

Jerzy Ołasiński

**Analiza pacjentów chorych na kiłę leczonych
w Klinice Dermatologii UM w Poznaniu**

Assessment of syphilis patients hospitalized in the Department of Dermatology in Poznan

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor

Prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba

Zakład Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego

Katedra Dermatologii

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu



Kolegium Nauk Medycznych

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

Słowa kluczowe: kiła, choroby przenoszone drogą płciową, obraz kliniczny, analiza.

Key words: syphilis, sexually transmitted diseases, clinical characteristics, assessment.

PODZIĘKOWANIA

Składam serdecznie podziękowania mojemu promotorowi Prof. dr hab. n med. Ryszardowi Żabie za inspirację, życzliwość i pomoc w trakcie badań i pisanie rozprawy doktorskiej.

SPIS TREŚCI

Wyjaśnienie skrótów.....	5
1. WSTĘP.....	7
1.1. Teorie pochodzenia kiły.....	8
1.2. Znane osoby prawdopodobnie zarażone kiłą.....	9
1.3. Dawne metody leczenia.....	11
1.4. Czynniki ryzyka zakażenia kiłą.....	12
1.5. Obraz kliniczny kiły.....	13
1.6. Badania przesiewowe.....	16
1.7. Diagnostyka kiły.....	17
1.8. Monitorowanie skuteczności leczenia.....	18
1.9 Leczenie kiły.....	19
1.10. Desensytyzacja.....	20
1.11. Epidemiologia kiły.....	20
2. HIPOTEZY BADAWCZE.....	22
3. CELE.....	23
4. METODYKA.....	24
4.1. Grupa badana i kontrolna.....	24
4.2. Dane demograficzne i kliniczne.....	24
4.3. Desensytyzacja metodą Rush.....	25
4.4. Test genetyczny Eazyplex® STD complete.....	27
4.5. Metody statystyczne.....	29

5. WYNIKI.....	30
5.1. Szczegółowa analiza grupy badanej.....	30
5.2. Analiza porównawcza z grupą kontrolną.....	47
6. DYSKUSJA.....	53
7. WNIOSKI.....	60
8. PIŚMIENNICTWO.....	61
9. STRESZCZENIE.....	73
10. SUMMARY.....	75
11. SPIS TABEL.....	77
12. SPIS RYCIN.....	78
13. ZAŁĄCZNIKI.....	79

WYJAŚNIENIE SKRÓTÓW

CDC - ang. Centers for Disease Control and Prevention - Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób

EIA – ang. Enzyme Immunoassay - odczyn immunoenzymatyczny

FTA – ang. Fluorescent Treponemal Antibody Test - odczyn immunofluorescencji krętków

FTA-ABS – ang. Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test- - modyfikacja absorbcyjna odczynu immunofluorescencji krętków

HAV - ang. Hepatitis A Virus - wirus zapalenia wątroby typu A

HBV - ang. Hepatitis B Virus - wirus zapalenia wątroby typu B

HCV - ang. Hepatitis C Virus - wirus zapalenia wątroby typu C

HIV – ang. Human Insufficiency Virus – wirus nabytego niedoboru odporności

HPV – ang. Human Papilloma Virus - wirus brodawczaka ludzkiego

IgG – Immunoglobulina G

IgM – Immunoglobulina M

IgE - Immunoglobulina E

MSM – ang. Men who have sex with men - mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami

MTCT - kiła przekazana dziecku przez matkę (MTCT – Mother-to-child transmission of syphilis)

OUN- ośrodkowy układ nerwowy

PCR – ang. Polymerase Chain Reaction - reakcja łańcuchowa polimerazy

PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy

PZH – Państwowy Zakład Higieny

RPR – ang. Rapid Plasma Reagin Card - odczyn kłaczkujący

STD – ang. Sexually Transmitted Diseases - choroby przenoszone drogą płciową

T. pallidum – łac. Treponema pallidum subspecies pallidum- krętek błądy

TEN – ang. Toxic Epidermal Necrolysis - toksyczna nekroliza naskórka

TIA – ang. Transient Ischemic Attack – przejściowe niedokrwienie mózgu

TPHA – ang. Treponema pallidum Haemagglutination Test - odczyn biernej hemaglutynacji krętków

TPPA – ang. Treponema pallidum Particle Agglutination - modyfikacja odczynu biernej hemaglutynacji krętków

USR – ang. Unheated Serum Reagin Test - szybki odczyn kłaczkujący

VDRL – ang. Venereal Disease Research Laboratory - szkiełkowy odczyn kłaczkujący

WZW – wirusowe zapalenie wątroby

1. WSTĘP

Kiła (syphilis, lues) to choroba zakaźna, ogólnoustrojowa. Wywołana jest przez bakterię spiralną *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. Termin kiła (kyla, kŭła), z języka prasłowiańskiego definiowana jako guz, wyniosłość, w XX wieku nabiera znaczenia choroby wenerycznej.

Począwszy od czasów pierwszej epidemii w roku 1495 do czasów współczesnych, kiła na przestrzeni wieków wywarła znamienny wpływ na historię świata.

Najczęściej zakażenie następuje drogą płciową (kiła nabyta) lub na drodze transmisji wertykalnej (kiła wrodzona). W rzadkich przypadkach zakażenie może być wynikiem przetoczenia krwi i produktów krwiopochodnych [1,2].

Treponema pallidum został zidentyfikowany jako czynnik wywołujący kiłę w 1905 roku przez Fritza Schaudinna, zoologa i Ericha Hoffmana, dermatologa [3,4].

Rok później bakteriolog August Paul von Wasserman, wraz z dermatologami Albertem Neisserem i Carlem Brück wprowadzili testy umożliwiające diagnozowanie choroby [5]. Genom *T. pallidum* został zsekwencjonowany w 1998 roku przez Claire M. Fraser [6].

Treponema pallidum jest jedynym powodującym choroby przenoszone drogą płciową, pozostałe podgatunki powodują choroby nieweneryczne. Trzy inne patogeny z tego rodzaju należą do niewenerycznych lub endemicznych krętków. Podgatunek *T. pallidum pertenue* jest czynnikiem sprawczym yaws, podgatunek *T. pallidum endemicum* powoduje endemiczną (nieweneryczną) kiłę, a *T. carateum* powoduje pinta. Te patogeny są nie do odróżnienia morfologicznie i antygenowo [2].

Człowiek jest jedynym gospodarzem dla *Treponema pallidum* [7].

Krętek kiły (*Treponema pallidum* subsp. *Pallidum*) to anaerobowa, Gram-ujemna, ruchliwa bakteria spiralnego kształtu długości 6µm do 20µm i szerokości 0,10µm do 0,18µm.

Posiada mały, kolisty, stabilny genom, który zawiera 1138006 par zasad. Z uwagi na wrażliwość na czynniki zewnętrzne, nie ma możliwości przeżycia poza organizmem gospodarza. Nie namnaża się też na sztucznych podłożach [8].

1.1. Teorie pochodzenia kiły

Istnieje kilka teorii pochodzenia kiły. Zwolennicy tak zwanej teorii kolumbijskiej twierdzili, że kiła została przywleczona do Europy przez załogę Krzysztofa Kolumba z Nowego Świata. Choroba miała wówczas bardzo ciężki i agresywny przebieg oraz łatwo się rozprzestrzeniała [9].

Zwolennicy teorii Kolumbijskiej opierają swoje przekonania na pismach Ruy Diaz de Isla, lekarza, który twierdził, że opiekował się zarażonymi towarzyszami statku Kolumba (Tractado Countra se Mal Serpentino, ok. 1539) oraz doniesieniach, że najpierw choroba była stwierdzona w Hiszpanii, kraju wylądunku marynarzy Kolumba oraz brak syfilitycznych zmian kostnych w starych szkieletach [10].

Powyższą teorię potwierdzają badania Rothschild'a, które wykazują, że cechy osseotypowe kiły są nieobecne w okazach z prekolumbijskiej Europy, Afryki i Azji. Na półkuli zachodniej te cechy zostały zidentyfikowane już 8000 lat temu, potwierdzając obecność kiły w Nowym Świecie już w czasach przybycia Kolumba. Dowody kostne dokumentują obecność syfilis na Dominikanie, gdzie Kolumb wylądował. Załoga Kolumba miała możliwość zarażenia się i rozprzestrzeniania tej choroby wenerycznej w Europie [11].

W pierwszej połowie XX wieku negowaną tą teorię, proponując teorię prekolumbijską. Według niej kiła istniała w formie nierozpoznanej od setek lat i powstała wskutek kolejnych mutacji z treponematoz. Z początkowo łagodnej choroby w wyniku wielokrotnych mutacji powstała postać o ciężkim i często śmiertelnym przebiegu [7].

Z kolei pod koniec lat 30. XX wieku zaproponowano teorię unitaryjną, będącą wariantem teorii prekolumbijskiej. Również według tej teorii choroba była od zawsze rozpowszechniona i ulegała dużej zmienności zależnej od klimatu, wieku chorych i uwarunkowań społecznych [7].

