Куба, както и K. Evangelou *et al.* за различни географски региони – Полша, Ню Йорк, Прага, Болоня, Рим. По данни на Centers for Disease Control and Prevention (CDC) на болестите предавани по полов път в САЩ регистрираните за 2020 г. 133945

случаи на сифилис са с 52% по-високи от откритите през 2016, като от тях 2148 са случаите с вроден луес, което е увеличение с 235% в сравнение с 2016 г. Когато се говори за честота, изчислена на брой население трябва да се имат предвид и обстоятелства, свързани с миграцията. По данни на НСИ през 2008 г. населението в плевенска област е 291 695 жители, докато през 2022 г. е 220 345 души, т.е. за 15 годишен период е намаляло с повече от 70 000 жители, което в известна степен може да обясни по-високите честоти на сифилис в областта през годините.

Таблица 20: Данни за честотата на сифилиса през годините, според докладите на ECDC и регистъра на КДВ – Плевен

Година	ЕС/ЕИП*		България		Плевен	
	Брой случаи	Честота на 100 000	Брой случаи	Честота на 100 000	Брой случаи	Честота на 100 000
2008	20143	4,6	419	5,6	19	6,5
2009	19797	4,5	420	5,6	21	7,2
2010	18838	4,2	397	5,3	14	4,9
2011	20597	4,6	314	4,3	20	7,5
2012	21262	4,6	309	4,2	17	6,5
2013	23351	4,9	354	4,9	13	5,0
2014	25101	5,3	460	6,3	14	5,5
2015	27976	5,9	465	6,5	22	8,7
2016	29611	6,0	367	5,1	30	12,1
2017	33855	7,0	516	7,3	17	7,0
2018	34112	7,1	485	6,9	26	10,8
2019	35039	7,4	480	6,9	27	11,4
2020	23502	5,6	319	4,6	19	8,1
2021	27074	6,3	271	3,9	33	14,5
2022	35371	8,5	361	5,3	29	13,2

В проучената от нас популация честотата на лuetичната болест е по-висока при мъжете (60%), със съотношение мъже-жени 1,5 : 1, подобно на отчетеното в национален и европейски мащаб – под 3 : 1 и за страните Естония, Финландия, Унгария, Литва, Румъния и Словакия. В световен мащаб рискът от сифилис при мъжете е 6-8 пъти по-висок от този при жените, като в Европа през 2013 г. съотношението мъже : жени е 8,4:1,6, през 2022 г. е 8 : 1, в САЩ е 15,6 : 1,9 през 2016 г., като рискът за развитие на инфекцията е по-висок за MSM. Като цяло тенденцията в заболяемостта от сифилис се е увеличила между 2013 г. и 2022 г., главно поради увеличаване на броя на случаите сред MSM (74% – 77% от инфектираните през последните 3 години). През същия период данните показват малки колебания в честотата на инфекцията сред хетеросексуалните лица на ниво Европейски съюз, но 2022 г. е първата година

от последните десет със забележимо увеличение на сифилиса сред хетеросексуалните мъже и жени.

Пациентите със сифилис в нашето проучване живеят главно в градски райони (65,3%), където използването на интернет е по-достъпно и всички рискови фактори са налице - възможности за множество партньори, включително и еднополови, алкохол и наркотици, секс без презерватив и пр. От 50-те МСМ със сифилис в градовете живеят 82%. Във връзка с епидемиологията на болестта в САЩ и анализ на литературата, Singh и Romanowski публикуват данни, че има и регионални различия, като с най-високи честоти са живеещите в градовете в южната част на Съединените щати, следвани от Североизтока, и Средния Запад. Като цяло най-високите проценти се наблюдават в градските райони, като общият процент на първичен и вторичен сифилис за 63 големи града (с повече от 200 000 население) представлява два пъти общия процент в САЩ през 1980-те и 1990-те години. Въпреки това, проучване в Северна Каролина съобщава за по-високи проценти в селските райони, отколкото в градовете.

Над три четвърти от нашите пациенти със сифилис са на възраст между 15 и 45 години (78%), с максимална заболяемост между 20 и 30 години (общо 37%, средно 7,5 случая на 100 000 жители). В същата възрастова група е и максималната честота на заболяването както при жените, така и при мъжете. През 2022 г. информация за възрастта на случаите в Европа е докладвана от 26 държави. За останалите 3 държави (Белгия, България и Полша) информацията или не е подадена, или е докладвана в неподходящ за анализ формат. Резултатите показват, че най-голям дял от случаите е докладван в две групи от населението: 25–34-годишни (31%) и тези над 45 (32%). Прочит на литературата потвърждава максималната заболяемост от сифилис във възрастовите групи с по-интензивна полова активност.

Анализирайки образоването на пациентите със сифилис през изследвания период се установява, че 61% от пациентите са със средно и средно специално образование, висшистите са 13,3%. 22% от болните със сифилис имат начално и основно образование, сред които бихме очаквали по-висока честота на заболяването. Анализирайки семейното положение в групата данните показват, че 38% са несемейни, семейните са 20%, 30% живеят в съжителство, разведените са 6%. Тези резултати говорят, че около 1/5 от пациентите са се разболяли чрез извънбрачни връзки ($p = 0.016$).