Kiła gwałtownie szerzyła się w wojskach Karola VIII podczas oblężenia Neapolu w 1495 roku. Objawy chorobowe zaobserwowano wówczas po stronie wojsk Karola, jak i wśród obleganych Neapolitańczyków. Każda z walczących nacji oskarżała wojska nieprzyjacielskie o źródło epidemii. Zgodnie z powyższym Francuzi nazywali ją chorobą neapolitańską, natomiast Włosi "mal francese" morbus gallicus. Rozpierzchnięte po wojnie wojska francuskie rozniosły kiłę we Włoszech, skąd rozprzestrzeniła się po Europie. Kiła w Polsce pojawiła się w roku 1495, zgodnie z doniesieniami lekarza Macieja z Miechowa. Chorobę sprowadzić do Karkowa miała kobieta, która brała udział w pielgrzymce do Rzymu [9].

1.2. Znane osoby prawdopodobnie zarażone kiłą

Król Anglii Henryk VIII

Aby zilustrować wpływ kiły na losy kraju, wiele napisano o królu Anglii Henryku VIII. Jego pierwsza żona Katarzyna Aragońska urodziła mu czworo dzieci, z których wszystkie urodziły się martwe lub zmarły wkrótce po urodzeniu. Rozczarowanie Henryka z powodu niepowodzenia pierwszej żony w zapewnieniu prawowitego spadkobiercy doprowadziło do tego, że upierał się przy legalności kolejnych czterech małżeństw, co z kolei przyspieszyło oderwanie Anglii od Rzymu i kościoła rzymskokatolickiego oraz ustanowienia kościoła anglikańskiego z nim jako głową kościoła. Jego niekonsekwencje w działaniu oraz złudzenie wielkości przypisano kile nerwowej [10].

Randolph Churchill

Randolph Churchill, ojciec Sir Winstona Churchilla, był poważnym i skutecznym mężem stanu. Oddawał się jednak rozwiązłemu stylowi życia we wczesnym okresie swojego życia. Spekulowano, że jego nieprzewidywalne zachowanie w późniejszym życiu było wtórne do objawów późnej kiły i przyczyniło się do skrócenia jego obiecującej kariery. Zmarł w wieku 46 lat. Spekulowano, że ambicja syna wynikała po części z chęci odkupienia reputacji ojca [10].

Car Rosji Iwan Groźny

Iwan Groźny, pierwszy car Rosji, rozpoczął swoją działalność od sprytniej ekspansji Rosji na Syberię i wzdłuż Wołgi, ale później zdecydowanie podporządkował sobie wszystkich jako swoich poddanych; szlachciców, ministrów, kupców i rolników. Ta megalomania została przypisana późnej kile nerwowej. Zmarł w wieku 54 lat.

Ponadto na przestrzeni wieków wiele znanych osób podejrzewano o zakażenie krętkiem kiły. Domyślano się, że poważny ubytek słuchu Ludwiga von Beethovena spowodowany był przez późną kiłę [10].

Powszechność choroby i jej tragiczny wpływ na osoby, takie jak powikłania kiły późnej czy kiła wrodzona, uchwycono w literaturze tamtych czasów. Istnieje wiele odniesień do spustoszeń jakie może wywołać kiła w ludzkim organizmie przedstawionych w dawnych klasykach literatury, od Szekspira po Joyce [10,12].

Inne osoby istotnie podejrzewane o zakażenie kiłą Franciszek I Walezjusz, Napoleon Bonaparte, Franz Schubert, John Keats, Al Capone, Florence Nightingale [10].

1.3. Dawne metody leczenia

Podczas pierwszej epidemii kiły w Europie w roku 1495 kontakty seksualne często podejmowane były z przypadkowymi, często zmieniającymi partnerami. Nowa choroba cechowała się śmiertelnością w zakresie 20-40%. Wówczas pierwszą metodą zapobiegania rozprzestrzenianiu się schorzenia była izolacja osób chorych. W roku 1497, zgodnie z naukami Arystotelesa i Pliniusza, postanowiono wdrożyć leczenie kiły rtęcią w formie wcierek, fumigacji, pigułek, roztworów i iniekcji podskórnych. Stosowanie rtęci w leczeniu kiły kontynuowano do początku XX wieku. Rtęć w znacznych dawkach powoduje ślinotok, nasila diurezę i potliwość. Takie działanie wiązano z efektem „oczyszczania” organizmu [4,7,9,13].

Z uwagi na propagowaną wówczas teorię kolumbijską pochodzenia kiły, zastosowanie w leczeniu kiły znalazły medykamenty pochodzące z Nowego Świata. Stosowano żywicę gwajakową, która zwiększała potliwość i miała działanie przeczyszczające. Inną istotną rośliną była sarsaparilla, bądź sasafras o działaniu napotnym [7,13].

W wieku XIX zaczęło powstawać wiele ośrodków zajmujących się kompleksowym leczeniem kiły. Podstawą leczenia nadal była rtęć. Jej toksyczne działanie próbowano zniwelować stosując preparaty chlorku rtęci na II stopniu tlenienia, tj. sublimat wprowadzony do leczenia przez J. Hunter i F. Von Hebra oraz preparat chlorku rtęci na I stopniu utlenienia, inaczej kalomel zastosowane po raz pierwszy przez A. Scarenio [7]. Podejmowano próby terapii z użyciem jodu, wiotriolu, srebra, platyny i złota bądź stosowania ogólnych zabiegów rozgrzewających w postaci ciepłych kąpiel, łaźni, suchych kąpiel powietrznych, kąpiel siarkowych i mułowych [4].

W roku 1909 odkryto arsfenaminę (P. Ehrlich, S. Hata), który nazwano Salwarsan. Zastąpiony on został w roku 1912 przez neoarsfenaminę, uznawaną za mniej toksyczną.

Na początku XX wieku stosowano też pyroterapię, tj. leczenie gorączką, co miało prowadzić do niszczenia krętków. Pacjentom wstrzykiwano krew chorych na malarię celem uzyskania temperatury ciała do 41 stopni, a następnie stosowano chininę [7,13].

W roku 1916 odkryto działanie przeciwkrętkowe bizmutu (R. i B. Sautan), który zastał wprowadzony do leczenia kiły od 1921 roku (R. Sazerac, C. Levaditi, L. Fournier) [6. Działanie lecznicze bizmutu jest silniejsze niż w przypadku zastosowania preparatów rtęci, a powolniejsze niż działanie związków aresowych [4,9].

Przełomem w leczeniu kiły stało się zastosowanie penicyliny w roku 1943 (J.F. Mahoney, R. Arnold, A.D. Harris) [7].

1.4. Czynniki ryzyka zakażenia kiłą

Do najczęstszych czynników ryzyka powodujących wzrost zachorowalności na kiłę należą seks bez barierowych środków ochronnych (tzw. „condomless sex”), duża liczba partnerów/partnerek seksualnych (promiskuityzm) oraz obecność innych chorób przenoszonych drogą płciową, w tym zakażenie wirusem nabytego niedoboru odporności (Human Immunodeficiency Virus - HIV). Istotne są również aspekty związane z rozrodczością, w tym niedostatek opieki prenatalnej oraz brak optymalnego leczenia kobiet ciężarnych z kiłą (ryzyko transmisji wertykalnej). Ponadto podkreśla się znaczenie zachowań związanych z aktywnością seksualną, m.in. kontakty seksualne mężczyzn z mężczyznami (men who have sex with men – MSM) i ich partnerów, uprawianie seksu dla pieniędzy lub narkotyków („sex workers”), przemoc seksualna . Ważnym i niestety rozpowszechnionym w wielu grupach społecznych czynnikiem jest brak odpowiedniej wiedzy o chorobach wenerycznych i drogach zakażenia [14-17].

1.5. Obraz kliniczny

Charakterystyczną zmianą w kile I okresu jest objaw pierwotny w postaci najczęściej jednego niebolesnego owrzodzenia. Objaw pierwotny umiejscowiony być może w obrębie prącia, jamy ustnej, pochwy, sromu bądź odbytu [2]. Lokalizacja zależna jest od rodzaju kontaktu seksualnego z osobą zakażoną. Owrzodzeniu towarzyszy regionalna limfadenopatia. Zmiany ustępują zazwyczaj bez bliznowacenia w ciągu od 2 do 6 tygodni [8,18].

W kile II okresu obserwujemy plamistą bądź grudkową osutkę, głównie zlokalizowaną w obrębie tułowia. Zmianom towarzyszą niespecyficzne objawy ogólne, w tym ogólne złe samopoczucie, bóle gardła, stawów czy podwyższona temperatura ciała. Następnie pojawiają się wykwity plamisto-grudkowe z obwodowym złuszczeniem przede wszystkim na powierzchni dłoniowej rąk i podeszwowej stóp [18].

W przypadku nieleczzonego zakażenia krętkiem kiły dochodzi do rozwinięcia kiły III okresu. W ciągu kilku lat może dojść do rozwinięcia objawów lub choroba przechodzi w stan utajony. Szczególnie groźne powikłania dotyczyć mogą ośrodkowego układu nerwowego bądź układu sercowo-naczyniowego [2,19-22].

W przypadku kiły wrodzonej dochodzi do zakażenia płodu przez chorą na kiłę matkę. Największe ryzyko przeniesienia infekcji występuje u kobiet z rozpoznaną kiłą wczesną oraz jeśli do zakażenia dochodzi do 7. miesiąca ciąży [23-24].

Wskutek zakażenia płodu może dojść do poważnych powikłań, m.in. do obumarcia płodu, porodu przedwczesnego, urodzenia dziecka z kiłą wrodzoną objawową bądź utajoną, albo do poronienia [25].