Разпределението на пациентите по стадии на заболяването е както следва: латентен (ранен 48,9% и късен 9,3%), вторичен (18,3%), първичен (16,7%), вроден сифилис (2,8%), невролуес (1%). Неуточнени остават 2,5% от случаите. Последните данни идват да подсказват, че без интердисциплинарен подход и специфични серологични изследвания невросифилисът може да остане недиагностициран. Същевременно трябва да се има предвид, че третичният сифилис може да се прояви и след 20 години от момента на заразяването предимно при лица с нисък социален и икономически статус, които не търсят медицинска помощ и не могат да си позволят никакво специфично лечение.

Резултатите ни от разпределението по стадии на болестта отговарят на вече публикувани данни от други балкански и източноевропейски страни.

Сифилисът на бременността е изключително чувствителна тема за всяко общество, чиято цел е тази категория пациенти да бъде сведена до 0. За 15-годишния период на нашето проучване са установени 32 бременни (24,4% от жените), 21 родилки (16% от жените) и 9 случая на вроден луес (2,8% от всички инфектирани). Предвид възможността за трансплацентарно предаване на инфекцията от майката на плода, луесът на бременната да еволюира до вроден сифилис, представените данни са тревожни. Поради което бременните луетички се нуждаят от специфична терапия, която трябва да започне възможно най-рано, за да се намали рискът от вроден сифилис. По данни от доклада на ECDC за периода 2007 – 2017 г. от всички посочени случаи на вроден сифилис в Европа за България честотата на вроден сифилис е намалял от 49,1 случая/100 000 новородени през 2007 г. до 21,5 случая/100 000 новородени през 2017 г. Сведени до 0 са случаите в Хърватско, Унгария, Словакия, Словения, Латвия, Естония, скандинавските страни и някои държави от Западна Европа като Италия и Испания. В САЩ през 2020 г. е имало 149 мъртвородени и детски смъртни случаи, което отразява увеличение от 210 процента от 2016 г. насам. Данните от 2022 г. показват, че заразните форми на сифилис и вроденият луес продължават да се увеличават, като ръстът на вродения сифилис е от 1325 случая през 2018 г. до 3755 през 2022, т.е. 183% и средна стойност за периода 30,6/100 000 новородени.

Осъществената терапия на пациентите е съобразена с нормативните документи на Министерство на здравеопазването и Европейското ръководство за лечение на сифилис и е адаптирана към всеки етап от заболяването. Алтернативни терапии с цефалоспорини и доксициклин са препоръчани при алергия към пеницилин, както и поради липсата на бензатин-пеницилин G на българския фармацевтичен пазар. За проучения период с кристален пеницилин са лекувани всички новооткрити бременни жени, случаите с вроден сифилис и невролуес, с депо-пеницилин пациентите с първичен, вторичен, ранен и късен латентен сифилис. След решение на лекуващия екип са прилагани комбинирани схеми на бързо действащ и депо- пеницилини или с другите посочени перорални антибиотици. При проследяване ефекта от лечението серонегативирание се постига на 6-я месец при 6,5%, до 1 година при 13,3%, до края на втората година при 10,2%. Тези лица са лекувани с пеницилини и в комбинация с доксициклин. Обезпокоителен е фактът, че 41% остават непроследени поради невяване на контролните изследвания, миграция и други предимно субективни причини. Във връзка с терапията Cao et al. съобщават, че след 6 месечно лечение на първичен, вторичен и ранен латентен сифилис ефектът на цефалоспорини спрямо постигнатия с бензатин пеницилин G е приблизително сходен (78% срещу 90,2%).

През 70-те години на миналия век публикувани факти показват, че сифилисът е често срещано заболяване сред мъжете, които правят секс с мъже (MSM). Описвани са множество локални епидемии в различни страни по света.

Същевременно широкият спектър на сексуалните практики, общественото толериране на еднополови сексуални взаимоотношения и високата ефективност на предаване на трепонемната инфекция дават възможност за повишаване броя на заразените със сифилис.

През последните двадесет години нараства и процентът на МСМ с коинфекция сифилис/ХИВ. Най-честата причина за това е, че първичният афект и/или сифилитични язви нарушават целостта на епитела на гениталиите, като по този начин се превръщат във входна врата за ХИВ. Предизвикателство на коинфекцията е двупосочният синергичен ефект, който улеснява както придобиването, така и предаването и на двете инфекции, като променя клиничната прогресия на заболяванията.

Като се има предвид, че *Treponema pallidum* се дели на 30–33 часа, депеницилиновите препарати (бензатин пеницилини) са достатъчно ефективни и предпочитани в лечението на пациентите със сифилис. Въпреки това огнища на заболяването продължават да се появяват по целия свят, предимно в градска среда и сред популацията МСМ.

V.2. Обсъждане на резултатите от анализа на сифилиса сред МСМ в област Плевен периода 2008 – 2022 г.

Заради тяхното рисковото сексуално поведение мъжете, които правят секс с мъже (МСМ) са рискова група за разпространение на ППИ поради множество сексуални партньори, често случайни сексуални контакти, непоследователно използване на презервативи, употреба на наркотични вещества. През последните години сред тази популация расте и броят на коинфекция сифилис/ХИВ. Резултатите за област Плевен показват, че МСМ са 50 мъже (15,5%) от общо лекуваните пациенти със същата диагноза и 26% от заболелите мъже. Те са на средна възраст 31.53 ± 9.026 като преобладаващата възрастова група е в диапазона от 20 до 30 години (54%). Прави впечатление високият брой хомосексуални индивиди, регистрирани след 2016 г. (82% от всички), като 48% от тях, са по време на COVID-19 пандемията – 2020-2022 г. Според анализ на Cusini et al. (2021) за първата година от пандемията, в два центъра в Ломбардия броят на случаите с ППИ намалява, но се увеличава броят на острите бактериални инфекции, свързани с МСМ. Налага се изводът, че въпреки наложените мерки за социално и физическо дистанциране, пандемията от COVID-19 не е попречила на рисковото поведение на МСМ. В нашето проучване МСМ с коинфекцията сифилис/ХИВ след 2013 г. са регистрирани общо 26%, като по време на пандемията са едва 6%. Процентът на коинфекцията сифилис/ХИВ сред МСМ се увеличава през последното десетилетие, като явлението е особено обезпокоително поради биологичните и епидемиологични асоциации между сифилис и HIV инфекция. Двете инфекции си взаимодействат синергично като ускоряват прогресията на СПИН и увеличават случаите на терапевтична резистентност на заболяването.