Sytuacje szczególne

Kiła ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

T. pallidum jest wykrywany w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) nawet u 30% osób we wczesnym okresie kiły [26-28]. Kiła OUN jest możliwa w każdym stadium choroby [2,7].

Istotą tej postaci jest przewlekłe zapalenie naczyń i opon mózgowo-rdzeniowych. Proces zapalny prowadzi do niedokrwiennej martwicy mózgu i rdzenia kręgowego oraz uszkodzenia nerwów czaszkowych [7]. W kile wczesnej forma zająćcia OUN może być bezobjawowa, a tylko u niewielkiego odsetka chorych dochodzi do rozwoju objawów [7]. Zdarza się, że kiła OUN u pacjenta z jeszcze nierozpoznaną chorobą zostaje przyhamowana lub prezentuje atypowe objawy wskutek stosowania antybiotyku z innych przyczyn [29].

Diagnoza kiły układu nerwowego bywa trudna ze względu na zróżnicowaną symptomatologię. Diagnostyki wymagają chorzy z objawami neurologicznymi (uporczywe bóle głowy z nudnościami i wymiotami, zaburzenia równowagi i czucia), psychiatrycznymi (szybko postępujący zespół otępienny), okulistycznymi (nagłe zaniewidzenie, w tym połowicze) lub laryngologicznymi (nagła jedno lub obustronna utrata słuchu) [27,30].

Niezbędna jest ocena obrazu klinicznego oraz wyników laboratoryjnych badań PMR u pacjenta z dodatnim odczynem serologicznym krwi w kierunku kiły [30-31].

Zalecanym badaniem jest VDRL w PMR. Obowiązkowo wykonuje się też TPHA (lub inny odczyn krętkowy), ocenę liczby komórek jednojądrowych w 1 mm³ (manualnie), stężenie białka i glukozy [30]. Przed erą stosowania antybiotyków kiła OUN dotykała nawet 34% pacjentów z kiłą, ale wprowadzenie leczenia penicyliną zmniejszyło ilość zachorowań, a w razie wystąpienia objawów umożliwiło cofnięcie się zmian [32].

Kiła u ciężarnych

W ramach opieki prenatalnej każda kobieta ciężarna powinna wykonać badania przesiewowe w kierunku kiły [33]. W ciąży możliwe są wyniki fałszywie dodatnie VDRL, dlatego pojedynczy dodatni wynik nie należy traktować jako rozstrzygający. Konieczne jest wykonanie krętkowego testu potwierdzenia [7]. Diagnostyka powinna być też podjęta na jakimkolwiek etapie ciąży, jeśli pojawiają się objawy kliniczne, np. owrzodzenie lub uogólniona osutka. W razie rozpoznania leczenie należy natychmiast wdrożyć [34], ponieważ

może dojść do rozwoju kiły wrodzonej u dziecka. Nie podjęcie leczenia grozi też obumarciem płodu, przedwczesnym porodem, niską masą urodzeniową dziecka [7, 35-36].

Dlatego należy pacjentce dokładnie wyjaśnić celowość leczenia. Kiła, szczególnie nie rozpoznana, jest czynnikiem ryzyka wcześniactwa [37]. Optymalne jest również testowanie partnera ciężarnej [38]. W przypadku rozpoznania kiły należy przeleczyć również partnera kobiety.

Kiła wrodzona

Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organisation – WHO) zaleca posługiwanie się terminem kiła przekazana dziecku przez matkę (MTCT – mother-to-child transmission of syphilis). Do zakażenia dochodzi przez łożysko lub w trakcie porodu przez kontakt dziecka ze zmianami na narządach płciowych matki [39]. Bardzo rzadko może dochodzić do zakażenia po urodzeniu przez kontakt ze zmianami skórnymi lub z mlekiem [39]. W kile wrodzonej brak jest objawu pierwotnego i podziału na kolejne stadia. W kile wczesnej ryzyko zakażenia płodu jest bardzo duże i wynosi 60-100% [2, 7]. Około 66% dzieci rodzi się bez objawów [7] i mogą one wystąpić później. Zmiany u noworodków dotyczą skóry, błon śluzowych, wątroby i układu kostnego. Możliwe są zmiany w wielu narządach, w tym zaburzenia hematologiczne, narządu wzroku i OUN, uszkodzenie nerek, zapalenie i włóknienie płuc, zapalenie jąder, dysfunkcja przewodu pokarmowego [7, 39-40]. Po rozpoznaniu należy natychmiast wdrożyć leczenie.

Okresy kiły

Kiła wczesna obejmuje kiłę I okresu, II okresu oraz kiłę utajoną wczesną. Kiła późna z kolei kiłę III okresu, kiłę utajoną późną. W zależności od okresu zakażenia wyróżniamy kiłę wczesną, gdy do zakażenia dochodzi nie dłużej niż do 12 miesięcy oraz kiłę późną, którą definiuje się jako zakażenie kiłą trwające ponad 12 miesięcy zgodnie z wytycznymi Centers for Disease Control and Prevention [41,42]. Z kolei zgodnie z wytycznymi WHO kiła utajona

wczesna definiuje się za okres infekcji poniżej dwóch lat, natomiast kiła utajona późna dwóch lat i powyżej [43].

1.6. Badania przesiewowe

Zgodnie z rekomendacjami diagnostyczno-terapeutycznymi Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego [41] badania przesiewowe w kierunku kiły powinny być rutynowo wykonywane u kobiet w ciąży, krwiodawców i dawców narządów. Ponadto należy badać osoby zakażone HIV (zwłaszcza u pacjentów MSM), wirusami zapalenia wątroby typu A, B i C oraz pacjentów leczonych z powodu innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, w tym rzeżączką, zakażonych chlamydia, ureaplasma, mycoplasma i z obecnością kłykcin kończystych. Centers for Disease Control and Prevention zaleca wszystkim kobietom w ciąży przebadanie w kierunku kiły podczas pierwszej wizyty prenatalnej, z powtórzeniem badania przesiewowego w trzecim trymestrze i w momencie porodu dla kobiety z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na kiłę [42].

Co niezwykle ważne, zaleca się wykonanie badań serologicznych u pacjentów z objawami neurologicznymi, w tym nagłą utratą wzroku lub nagłym upośledzeniem funkcji narządu wzroku o nieznanej przyczynie [44], nagłą utratą słuchu o nieznanej przyczynie, zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych o nieznanej etiologii, nagłym zaburzeniem funkcji innych nerwów czaszkowych o nieznanej przyczynie, udarem niedokrwiennym mózgu, przemijającym atakiem niedokrwiennym mózgu (transient ischemic attack – TIA), zwłaszcza u osób < 40. roku życia, szybko postępującymi zespołami otępiennymi, szczególnie u osób < 60. roku życia oraz leczonych psychiatrycznie, u których objawy wystąpiły nagle, a całokształt obrazu klinicznego nie pozwala na postawienie pewnej diagnozy [26].

1.7. Diagnostyka kiły

Do metod bezpośredniej identyfikacji w diagnostyce kiły zaliczamy: badanie w ciemnym polu widzenia, PCR, metodę immunohistochemiczną oraz barwienia srebrem. Materiałem w wyżej wymienionych metodach jest wydzielina z owrzodzenia pierwotnego lub wykwitów zlokalizowanych w obrębie skóry, tkanka bądź łożysko.

Aktualnie do rozpoznania kiły oraz monitorowania efektów leczenia służą odczyny serologiczne, które dzielimy na niekrętkowe (RPR, VDRL, USR) oraz krętkowe (TPHA, TPPA, FTA-ABS, FTA, EIA/IgG, EIA/IgM, Immunoblot IgG i IgM).

Postawienie diagnozy zakażenia kiłą wymaga wykonania przynajmniej dwóch odczynów serologicznych krwi, w tym jednego niekrętkowego i jednego krętkowego [41].

Odczyny niekrętkowe

Testy niekrętkowe stają się reaktywne ok. 6 tygodni po zakażeniu. Miano odczynów niekrętkowych służy do kontroli po leczeniu, gdyż dobrze koreluje z aktywnością choroby. W dniu rozpoczęcia leczenia należy ustalić wyjściowe miano odczynu niekrętkowego jako podstawę do oceny wyniku leczenia.

Kontrola odczynów serologicznych po przeprowadzonym leczeniu powinna odbyć się z zastosowaniem tego samego testu, wykonanego najlepiej w jednym laboratorium, z wykorzystaniem tych samych odczynników [41].

Odczyny krętkowe

Odczyny krętkowe pozytywizują się w 3-4 tygodniu trwania zakażenia. Przeciwciała przeciwkrętkowe w klasie IgM pozytywizują się jeszcze wcześniej, bo ok. 2 tygodnia od zakażenia.

Miana tych odczynów serologicznych nie korelują z aktywnością choroby, a u większości pacjentów są dodatnie przez całe życie [41].

Biologiczne mylne dodatnie wyniki serologicznych odczynów niekrętkowych (rzadziej krętkowych) mogą pojawić się w przypadku różnych stanów klinicznych, m.in. po szczepieniach, w ciąży, we wczesnym okresie po zawale mięśnia sercowego, po przebyciu chorób zakaźnych przebiegających z gorączką (odra, ospa, gorączki krwotoczne, malaria), w chorobach autoimmunologicznych, w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby, w alkoholowej chorobie wątroby, u osób w podeszłym wieku, u osób stosujących dożylnie środki odurzające, w chorobach nowotworowych, w marskości wątroby [45-48].

Diagnostyka bywa utrudniona. Testy serologiczne mogą być negatywne nawet w fazie objawowej, a VDRL może być ujemny u pacjentów z późną kiłą [49].

1.8. Monitorowanie skuteczności leczenia

Oceniając odpowiedź chorego na leczenie zwraca się uwagę zarówno na stan kliniczny, tj. remisję objawów, jak i obniżenie miana odczynów serologicznych. W kontroli odczynów serologicznych wykorzystuje się odczyny niekrętkowe. Pierwsze badanie kontrolne należy przeprowadzić po miesiącu od zakończenia leczenia bądź ustąpienia działania krętkobójczego antybiotyku. Kolejne kontrolne odczyny serologiczne wykonuje się po 3. i 6 miesiącach, a

następnie co 6 miesięcy. Prawidłowa odpowiedź serologiczna to obniżenie odczynu niekrętkowego o co najmniej 2 rozcieńczenia, tj. 4-krotne w 6. miesiącu w przypadku kiły wczesnej oraz 12. miesiącu w przypadku kiły późnej. Obserwację chorego po leczeniu możemy również zakończyć, jeżeli w okresie roku od leczenia miano utrzymuje się na stałym niskim poziomie i wynosi nie więcej niż 1:4 [41].

1.9. Leczenie kiły

Zgodnie z rekomendacjami diagnostyczno-terapeutycznymi Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego stosowanie penicyliny stanowi obecnie leczenie z wyboru w terapii pacjentów chorych na kiłę [41].

Podanie domięśniowe penicyliny benzatynowej zaleca się jako lek I wyboru w leczeniu wszystkich postaci kiły, poza kiłą ośrodkowego układu nerwowego. W sytuacji braku dostępności leczenia I wyboru, tj. penicyliny benzatynowej stosuje się leczenie II wyboru- penicylinę prokainową [41].

Alternatywnie, w przypadku uczulenia, można stosować doksycylinę lub ceftriakson [30, 50-51].

W kile OUN zalecane jest leczenie penicyliną. W przypadku uczulenia, zalecana jest desensytyzacja [30]. Do OUN przenika penicylina krystaliczna podawana dożylnie. Czas leczenia wynosi standardowo 14 dni, ale powinien być wydłużony w kile późnej do przynajmniej 4 tygodni [30]. Bettuzzi i wsp. [50] wskazali na skuteczność ceftriaksonu w leczeniu OUN.

Pacjenci z rozpoznaniem zakażeniem HIV oraz kobiety ciężarne w przypadku stwierdzenia uczulenia na penicyliną, powinni zostać poddani procedurze odczulania, a

następnie leczeni penicyliną [52]. W literaturze dostępne są opisy nieskuteczności leczenia innymi antybiotykami [53-54].

1.10. Desensytyzacja

Przeprowadzenie po raz pierwszy procedury desensytyzacji przypisywane jest O'Donovanowi podczas II wojny światowej. Została wykonana przez dodawanie penicyliny doustnej w zwiększających dawkach do mleka aż do momentu osiągnięcia dawki docelowej u żołnierza, który miał anafilaktyczną reakcję na penicylinę domięśniową w przeszłości [55].

Od tego czasu mechanizm desensytyzacji był badany przez wiele lat prowadząc do rozwinięcia wielu procedur desensytyzacji [56].

1.11. Epidemiologia kiły

W ostatnich latach dane epidemiologiczne z całego świata wskazują na wzrost liczby zachorowań na kiłę. Według danych ogólnoswiatowych rocznie na choroby przenoszone drogą płciową zapada około 376 milionów osób, co stanowi ponad 1 milion zachorowań w ciągu dnia [57].

Analiza danych dotyczących zapadalności na kiłę w Europie wykazała, że w latach 2007 do 2018 można zaobserwować stały trend wzrostowy. W roku 2007 wskaźnik ten wynosił 4,52 na 100 000, natomiast w roku 2018 już 7,03 na 100 000. Największy wzrost zaobserwowano wśród populacji męskiej, szczególnie MSM [58].

Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego (dawniej Państwowy Zakład Higieny, PZH) mediana liczby zachorowań na kiłę w Polsce w latach 2009-2013 wynosiła 993 na 100.000 ludności z zapadalnością na poziomie 2,58 na 100.000 ludności. W

latach 2014-2018 mediana liczby zachorowań wynosiła 1457 przypadków na 100.000 ludności z zapadalnością 3,79 na 100.000 ludności. W roku 2019 stwierdzono 1643 zachorowań na kiłę na 100.000 ludności, a zapadalność na poziomie 4,28. W populacji Polski można zauważyć istotne zróżnicowanie zapadalności na kiłę pomiędzy województwami. W roku 2019 w województwie mazowieckim zapadalność wynosiła 11,83, natomiast w województwie świętokrzyskim 0,73. W roku 2019 w województwie wielkopolskim odnotowano łącznie 220 zachorowań, zapadalność w liczbie 6,29 na 100 tys. oraz 51 hospitalizacji [59-60].

Powyższe dane wskazują, że kiła nadal stanowi poważne zagrożenie wbrew powszechnie panującym przekonaniom o jej zanikaniu. Dotyczy to zarówno populacji światowej, jak i naszego kraju.

2. HIPOTEZY BADAWCZE

1. Zachorowanie na kiłę wiąże się z wysokim ryzykiem innych schorzeń przenoszonych drogą płciową.
2. Wdrożenie metody rozpoznawania uczulenia na penicylinę i procedury densensytyzacji metodą Rush umożliwi skuteczne leczenie kiły.
3. Kiła nadal stanowi poważne zagrożenie wbrew powszechnie panującym przekonaniom o jej zanikaniu.

3. CELE

1. Charakterystyka badanej populacji na podstawie analizy klinicznej pacjenta.
2. Ocena częstości współwystępowania innych chorób przenoszonych drogą płciową (zakażenie HIV).
3. Ustalenie strategii postępowania u chorych uczulonych na penicylinę z zastosowaniem metody desensytyzacji.
4. Analiza występowania kiły u pacjentek w ciąży leczonych w Klinice Dermatologii w okresie od stycznia 2014 do kwietnia 2021 roku.
5. Analiza pacjentów chorych na kiłę w korelacji do grupy kontrolnej diagnozowanych i/lub leczonych w Klinice Dermatologii w okresie od stycznia 2014 do kwietnia 2021 roku.

4. METODYKA

4.1. Grupa badana i kontrolna

A. Grupa badana

Grupę badaną stanowili wszyscy kolejni pacjenci powyżej 18 roku życia, obu płci, z rozpoznaniem kiły leczeni w Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Szpitalu Klinicznym nr 2 w Poznaniu w okresie od stycznia 2014 do kwietnia 2021 roku.

W ramach badania przeanalizowano dane demograficzne oraz kliniczne 213 pacjentów. Ponadto od lipca 2019 roku wprowadzono szczegółową ankietę wypełnianą przez pacjentów w trakcie hospitalizacji (wzór ankiety – Załącznik nr 1).

Dodatkowo u 11 pacjentów z grupy badanej oraz 14 badanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej wykonano test genetyczny Eazyplex® STD complete.

B. Grupa kontrolna

Grupę kontrolną stanowiło 33 pacjentów w wieku od 20 do 63 lat (średni wiek 39,3, mediana 40) z rozpoznanymi chorobami dermatologicznymi (łuszczyca pospolita, liszaj twardzinowy zanikowy, rumień guzowaty, wyprysk, twardzina ograniczona, pokrzywka przewlekła, trądzik pospolity, atopowe zapalenie skóry, toczeń rumieniowaty krążkowy, pęcherzyca zwykła, róża, obrzęk naczynioruchowy).

4.2. Dane demograficzne i kliniczne

U wszystkich chorych zebrano dane demograficzne, w tym płeć, wiek oraz miejsce zamieszkania oraz kliniczne – dotychczasowy przebieg choroby, drogi zakażenia, obecność schorzeń współistniejących, w tym współistniejących chorób przenoszonych drogą płciową. Przeanalizowano dotychczas stosowane leczenie farmakologiczne.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 115/19 z dnia 10 stycznia 2019 roku).

4.3. Desensytyzacja metodą Rush

Zgodnie z rekomendacjami diagnostyczno-terapeutycznymi Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego stosowanie penicyliny stanowi obecnie leczenie z wyboru w terapii pacjentów chorych na kiłę [41].

Podanie domięśniowe penicyliny benzatynowej zaleca się jako lek I wyboru w leczeniu wszystkich postaci kiły, poza kiłą ośrodkowego układu nerwowego. W przypadku kiły ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wskazane jest podanie penicyliny krystalicznej dożylnie.

Zgodnie z powyższym u osób, u których stwierdza się w wywiadzie IgE-mediowaną reakcję alergiczną, korzystne jest przeprowadzenie odczulania i podania penicyliny. Ma to szczególne znaczenie w przypadku pacjentów z rozpoznaną kiłą ośrodkowego układu nerwowego, kiłą u kobiet w ciąży, kiłą wrodzoną oraz pacjenci HIV-pozytywni z kiłą późną (zarówno utajoną, jak i objawową) [42].

Do przeprowadzenia odczulania zastosowano preparat fenoksymetylopenicyliny benzatynowej OSPEN 750® w formie zawiesiny 150 000 j.m./ml.