Тенденцията за увеличаване броя на заболялите от сифилис в 29-те страни от Европейския съюз е публикувана в последния доклад на European Centre for Disease Prevention and Control от 2022 г. – от 27976 случаи през 2015 г. до 35 039 през 2019 г. Сред регистрираните лица случаите на сифилис при мъжете е девет пъти по-висок отколкото при жените. Пикът на заболяемост е в мъжката възрастова група 25–34 години. 74% от случаите на сифилис са докладвани при мъже, които правят секс с мъже (МСМ). Според експертите нарастването в честотата на сифилиса сред мъжете между 2010 г. и 2017 г. поради увеличаване на броя на случаите сред МСМ.

Нашите данни сочат, че за периода на изследването в клиниката съотношението мъже : жени е 1,5 : 1, а МСМ са 26% от заболялите мъже. Това съотношение отговаря на публикуваното в доклада за България, но данните за честотата на сифилиса сред хетеросексуалните мъже и МСМ са доста различни, като трябва да се има предвид, че ние посочваме резултатите само от един център в страната.

Резултатите в нашето проучване хвърлят светлина върху преобладаващите рискови фактори сред мъжете, които правят секс с мъже (МСМ) и тревожните нива на инфекция със сифилис в тази демографска група. В изследването преобладаващата възрастова група сред МСМ попада в диапазона от 20 до 30 години (54%). Подобни данни се съобщават и в други проучвания, които посочват податливостта на младежите на тази възраст към високорисково поведение като множество сексуални партньори, небезопасен полов акт и злоупотреба с вредни вещества. Факт е, че с напредването на технологиите МСМ все повече използват социалните мрежи в търсене на сексуални партньори, което също повишава риска от ППИ. На практика 88% от участниците в нашето проучване показваха поведение, свързано с достатъчно висок риск – 78% споделят множествени сексуални контакти, а 70% признават контакти със случайни партньори, 84% от МСМ-пациентите са неженени. Нашите резултати отговарят на публикуваните от Pereira Nogueira et al. през 2022 г.

Прави впечатление, че във времето на ковид-19 пандемията (2020-2022 г.) в нашия център са регистрирани 24 МСМ със сифилис (48%). За сравнение останалите 26 пациенти са селектирани за доста по-дълъг период – 2008-2019 г. Според анализ на Cusini et al. (2021) за първата година от пандемията, в два центъра в Ломбардия броят на случаите с ППИ намалява, но се увеличава броят на остриите бактериални инфекции, свързани с МСМ. Налага се изводът, че въпреки наложените мерки за социално и физическо дистанциране, пандемията от COVID-19 не е попречила на рисковото поведение, особено на МСМ. Твърдението се подкрепя и от Evangelou et al.(2022), които публикуват обобщение на резултати от епидемиологични проучвания, проведени на шест различни места по света. Навсякъде се наблюдава общо забележимо увеличение на случаите на сифилис, което потвърждава хипотезата, че ограничителните мерки срещу Covid-19 не са успели ефективно да потиснат предаването на сифилис.

В нашето проучване МСМ с коинфекцията сифилис / ХИВ след 2013 г. са регистрирани общо 26%, като по време на пандемията са едва 6%. Процентът на коинфекцията сифилис / ХИВ сред МСМ се увеличава през последното десетилетие. Това явление е особено обезпокоително поради биологичните и епидемиологични асоциации между сифилис и HIV инфекция. Двете инфекции си взаимодействат синергично като ускоряват прогресията на СПИН и увеличават случаите на терапевтична резистентност на заболяването. Проучванията показват, че имунният отговор при сифилис стимулира и насочва към мястото на инфекцията активирани макрофаги, CD4 и CD8 Т клетки, които могат да улеснят придобиването на инфекцията с ХИВ, както и, че острата лuetична инфекция може да увеличи риска от ХИВ сероконверсия до 2,5 пъти. Според клиничната форма на болестта в нашето проучване 22% са с първичен, 34% с вторичен, 34% с ранен латентен сифилис и 10% с късен латентен и друг, неуточнен – честоти съобщавани в големи кохортни проучвания през годините. Още през 2011 г. Jebbari et al. анализират епидемиологията на сифилис при 11838 пациенти в Англия и Уелс, боледували в периода 1998 – 2008 г. Отчитат, че 73% от случаите са наблюдавани при МСМ, процент доста по-висок от този при нашите болни. Първичен сифилис е докладван в 43% от случаите, вторичен в 33% и ранен латентен в 24%, които резултати са съпоставими с нашите.