Procedura desensytyzacji trwała 4 godziny. W jej trakcie podawano preparat odpowiednio rozcieńczony solą fizjologiczną w celu uzyskania pożądaných dawek leku, zgodnie z poniżej zamieszczoną tabelą (tabela nr 1). Odstępy między dawkami wynosiły 15 minut. Każdy pacjent otrzymał 14 dawek preparatu rozpuszczonych w 30 ml wody. Dawka

skumulowana wynosiła 1,3 mln j.m. Po zakończeniu odczulania oraz 30-minutowej obserwacji stanu klinicznego pacjenta podano właściwe leczenie.

Tabela nr 1. Schemat procedury desensytyzacji (na podstawie MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report) Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015; CDC) [42].

Kolejna dawka	Jednostki	Dawka sumaryczna
1	100	100
2	200	300
3	400	700
4	800	1,500
5	1,600	3,100
6	3,200	6,300
7	6,400	12,700
8	12,000	24,700
9	24,000	48,700
10	48,000	96,700
11	80,000	176,700
12	160,000	336,700
13	320,000	656,700
14	640,000	1,296,700

4.4. Test genetyczny Eazyplex® STD complete

W ramach badania poszerzono diagnostykę chorób przenoszonych drogą płciową o test Eazyplex® STD complete (Rycina nr 1).



Rycina nr 1. Aparat do wykonywania testów Eazyplex® STD complete

Jest to szybki test molekularno-biologiczny do wykrywania czynników zakaźnych przenoszonych drogą płciową.

Eazyplex® STD complete jest jakościowym wyrobem medycznym do diagnostyki *in vitro* służącym do wykrywania czynników zakaźnych przenoszonych drogą płciową (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Treponema pallidum*) w próbkach wymazów.

Przeznaczenie wyrobu obejmuje:

- badanie przesiewowe próbek wymazów (cewki moczowej; odbytnicy/odbytu; pochwy; szyjki macicy i gardła) u pacjentów z objawami i bez objawów.
- diagnozę (test potwierdzający w celu zweryfikowania wyników poprzednich badań) i pomoc w diagnozie (dostarczenie dodatkowych informacji pomocnych w ustaleniu

lub weryfikacji stanu klinicznego pacjenta, test nie jest jedynym wyznacznikiem) wszystkich rodzajów pacjentów poprzez badanie próbek wymazów (cewki moczowej; odbytnicy/odbytu; pochwy; szyjki macicy i gardła).

Pojedynczy pasek testowy Eazyplex® zawiera sześć primerów oligonukleotydowych w każdej wypełnionej próbówce, które zapewniają środki do jednoczesnej, specyficznej amplifikacji różnych genów w pojedynczej reakcji amplifikacji izotermicznej. W obecności odpowiednich sekwencji DNA, specyficzne produkty amplifikacji są generowane i wizualizowane poprzez pomiar fluorescencji barwnika fluorescencyjnego związanego z dwuniciowym DNA w czasie rzeczywistym. Sygnały pozytywne wskazują na obecność jednego z badanych gatunków w badanej próbce.

Eazyplex® STD complete jest szybkim testem do specyficznego wykrywania różnych czynników zakaźnych przenoszonych drogą płciową.

Dodatknie wyniki Eazyplex® STD complete wskazują na obecność jednego lub więcej gatunków objętych badaniem w próbce.

W ramach Centralnego Laboratorium Analityczno-Biochemicznego SK im. H. Święcickiego UM w Poznaniu wykonywano odczyny serologiczne FTA-ABS przy pomocy testów Euroimmun®, przeciwciała przeciwko Treponema pallidum przy pomocy testów Abbot®, RPR przy pomocy testów Stamar® oraz TPHA przy pomocy testów Plasmatec®.

Odczytanie wyniku było możliwe dzięki użyciu mikroskopu fluorescencyjnego EUROStar® (Rycina nr 2).



Rycina nr 2. Mikroskop fluorescencyjny

4.5. Metody statystyczne

Przedmiotem analizy statystycznej były głównie dane pochodzące z skali nominalnej.

Do porównania badanych cech zastosowano test niezależności chi-kwadrat a w przypadku występowania małych liczebności obserwowanych zastosowano dokładny test Fishera.

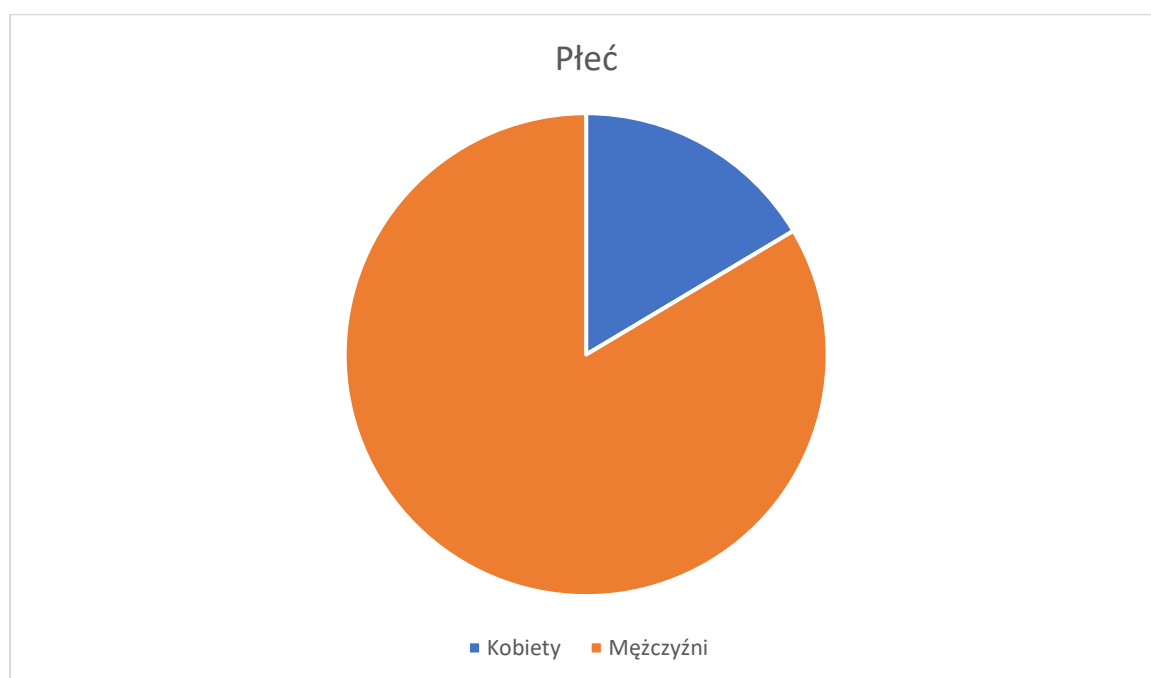
W przypadku porównywania zmiennych interwałowych zastosowano test nieparametryczny Manna-Whitneya, ponieważ dane nie spełniały założenia o zgodności z rozkładem normalnym (test Shapiro-Wilka).

Analizę statystyczną wykonano przy pomocy pakietu statystycznego Statistica - TIBCO Software Inc. (2017). Statistica (data analysis software system), version 13. <http://statistica.io>. Wszystkie testy były analizowane na poziomie istotności $\alpha=0,05$.

5. WYNIKI

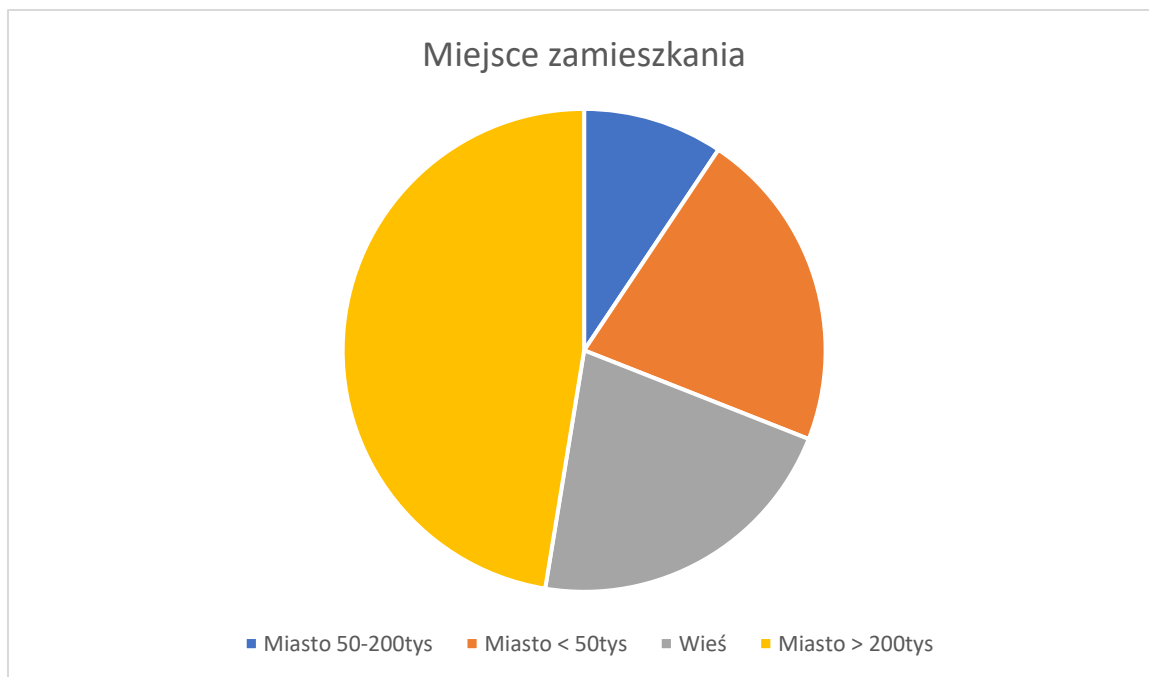
5.1. Szczegółowa analiza grupy badanej

Do badania włączono 213 pacjentów (35 kobiet (16,4%), 178 mężczyzn (83,6%)) w wieku od 18 do 72 lat (średni wiek 34,7 lat, mediana 33) - rycina nr 3.



Rycina nr 3. Wykres kołowy przedstawiający podział ze względu na płeć

Niemal połowa pacjentów (n=101, 47,4%) to mieszkańcy dużych miast powyżej 200 tysięcy ludności. Najmniejszą grupę pod względem częstości stanowili mieszkańcy miast między 50 a 200 tysięcy osób (n=20, 9,4%), natomiast równe liczbowo były grupa osób zamieszkujących miasta do 50 tysięcy (n=46, 21,6%) oraz tereny wiejskie (n=46, 21,6%) - rycina nr 4.



Rycina nr 4. Wykres kołowy przedstawiający podział ze względu na miejsce zamieszkania

Obserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy podgrupami o różnym etapie choroby w zależności od miejsca zamieszkania ($p=0,01$) - tabela nr 2.

Tabela nr 2. Etap choroby w zależności od miejsca zamieszkania

Wielkość miejscowości	Kiła wczesna	Kiła późna
Miasto do 50 tys.	28 (60,87%)	18 (39,13%)
Duże miasto powyżej 200tys.	68 (67,33%)	33 (32,67%)
Miasto 50-200 tys.	13 (65,00%)	7 (35,00%)
Wieś	18 (39,13%)	28 (60,87%)

Największą różnicę stwierdzono pomiędzy dużym miastem > 200 tys. mieszkańców a wsią ($p=0,001$) - tabela nr 3.

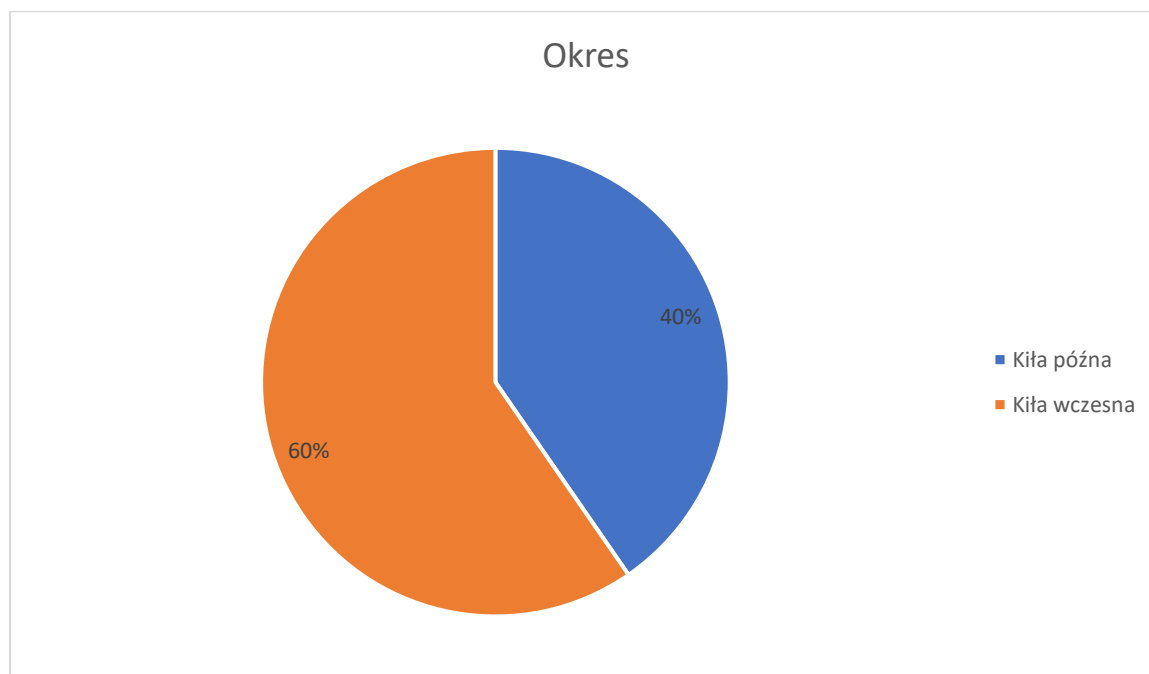
Tabela nr 3. Etap choroby w zależności od miejsca zamieszkania (duże miasto > 200 tys. mieszkańców a wieś)

Wielkość miejscowości	Kiła wczesna	Kiła późna
Duże miasto powyżej 200tys.	68 (67,33%)	33 (32,67%)
Wieś	18 (39,13%)	28 (60,87%)

Okres zakażenia

U 127 pacjentów (59,6%) spośród osób hospitalizowanych na Oddziale Klinicznym Dermatologii z powodu kiły zdiagnozowano kiłę wczesną, a u 86 pacjentów (40,4%) rozpoznano kiłę późną (rycina nr 5).

Spośród tych chorych pięciu hospitalizowanych było z powodu kiły OUN, a u 4 pacjentów zdiagnozowano kiłę narządu wzroku - zapalenie błony naczyniowej oka.



Rycina nr 5. Wykres kołowy przedstawiający podział ze względu na okres zakażenia

Stwierdzono, że kobiety częściej hospitalizowane były w późniejszej fazie choroby niż mężczyźni ($p < 0,0001$) - tabela nr 4.

Tabela nr 4. Stadium choroby a płeć

Płeć	Kiła wczesna	Kiła późna
Mężczyzna	120 (67,42%)	58 (32,58%)
Kobieta	7 (20%)	28 (80%)

Zaobserwowano, że wśród osób hospitalizowanych na Oddziale Klinicznym Dermatologii z rozpoznaniem kiły wczesnej przeważały osoby ze zadeklarowaną orientacją homoseksualną ($p = 0,00043$) - tabela nr 5.

Tabela nr 5. Stadium choroby a orientacja seksualna

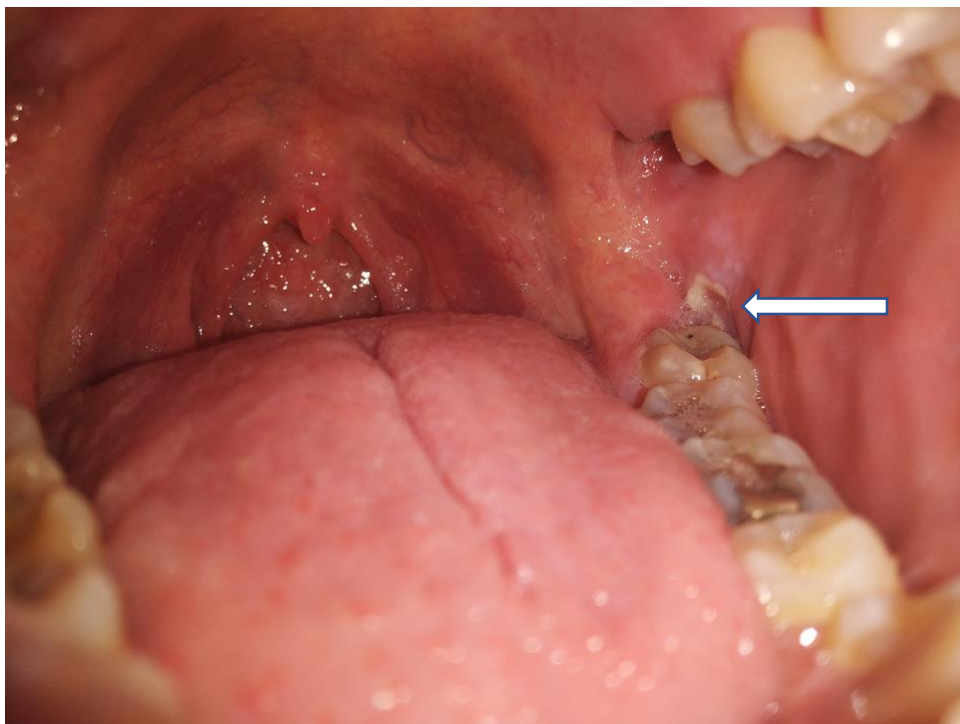
Orientacja seksualna	Kiła wczesna	Kiła późna
Homoseksualny	42 (73,68%)	15 (26,32%)
Heteroseksualny	23 (38,33%)	37 (61,67%)
Biseksualny	8 (44,44%)	10 (55,56%)

Objawy w badaniu przedmiotowym

W badaniu przedmiotowym stwierdzono obecność objawu pierwotnego, powiększonych węzłów chłonnych oraz osutkę kiłową i zmiany oczne – szczegółowo dane przedstawiono w tabeli (tabela nr 6) oraz zaprezentowano zdjęcia na rycinach (ryciny 6-8).