Обичайно, засягането на гениталиите е с най-висока честота, но все по-често се регистрира ангажиране на екстрагенитални зони. Нашите данни говорят за 34% генитално, 10% ано-ректално, 8% оро-фалингеално засягане и 48% са без клинична изява, отговарящи на латентните форми. Открихме висока корелация на клиничната форма с локализацията на патологичните лезии ($p < 0.001$), както и на твърдия шанкър с първичния сифилис ($p < 0.001$), а на макулозните (розеоли и специфична ангина) и папулозните (палмо-плантарни папули и кондилони) лезии с вторичния (също $p < 0.001$) което отговаря на теоретичните познания за сифилис.

Във връзка с различните сексуални модели практикувани от МСМ значително расте именно честотата на екстрагениталната локализация на твърдия шанкър, но поради факта, че пациентите не винаги са склонни да споделят сексуалните си предпочитания е трудно да се определи точната засегната анатомична зона. Провежданото от нас лечение е съобразено с националните и международни гайдлайни за различните стадии на болестта. 48 регистрирани пациенти са провели амбулаторна терапия, а само двама са били хоспитализирани за интравенозна терапия с Penicillin G (5 пъти дневно по 500 000 IU) и Ceftriaxon 2.0 грама дневно. Като първи курс на лечение е прилаган Benzathine benzylpenicillin 2.400 000 IU i.m. седмично за период от 3-5 седмици в различни сесии при 47 пациента. При 30 от тях терапията е продължила с перорален антибиотик Doxycyclin 2 x 100 mg. дневно за 20 дни, в зависимост от динамиката на серологичните резултати, като пациентите са проследявани до негативиране на неспецифичните реакции RPR (48% до края на втората година). Обезпокоителен е фактът, че 34% от пациентите са прекъснали

връзката с клиниката, явление което се среща предимно в региони със смесено население.

Това проучване има някои ограничения. Резултатите отразяват опита на една клиника в диспансеризирането на болни със сифилис и не сме запознати с подобни специфични проучвания, изследващи тенденциите на инфекциозен сифилис сред български пациенти, включително и при МСМ, в други райони на страната. Те не са констатация за съвременната патоморфоза на сифилиса в цялата страна, но се подкрепят от публикувани данни в световната научна периодика.

V.3. Обсъждане на резултатите от анализа на сифилиса сред ромската общност в област Плевен за периода 2008 – 2022 г.

Ромите са най-голямото и най-уязвимо малцинство в Европа. Общо около 9-11 милиона роми живеят в Европа и приблизително 70% от тях са в страни от Централна и Източна Европа и в републиките от бившия Съветски съюз. Значителен брой от ромското население живее в България, Унгария и Румъния, където бедността на ромите според изследването е най-голяма.

По данни на Националния статистически институт в България преброяването на населението в страната показва, че през 2011 г. живеят 7 364 570 души, като ромите са 4.9% от тях. В област Плевен живеят 237 589 души, като ромите са 4.09%. Данните от последното преброяване през 2021 г. говорят за намаление в броя както на населението на страната, а така също и при ромите – 6 519 789 жители, като към третия по численост ромски етнос са се самоопределили 4.4% лица. Относителният дял на населението от тази етническа група намалява с 0.5% в сравнение с 2011 година. За област Плевен при 226 120 жители, ромите са 3.09%, т.е. намалението за 10 години е от 1%, но трябва да се има предвид, че част от ромите не се самоопределят като част от етноса.

Известен факт е, че ромското малцинство е най-уязвимото поради бедност, лоша хигиена, лоши битови условия на живот, непълноценно хранене, липсата на образование, високото ниво на безработица, същевременно висока раждаемост и активна миграция. Поради рисковото си сексуално поведение ромите са изложени на висок риск от полово предавани инфекции (ППИ). Kabakchieva et al. (2002 и 2006) са изследвали нивата на сексуален риск сред млади мъже в Р. България и в столицата София и установяват, че повечето мъже от ромски произход употребяват наркотици, имат множество партньорки, рядко използват презервативи, често участват в полов акт с други мъже. Според проучвания на Световната банка (2005 г.) в Европа живеят около 11 милиона роми, като около 70% от тях са в страни от Централна и Източна Европа. Макар и данните да варират през годините, изследванията за честотата на ромските общества по местопребиваване са сходни – за България 4,4%, за Румъния 3,8%, за Будапеща 2%, за Сърбия 2,05%, за Белград 1,6%, Чехия 2-3%, Словакия 2%.

Ромският етнос е най-уязвимото малцинство поради бедност, лоши битови условия, непълноценно хранене, ограничен достъп до здравеопазване, необразованост, висока безработица, дискриминация. Същевременно, рисковото сексуално поведение на ромите ги прави застрашени от ППБ – ранно начало на сексуален живот, промискуитет, неизползване на предпазни средства, употреба на алкохол и наркотици, секс работници, бисексуално поведение, платен орален и особено анален секс. Във връзка с риск от заразяване с ХИВ и ППИ Kabakchieva et al. (2006) проучват млади мъже роми в София, България и установяват, че 21,7 % от тях са имали поне една полово предавана болест, 3,5% са имали сифилис, като нивата на сифилис сред тях са 312 пъти над националното ниво. Amirkhanian et al. (2013) оценяват високорисковото сексуално поведение и рисковите фактори в разпространението на ХИВ/ППИ сред млади мъже от цигански произход в България. Проучването е осъществено от същата група изследователи и установява много по-ниски нива на инфекция. За област Плевен честота на сифилиса се е увеличила от два до четири пъти в сравнение със средната за страната, като през 2011 г. инфекцията е 13 пъти по-честа сред ромите в сравнение с останалото население на областта, а през 2021 г. 10 пъти.