Tabela nr 6. Objawy zakażenia kiłą

Objaw	Liczba pacjentów
Objaw pierwotny zlokalizowany w obrębie jamy ustnej	13 osób (6,1%)
Objaw pierwotny zlokalizowany w obrębie narządów płciowych	53 osób (24,9%)
Objaw pierwotny zlokalizowany w okolicy odbytu	4 osób (1,9%)
Powiększenie węzłów chłonnych	27 osób (12,7%), w tym:
- węzły chłonne szyjne/karkowe/podżuchwowe	12 osób (5,6%)
- węzły chłonne pachowe	4 osób (1,9%)
- węzły chłonne pachwinowe	19 osób (8,9%)
Osutka kiłowa	69 osób (32,4%)
Zapalenie błony naczyniowej oka	4 osób (1,9%)



Rycina nr 6. Objaw pierwotny zlokalizowany w obrębie jamy ustnej



Rycina nr 7. Objaw pierwotny zlokalizowany w obrębie prącia



Rycina nr 8. Osutka kiłowa wczesna

U mężczyzn częściej stwierdzano obecność objawów kiły I oraz II okresu (tabela nr 7).

Tabela nr 7. Występowanie objawów w zależności od płci

Płeć	Objawy obecne	Objawy nieobecne
Mężczyzna	103 (57,87%)	75 (42,13%)
Kobieta	10 (28,57%)	25 (71,43%)

U kobiet nieco częściej stwierdzano powiększone węzły chłonne, ale w analizie statystycznej nie wykazano istotności statystycznej ($p=0,07$).

Tabela nr 8. Szczegółowa analiza objawów w zależności od płci.

Objaw kily	Mężczyźni	Kobiety	P
Powiększone węzły chłonne	7 (4%)	4 (11,4%)	0,07
Objaw pierwotny	15 (8,4%)	2 (5,7%)	0,6
Osutka	61 (34,3%)	5 (14,3%)	0,019

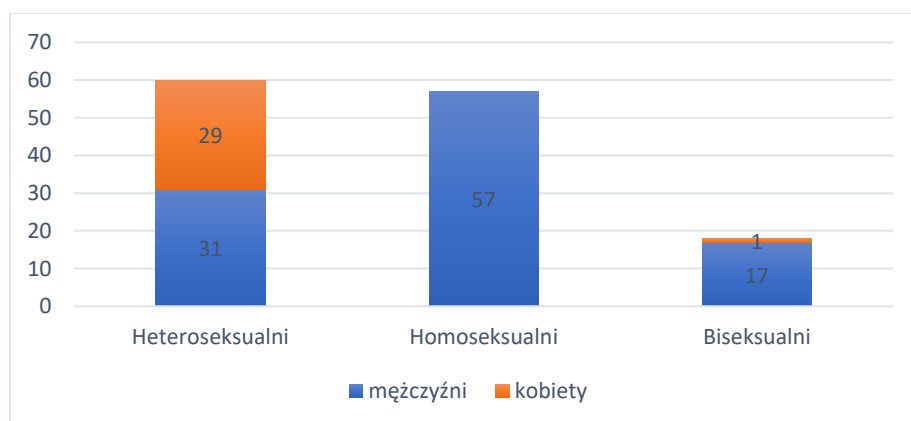
Analiza objawów klinicznych w zależności od deklarowanej hetero lub homoseksualności

135 pacjentów zadeklarowało orientację seksualną (Rycina nr 9):

-60 pacjentów zadeklarowało orientację heteroseksualną (44,4%), w tym 29 kobiet i 31 mężczyzn.

-57 pacjentów zadeklarowało orientację homoseksualną (42,2%), w tym 0 kobiet i 57 mężczyzn,

-18 pacjentów zadeklarowało orientację biseksualną (13,3%), tym 1 kobieta i 17 mężczyzn



Rycina nr 9. Orientacja seksualna u obu płci

Pacjentki ciężarne

Szesnaście pacjentek (45,7% kobiet, średni wiek 35 ± 11 lat, mediana 33, min 19, max 43) ze zdiagnozowaną kiłą było w ciąży.

Wieś zamieszkiwało 8 kobiet ciężarnych, miasto do 50 tysięcy mieszkańców 5 pacjentek, miasto od 50 do 200 tysięcy mieszkańców 1 pacjentka, natomiast duże miasto powyżej 200 tysięcy mieszkańców 2 pacjentki.

Jedna pacjentka w ciąży zadeklarowała orientację biseksualną, pozostałe heteroseksualną.

Diagnoza kiły wczesnej została postawiona u 4 pacjentek, natomiast kiły późnej u 12 pacjentek.

U jednej pacjentki stwierdzono osutkę kiłową wczesną, a u jednej pacjentki owrzodzenie pierwotne zlokalizowane w obrębie warg sromowych oraz osutkę kiłową. U pozostałych nie stwierdzono powyższych objawów. Ponadto u jednej pacjentki zaobserwowano powiększone węzły chłonne pachwinowe.

Jedna pacjentka miała dodatni wywiad w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B. U żadnej pacjentki ciężarnej nie potwierdzono zakażenia HIV bądź WZW typu C.

Współistniejące choroby STD oraz wirusowe zapalenie wątroby

U 29 pacjentów (13,6%) współistniało zakażenie wirusem HIV i/lub wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C (Tabela nr 9).

Tabela nr 9. Współistniejące zakażenie wirusem HIV oraz wirusowe zapalenie wątroby

Zakażenie	Liczba pacjentów
Osoby zakażone wirusem HIV	22 pacjentów
Osoby ze stwierdzonym zakażeniem WZW typu B	2 pacjentów
Osoby ze stwierdzonym zakażeniem WZW typu C	5 pacjentów

Zakażenie HIV towarzyszyło kile tylko u płci męskiej (n=22; p=0,028). Zakażenie wirusem zapalenia wątroby nie różniło istotnie obu płci (wzw B 1 vs 1, odpowiednio mężczyźni vs kobiety, p=0,2; wzw C 5 vs 0, odpowiednio mężczyźni vs kobiety, p=0,3).

Dwie osoby przebyły zakażenie *Neisseria gonorrhoeae* a cztery objawowe zakażenie HPV w przeszłości (Tabela nr 10).

Tabela nr 10. Współistniejące zakażenie innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową

Schorzenie	Liczba pacjentów
Opryszczka narządów płciowych	1 pacjent
Kłkociny kończyste narządów płciowych	1 pacjent
Zakażenie HPV	2 pacjentów
Rzeżączka w wywiadzie	2 pacjentów

Inne schorzenia poza chorobami STD

Poza kilką 67 pacjentów (31,5%) prezentowała inne schorzenia (Tabela nr 11).

Tabela nr 11. Inne schorzenia współistniejące

Schorzenie	Liczba chorych
Choroba afektywna jednobiegunowa	9 pacjentów (w tym 1 osoba z próbą samobójczą w wywiadzie*)
Polipy jelita grubego	1 pacjent
Makrogruczolak przysadki	1 pacjent
Świerzb	1 pacjent
Choroba Hashimoto	1 pacjent
Nadciśnienie tętnicze	22 pacjentów
Zaburzenia adaptacyjne	1 pacjent
Astma oskrzelowa	6 pacjentów
Alergiczny nieżyt nosa	2 pacjentów
Choroba afektywna dwubiegunowa	1 pacjent
Porażenie nerwu twarzowego	1 pacjent
Zaburzenia osobowości	1 pacjent
Łuszczyca pospolita	1 pacjent
Bóle głowy pochodzenia naczyniowego	2 pacjentów
Padaczka	5 pacjentów
Reakcja Jarischa Herxheimera	1 pacjent
Borelioza w wywiadzie	2 pacjentów
Stłuszczenie wątroby	2 pacjentów

Półpasiec w wywiadzie	2 pacjentów
Łojotokowe zapalenie skóry	1 pacjent
Zapalenie mieszków włosowych	1 pacjent
Zaburzenia lękowe	1 pacjent
Opryszczka wargowa	1 pacjent
Angiopatia nadciśnieniowa	1 pacjent
Zaburzenia rytmu serca	5 pacjentów
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	1 pacjent
Kamica nerek	1 pacjent
Cukrzyca typu 2	2 pacjentów
Niepełnosprawność intelektualna w stopniu lekkim	1 pacjent
Łuszczycowe zapalenie stawów	1 pacjent
Pemfigoid pęcherzowy	1 pacjent
Osteopenia	1 pacjent
Refluks żołądkowo- przełykowy	2 pacjentów
Stan po usunięciu gwiaździaka mózgu	1 pacjent
Marskość wątroby	1 pacjent
Zaburzenia snu	1 pacjent
Jaskra	1 pacjent
Torbielowate poszerzenie okolicy ujścia pęcherzowego moczowodu	1 pacjent

*pacjent lat 32 płci męskiej

Analiza danych z ankiety dla pacjenta (udostępnianej w trakcie hospitalizacji od 2019r)

Sześćdziesięciu kolejnych pacjentów (46 mężczyzn, 14 kobiet, średni wiek $34,2 \pm 11,2$) w trakcie hospitalizacji w okresie 2019 do kwietnia 2021 roku wypełniło ankietę z pytaniami.

Dominowała grupa osób zamieszkujących duże miasta powyżej 200 tys. mieszkańców ($n=41$, %), 9 osób – miasta do 50 tys. ludności (%), cztery osoby większe miasta (50-200 tys., $n=4$, %) oraz 6 osób tereny wiejski (%). Największą grupę stanowiły osoby z wykształceniem wyższym ($n=28$, %) i średnie ($n=22$, %). Siedem osób miało wykształcenie zawodowe i 3 podstawowe. Aktywne zawodowo były 44 osoby. Warunki socjoekonomiczne były dobre u większości osób ($n=40$, %), średnie u 19 i złe u jednej osoby.