В исторически план консервативните патриархални норми характеризират ромската общност и оказват влияние върху сексуалното поведение на индивидите. По традиция ромските мъже имат повече власт и контрол във връзките, имат сексуална свобода преди и по време на брака, като често прилагат сексуални практики с множество партньори. От ромските жени се очаква да запазят девствеността си и да бъдат моногамни след брака. Рискът от ППИ в ромските общности до голяма степен се определя от поведението на мъжете, които боледуват и по-често от венерически болести. Същевременно, с промените в Европа, настъпили след 1990 г., традиционните патриархални норми отслабват, отслабват социалните ценности и нормите на поведение, което води до по-рисково сексуалното поведение в ромската общност и улесняват разпространението на ППИ. Сред жените роми изникват проблеми като ранно начало на полов живот, бременност в тийнейджърска възраст, ниски нива на употреба на контрацепция, висока честота на аборти, проституиране. В нашето проучване сред боледуващите от сифилис роми жените са повече от мъжете (54,87% към 45,13%). В потвърждение на горепосочените данни най-засегнатата възрастова група при ромките е 15-25 г. (20,4% срещу 10,6% при мъжете). По-високата честота на жените роми със сифилис може да се обясни с факта, че 14,2% са бременни, а родилките са 15%.

Като цяло резултатите ни показват, че в област Плевен ромите с луес са по-млади, по-необразовани, по-често безработни в сравнение с пациентите, представители на другите етноси, които отговаря на публикуваните данни от Kabakchieva et al. (2006) за гр. София, както и на Knezevic (2013) за Белград. В условията на бедност и безработица не е изненадващо, че 11,5% от жените роми и само 2,4% от останалите случаи са декларирали, че са секс работници.

Сред нашите пациенти със сифилис 9,8% от мъжете роми посочват себе си като МСМ срещу 18,6% от другите случаи, като според някои проучвания значително по-малък процент от мъжете роми признават своята хомосексуална ориентация. Противно на множество публикации за висока честота на ко-инфекция сифилис-ХИВ сред МСМ ние не установихме ко-инфекцията сред проучените от нас роми със сифилис.

Резултатите от нашето проучване показват, че броят на диагностицираните и лекувани случаи на сифилис сред ромската етническа група в Плевенската дерматологична клиника нараства след 2018 г. Ромите с луес са по-млади, по-необразовани, по-често безработни, повечето във възрастта 20-29 г. и честотата на инфекцията е 10-13 пъти по-висока в сравнение с другите етноси, живеещи в областта. Тези факти отговарят на данните през последните 15 години публикувани в научната литература от други автори от Централна и Източна Европа, вкл. Балканите, където живеят около 70% от ромската популация на континента. Като цяло социалните, икономическите, битовите и здравните проблеми на ромските общества представляват съществен проблем за общественото здраве в различните страни в стремежа за интеграция на ромите. Ограничаването на сексуалния риск чрез препоръки за намаляване броя на сексуалните контакти, безопасен секс, редовно тестване за полово предавани инфекции са само част от дейността по превенцията и контрола не само на сифилиса, но и на другите ППИ сред ромската популация.

Това проучване има някои ограничения. Проучването е базирано на данните при задължителната регистрация на боледуващите от сифилис и резултатите от анамнеза и клиничен преглед. Въпреки, че процесът на регистрация става в присъствието на лекар, данните от анамнеза за личното поведение на ромския пациент са потенциално неточни или дори целенасочено лъжливи.

По време на преброяване на населението част от ромите не се самоопределят като такива, поради което само декларираните роми могат да бъдат научно проучвани, факт с който сме се съобразили.

Резултатите отразяват опита на една клиника и социо-демографските характеристики на болните роми от област Плевен може да са различни за ромски общности или други популации в страната. Не сме запознати с подобни специфични проучвания, изследващи тенденциите на разпространение на сифилиса сред българските роми през последните 10 години, но резултатите ни се подкрепят от публикувани данни в световната научна периодика.

V.4. Обсъждане на описаните клинични случаи

V.4.1. Обсъждане на сифилитичния увеит при ХИВ-позитивен пациент

Засягането на Централната нервна система (ЦНС) и очите може да стане през всички периоди на сифилиса, още при първичната хематогенна дисеминация на трепонемата и манифестиране на вторичния или латентен стадий. Инфекцията протича дълго, хронично, на пристъпи и често отделните периоди не могат да бъдат отдиференцирани. Очните прояви на сифилис са групирани

под термина „очен сифилис“ и докато заболяването може да се прояви във всяка част на окото, увеитът е най-честата проява, а нарастващата му честота на сифилитичен увеит изисква мултидисциплинарен подход. Центърът за контрол и превенция на заболяванията (CDC) определя очния сифилис като „клиничен симптоми или признаци, съответстващи на очно заболяване (т.е. увеит, панувеит, намалена зрителна острота, слепота, оптична невропатия, интерстициален кератит, преден увеит и васкулит на ретината) със сифилис от всякакъв стадий.

Като случай на очен сифилис се определя лице с клинични симптоми или признаци, съответстващи на очно заболяване (т.е. увеит, панувит, намалена зрителна острота, слепота, оптична невропатия, интерстициален кератит, преден увеит и васкулит на ретината) и със сифилис във всеки стадий. Същевременно, не е ясно дали сифилитичният увеит трябва да се третира като проява на вторичен сифилис или ранен невросифилис. Коинфекцията с вируса на СПИН (Human Immunodeficiency Virus) допринася за по-тежкото протичане на сифилиса, системните му прояви и може да наруши обичайната периодика на инфекциозния процес.

Увеитът представлява възпалително заболяване на съдовата обвивка на очната ябълка (увея), водещо до отслабване на зрението или слепота. Увеитите биват: предни (ирит – възпаление на ириса и иридоциклит – възпаление на ириса и цилиарното тяло) и задни (хориоидит – възпаление на задната част на средната обвивка на окото). Възпалението на цялата съдова обвивка на очната ябълка се нарича панувеит. Предпоставки за развитие на увеит са генетично обусловени или придобити дефекти на имунната система (вкл. СПИН), остри и хронични възпалителни процеси в организма, автоимунни заболявания, ендокринни заболявания (диабет), инфекциозни причинители от вирусен, бактериален и микотичен произход, травми.

През втория период на сифилиса може да се засегне ЦНС, като в 15 % от случаите е налице патологична церебро спинална течност (ЦСТ) с позитивни специфични проби за сифилис. Пациентите имат главоболие и по-рядко развитие на менингит и парализа на краниални нерви. Другите системни прояви на вторичния сифилис включват – панувеит, периостит, гломерулонефрит, хепатит, гастрит, миокардит.

Очните прояви при сифилис са редки, но появата на увеит още в началото на заболяването може да доведе до тежка загуба на зрението, което при отсъствие на други симптоми да бъде неразпознато от клинициста като системна полово предавана инфекция. За това е необходим мултидисциплинарен подход и скрининг за полово предавани инфекции, особено за Сифилис и СПИН при млади хора с тежки, необичайни прояви на очно заболяване. Ранното откриване и лечение с оптимални дози пеницилин са важни за добрия клиничен резултат и прогноза.

Според редица автори сифилисът е най-честата бактериална причина за увеит при HIV-позитивни пациенти. Сифилитичният увеит може да причини тежка

загуба на зрението, като препоръчват ефективно лечение с интравенозен пеницилин.

Епидемиологичните данни показват увеличаване на честотата на сифилис сред младите хора/особено хомосексуални мъже/ в развитите страни, често в асоциация с други полово предавани заболявания и ХИВ. Впечатлителни са данните в ретроспективен анализ, публикуван от Amaratunge et al. (2010), за всички съобщени в англоезичната литература случаи за периода 1984-2008 година са открити 143 пациента с диагностициран сифилитичен увеит, от които 65% са били HIV позитивни.

В заключение, описаният случай на млад хомосексуален мъж с водеща клинична проява на сифилитичен увеит и ко-инфекция с вируса на СПИН е демонстрация на многообразната симптоматика на сифилиса, като един системен васкулит и има за цел да насочи нашето внимание към необходимостта от скринингови изследвания за полово предавани инфекции в диагностично-лечебните алгоритми.

V.4.2. Обсъждане на ранния вроден сифилис

Инфекцията с *T. pallidum* може да се предаде и вертикално, от заразена майка към плода чрез трансплацентарно предаване или контакт с лезия на майката по време на раждане. В световен мащаб перинаталният сифилис е втората водеща причина за мъртвородени деца и е свързан със значителна заболяемост и смъртност сред засегнатите новородени с вроден сифилис.

Случаите на клинично изявен вроден сифилис и сифилис на плода в България са сведени до минимум и се наблюдават рядко. Това се дължи на серологичния скрининг по време на бременността и след раждането, антилуетичното лечение на диспансеризираните бременни жени прекарвали тази инфекция и по-често наблюдаваните латентни форми с неизвестна давност, позволяващи раждането на клинично здрави, серопозитивни деца. Според законът на M. Kassowitz (1875), колкото инфекцията у майката е по-прясна, масивна и вирулентна, толкова по-тежки са увредите на плода и обратно. Предаването на заразата на плода става предимно през първите 2-3 години от заболяването. През последните 5 години в Клиниката по Дерматология и Венерология, Плевен са изследвани 8544 бременни жени, от които 144 с различна давност на прекаран и новооткрит сифилис. По данни на Националния център по обществено здраве и анализи през 2014 год. в България са съобщени 26 случая на вроден сифилис.

Според гайдлайна за диагностика и мениджмънт на вродения сифилис, потвърден случай на сифилис се приема, когато *Treponema pallidum* е идентифицирана чрез микроскопия на тъмно зрително поле, флуоресцентно анти тяло или други специфични методи в проби от лезии, плацента, пътна връв или аутопсионен материал. Предполагаме случай на вроден сифилис се приема, когато е изпълнено едно от следните условия: Всяко дете, родено от

майка с нелекуван сифилис; всяко дете, което има реактивен трепонемен тест за сифилис и едно от следните доказателства – обективни данни за сифилис при физикален преглед, специфични рентгенови промени на дълга кост, реактивна цереброспинална течност по VDRL, увеличен брой клетки и протеин в цереброспиналната течност при отсъствие на друга причина, количествен VDRLтитър, четирикратно по-висок от този на майката, реактивен тест за IgM антитела.

За мъртво роден плод със сифилис се приема фетална смърт, когато майка със сифилис не е лекувана или е неадекватно лекувана и раждането е настъпило след 20 гестационна седмица и плодът тежи над 500 гр. Антенаталната смърт е най-честият резултат, настъпващ при 40% до 70% от бременностите при майки с нелекуван или неподходящо лекуван сифилис; повечето живи новородени са асимптоматични, но могат да развият прояви по-късно. Клиничните признаци могат да се появят рано или по-късно и тяхното представяне варира значително. Може да бъде засегнат всеки орган на плода, но най-често заболяването засяга черния дроб, бъбреците, костния мозък, панкреаса, далака, белите дробове, сърцето и мозъка. В най-характерната хистологична картина на вродения сифилис, която наподобява тази на придобития сифилис, заболяването се проявява като облитериращ ендартериит с периваскуларен инфилтрат от лимфоцити и плазматични клетки, придружен от хиперплазия на интимата. Често присъстват фиброза и гуми. Промените в плацентата включват фокална инфилтрация от майчини лимфоцити и плазматични клетки, както и фокална некроз.

Оптимизиране на пренаталното изследване и лечение са в основата на пренаталната грижа. Данните показват, че много хора от уязвимите групи от населението, включително живеещи в бедност, жертви на домашно насилие, злоупотребяващи с вещества, без образование, подложени на расизъм и дискриминация, нямат съзнанието да контралират бремеността си и раждането поради липса на здравна грамотност и ограничено разбиране на рисковете от полово предавани инфекции.

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

След последвалите през 90-те години на 20-век политически и социално-икономически промени в страните от Източна Европа, както и продължителните и недокрай регламентирани реформи в здравеопазването, настъпиха значителни затруднения в регистрацията на множество социално-значими заболявания, включително предаваните по полов път болести. Данните за новорегистрираните случаи в Кожно-венерологичните клиники, отделения и центрове не съответстват на реалния брой случаи на заболели от сифилис. С последвалата децентрализация в обслужването на пациентите, и с безконтролното развитие на частния сектор, се позволи изследване, диагностициране и лечение на тези заболявания да се извършва в различни лаборатории, частни кабинети, клиники и от специалисти от други

специалности. Основен проблем си остава самолечението и отпускането на медикаменти, най-вече антибиотици, без лекарско предписание в аптеките.

Сифилисът безспорно престава сериозен проблем на общественото здраве. Безспорни са и усилията на държавата, в лицето на МЗ, да упражнява и управлява контрола върху разпространението на инфекцията. Считаме, че образование, насочено към общото население и засилен скрининг на рисковите популации биха били полезни за осъзнаване на проблема. Трябва да се има предвид и нарастващото многообразие на различните полови категории, което далеч не се дължи само на самоопределение от отделните лица. Стандартът за рисковите групи също расте – ХИВ-позитивни MSM; ХИВ-отрицателни MSM, участващи във високорискови сексуални практики, с многобройни партньори или с предишна диагноза сифилис; ХИВ-положителни хетеросексуални лица; етнически малцинства; секс-работници; хора които употребяват венозни наркотици. От съществено значение е националните програми за пренатален скрининг да бъдат оптимизирани, както и контрола на предаването на сифилис сред хетеросексуалното население.

Получените и описани от нас резултати от настоящото научно проучване за честотата и разпределението на болните, диспансеризирани със сифилис в Плевенски регион за периода 2008-2022 г, потвърждават основните тенденции, характерни за държавите, членки на ЕС и Еврозоната.

- ✚ Наблюдава се тревожна тенденция на нарастване честотата на случаите на сифилис (от 5,9/100 000 през 2010 г. до 13,2/100 000 през 2022 г.)
- ✚ Превалиране на мъжкия пол, като в областта заразените мъже през 2021 г. са 82% от болните.
- ✚ Превалира висока честота сред възрастовата група на 20-34 годишните (51%), но и сравнително висока честота във възрастта 50+ години (14%).
- ✚ По отношение на трансмисивната категория, през последните 5 години се наблюдава нарастване на броя MSM – 62% от регитрираните в КДВ-Плевен хомосексуалисти.
- ✚ Все по-тревожна е тенденцията за нарастване броя на MSM с ко-инфекцията сифилис/ХИВ (26% в областта)

Подобно изследване на клинично-епидемиологични характеристики за разпространението на сифилиса в страната, включващо и анализ на заболяването сред две от най-рисковите групи – MSM и ромската етническа общност, се осъществява за пръв път в България. Получените от нас резултати за един географски регион (област Плевен) са сходни с публикуваните за страните от Европа и Балканите, поради което приемаме данните си за доверителни.

VII. ИЗВОДИ И ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

VII.1. Изводи

1. За периода 2008-2022 г. в област Плевен са регистрирани 323 случая на сифилис (средна възраст $32,92 \pm 13,92$ г.). Мъжете са 59% на ср. възраст $35,11 \pm 14,31$, а жените са 41% на ср. възраст $29,71 \pm 12,71$. Най-засегната е възрастта 20-35 г. В градовете живеят 65% от пациентите. С образование над средно (12-и клас) са 74%, висшистите са 13,5%. Несемейни са 38%, в съжителство без брак живеят 30%. Безработни са 34%, проституират 6%, като всички са жени.
2. Проучването на рисковите фактори, модели на сексуално поведение и начина на предаване на инфекцията показва редовен прием на алкохол и тютюнопушене при 49% от болните, 13% приемат и наркотици. Рискът от инфекция е 2,4 пъти по-висок при тези лица, които имат множествени контакти ($p < 0.001$). Секс със случаен партньор са превили 59%, при които рискът от инфекция е 2,5 пъти по-висок ($p < 0.001$), а при MSM този риск е 5,4 пъти ($p < 0.001$).
3. Случаите на ко-инфекция сифилис / ХИВ са 5,3% от всички регистрирани, като 76% от тях са при мъже, които правят секс с мъже (MSM).
4. Най-висока е честота на ранният латентен сифилис (48,9%), следван от вторичния (18,3%) и първичния луес (16,7%). Вроденият сифилис е 3%. При 40% са налице клинични симптоми – твърд шанкър в 19,5%, макулозни и папулозни сифилиди в 50%. Без клиника са 60%, всички с латентни форми на инфекцията. Клиничната картина корелира със стадия на болестта ($r = 0.432$, $p < 0.001$, $N = 323$)
5. Сравнението на данните за заболяемостта от сифилис в Плевенски регион, България и страните от Евроната за наблюдавания период показва, че през периода 2008-2022 г. в област Плевен средната честота на сифилис е 8,59/100 000 жители. За същия период средната заболяемост от инфекцията в България е 5,5/100 000, а в страните от Европейския съюз е 5,8/100 000 души. И в трите източници заболяемостта от сифилис расте след 2018 г.
6. Монотерапия с депо-пеницилин е прилагана в 29% от случаите, с кристален пеницилин Penicillin G 6% и комбинирани терапии (пеницилини и други антибиотици) в 54%. Негативизиране на резултатите до края на първата години има при 13% от пациентите, до края на втората година при 10% от тях, а след третата година серологията остава положителна при 24% от случаите.

VII.2. Приноси

VII.2.1. Оригинални приноси

1. За пръв път в България е осъществен клинично-епидемиологичен анализ на боледуващи от сифилис мъже, които правят секс с мъже.
2. За пръв път в България се описва клиничната характеристика на сифилиса сред ромската етническа група.

VII.2.2. Научно-теоретически

1. За пръв път в страната се описват демографските и клинични данни на боледуващи от сифилис лица в област Плевен.
2. Проследяването на ефекта от приложеното лечение за негативиране на резултатите от серологичните тестове за диагноза.

VII.2.3. Научно-практически и потвърдителни

1. Потвърждава се факта, че ромският етнос и MSM контингентът са рискови групи за СТИ.
2. Многобройните сексуални контакти повишават риска от приемане и предаване на инфекцията до 5,5 пъти по-често.
3. Получените резултати са сходни с публикуваните в научната периодика през последните 15 години.

НАУЧНА ПРОДУКЦИЯ, СВЪРЗАНА С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации

1. **Хайдудова ХВ**, Карчева МД, Господинов ДК. Анализ на заболяемостта от сифилис в област Плевен за 15 годишен период (2008 – 2022 г.) Дерматология и венерология. 2024; 63(2): 20–30. ISSN: 0417-0792.
2. **Хайдудова ХВ**, Карчева МД, Балабанов ЧБ, Луканов ЦХ, Господинов ДК. Сифилитичен увеит при ХИВ-позитивен пациент. Дерматология и венерология, 2017; 56(4): 58–62; ISSN: 0417-0792 (print)
3. **Haydudova HV**, Gospodinov DK, Karcheva MD, Syphilis in the Pleven region, Bulgaria: a retrospective study, Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica, 2020, 29(2): 63–66; ISSN:1318-4458 (Scopus, SJR 2020 0.376; Q3)

Участия в научни форуми

На национални конференции и конгреси:

1. **Хайдудова Х.**, В. Гинчева, Б. Духленски, С. Китанова, И. Йорданова, Д. Господинов. Syphilis secundaria recidiva и афония, X Национален конгрес на българските дерматовенеролози, 02 – 05 ноември, 2023, София.

2. **Хайдудова Х.** Клинико-епидемиологичен анализ на разпространението на сифилис в Плевенски регион, XXIV Научно практическа конференция на БДД, 30 ноември – 03 декември, 2023, Трявна.
3. Карчева М, **Хайдудова Х**, Господинова К, Паков И, Начева М. Епидемиологичен профил на лица със сифилис и ХИВ в Плевенска област, България. VI-та национална конференция по епидемиология „Предизвикателства и превенция на инфекциозните болести“. 27-29.09.2024, Варна (доклад)
4. Петракиева М., Томова В., Атанасова В., Поповска С., Господинова К, **Хайдудова Х.**, Господинов Д. Сифилис на новороденото със смъртен изход. XXXI-ра Научна конференция „Клинична дерматология – рядко наблюдавани клинични случаи – Годишни софийски дерматологични дни „Проф. Асен Дурмишев“ 31.10.2024 г. – 3.11.2024 г, София (доклад)
5. Петракиева М, Томова В, Димитров Т, Вълчева К, Господинова К, **Хайдудова Х**, Господинов Д. Сифилитичен увеит. XXXI-ра Научна конференция „Клинична дерматология – рядко наблюдавани клинични случаи – Годишни софийски дерматологични дни „Проф. Асен Дурмишев“ 31.10.2024 г. – 3.11.2024 г, София (доклад)
6. Господинов Д. **Хайдудова Х**, Господинова К. Лечение на сифилиса. XXV Научно – практическа конференция по Дерматология и венерология 28 ноември – 01 Декември 2024, Трявна (доклад)

На научни форуми в чужбина:

7. Popov A., **Haydudova H.**, Gospodinov D.. Skin sarcoidosis. Case report, Cosmetic Surgery Forum, 04-07 December 2019, Nashville, Tennessee, USA. (oral presentation)
8. **Haidudova H**, Balabanov C, Gospodinov D, Lukanov T, Karcheva M. Syphilitic Uveitis in Human Immunodeficiency Virus-infected patient. 34th Balkan Medical Week, Bucharest, Romania, 7-8 October.2016 (poster)
9. Variaah G, **Haydudova H**, Gospodinov D. A case of stillbirth congenital syphilis 6th Congress of Dermatovenereologists of Macedonia with international participation, 27-30. 09. 2017, Ohrid, Macedonia. (oral presentation)