Objawy kliniczne w samoocenie pacjenta i badaniu przedmiotowym lekarza

Tylko 14 osób (%) zadeklarowało obecność objawów klinicznych. U 9 osób objawy pokrywały się ze stwierdzanymi w badaniu przedmiotowym wykonanym przez badającego lekarza. U pięciu osób istniała rozbieżność między deklarowanymi objawami a badaniem lekarskim.

Z kolei 46 osób nie wymieniło żadnych objawów, co było zgodne z badaniem przedmiotowym w 21 przypadkach, podczas gdy u 25 objawy stwierdził lekarz badający (w tym osutka, objaw pierwotny, powiększone węzły chłonne). Dokładnie przeanalizowano ankietę tych 25 osób (21 mężczyzn, 4 kobiety). Dwie osoby były jednocześnie zakażone HIV, a jedna HPV. Trzynastu deklaroowało stałego partnera, 11 przypadkowe kontakty seksualne, 9 osób miało kontakty seksualne z przynajmniej 4 partnerami. Ponadto 10 osób (40%) nie stosowało zabezpieczenia prezerwatywą w trakcie stosunków. Trzy osoby przyznały się do stosowania narkotyków. Pięcioro miało zdrowe dzieci.

Testy serologiczne

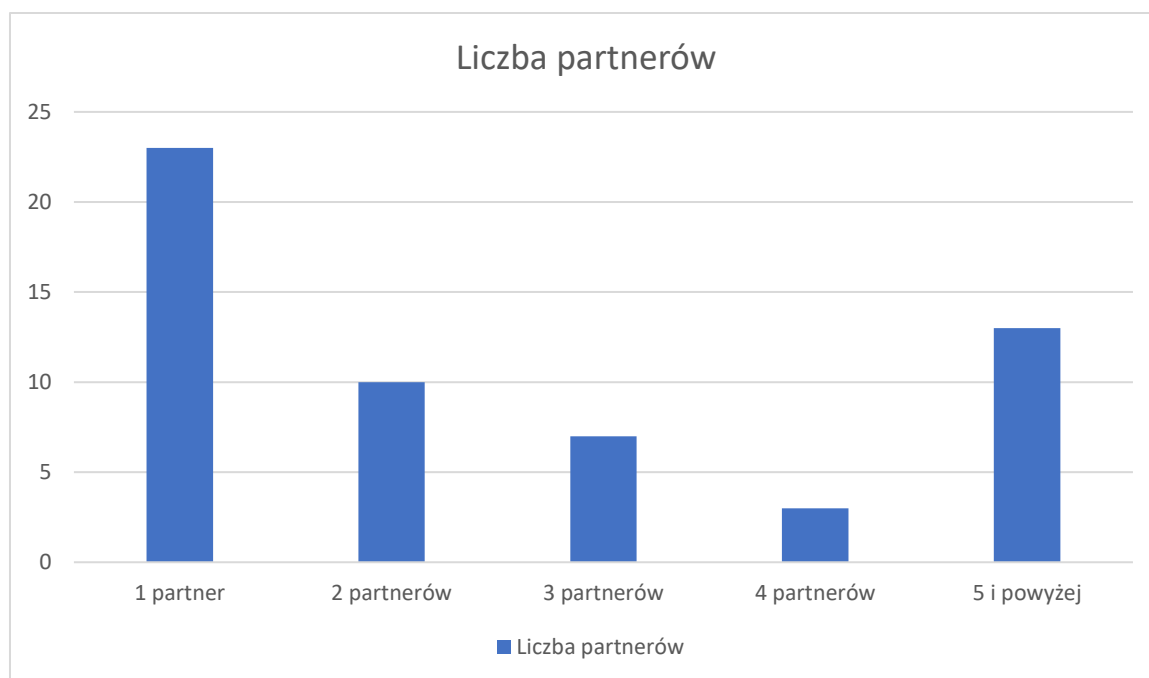
Nieco ponad połowa pacjentów (n=34, %) miała w przeszłości wykonane testy serologiczne. Dwie osoby miały stwierdzone dodatni wynik w ramach standardowych badań w ciąży, 7 podczas innych rutynowych badań, a 3 w związku z diagnostyką w przebiegu HIV. Trzy osoby uzyskały wynik podczas badań w centrum krwiodawstwa przed planowanym oddaniem krwi. Kiła u partnerki była motywem wykonania testu u 1 osoby a dwie wykonały z powodu ryzykownego kontaktu seksualnego. Siedem osób wykonało test z powodu stwierdzonych objawów, a jedna w ramach diagnostyki zapalenia osierdzia. Jedna osoba, z wykształceniem medycznym, wykonała badanie z powodu ukłucia igłą.

Ponadto większość pacjentów (n=53, %) wykonała również test w kierunku zakażenia HIV.

Partnerzy i kontakty seksualne

Trzydziestu czterech pacjentów deklarowało związek ze stałym partnerem, ale 7 z nich miało ponadto przypadkowe kontakty seksualne, a 14 partnerów pacjentów miało kontakty poza związkiem (Rycina nr 10).

Partnerzy osiemnastu osób również mieli rozpoznaną kiłę. Jedna trzecia (n=23) osób deklarowała przypadkowe kontakty seksualne. Cztery osoby nie pozostawały w związku, a troje z nich nie utrzymywało kontaktów seksualnych.



Rycina nr 10. Wykres kolumnowy przedstawiający liczbę partnerów

Kontakty seksualne

Najczęściej deklarowaną formą stosunku płciowego był seks oralny (54 pacjentów), rzadziej analny (39 pacjentów). Najrzadszą formą penetracji mogącą wynikać z rozkładu płci w grupie badanej był seks waginalny (16 osób).

Trzydziestu ośmiu pacjentów deklarowało stosowanie barierowych środków ochronnych, w tym 29 przy penetracji analnej, 13 waginalnej, natomiast tylko 7 podczas seksu oralnego.

Potomstwo i antykoncepcja

Piętnaście osób posiadało zdrowe dzieci. Pięć osób stosuje różne metody antykoncepcji.

Używki

Sześć osób zadeklarowało w ankiecie stosowanie narkotyków.

Desensytyzacja

W wyniku prospektywnej analizy pacjentów przyjętych na Oddział Kliniczny Dermatologii Szpitala Klinicznego UM w Poznaniu celem leczenia kiły, wyselekcjonowano dwóch pacjentów uczulonych na penicylinę, których zakwalifikowano do przeprowadzenia procedury desensytyzacji.

Pacjent 1. lat 58 został przyjęty na Oddział Kliniczny z rozpoznaniem kiły oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV celem leczenia. Z uwagi na nadwrażliwość na penicylinę pacjent dotychczas leczony ceftriaksonem dożylnie oraz doksycykliną doustnie. Pacjent podawał w wywiadzie utratę przytomności po podaniu domięśniowym penicyliny z powodu anginy w przeszłości. W dniu przyjęcia podawał ryzykowny kontakt (bez zabezpieczenia) w listopadzie 2020 r. oraz wystąpienie osutki kiłowej. Podczas hospitalizacji na Oddziale Klinicznym przeprowadzono procedurę desensytyzacji z dobrą tolerancją. Pacjent otrzymał penicylinę benzatynową w dawce 2,4mln j.m. domięśniowo bez powikłań.

Pacjent 2. lat 46 został przyjęty na Oddział Kliniczny z uwagi na wzrost mian odczynów serologicznych celem leczenia. Pacjent HIV-dodatni, w wywiadzie negujący występowanie objawu pierwotnego, osutki kiłowej bądź limfadenopatii. Z uwagi na uczulenie na penicylinę-dodatni wynik próby śródskórnej z penicyliną krystaliczną, podjęto decyzję o przeprowadzeniu procedury desensytyzacji. Po zakończeniu odczulania i obserwacji podano pacjentowi penicylinę benzatynową w dawce 2,4mln j.m. domięśniowo bez powikłań.

Procedura desensytyzacji, zastosowana u powyższych pacjentów, wymaga przeprowadzenia w warunkach szpitalnych. Związane jest to z ryzykiem wystąpienia potencjalnie zagrażającej życiu IgE-mediowanej reakcji alergicznej.

Kwalifikując wyżej wymienionych pacjentów do procedury desensytyzacji uwzględniono kryteria wykluczające, tj. reakcje polekowe jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórka (TEN).

Pacjenci zakwalifikowani do odczulania wyrazili zgodę na udział w procedurze zgodnie z treścią Formularza Zgody na odczulanie (Załącznik nr 2).

Test genetyczny Eazyplex® STD complete

Test genetyczny Eazyplex® STD complete wykonano u 25 pacjentów.

Materiał do badania pobrano u 11 pacjentów podlegających hospitalizacji na Oddziale Klinicznym Dermatologii UM w Poznaniu oraz 14 pacjentom badanym w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

14 pacjentom (12 mężczyzn i 2 kobiety), którzy zgłosili się z podejrzeniem choroby przenoszonej drogą płciową do Poradni Przyklinicznej, poszerzono diagnostykę o test genetyczny Eazyplex® STD complete. U 8 pacjentów stwierdzono wyciek z cewki moczowej, 1 pacjenta infekcję *Mycoplasma hominis* oraz *Ureaplasma urealyticum* u partnerki w wywiadzie, u 2 pacjentów (1 kobieta i 1 mężczyzna) zakażenie *Neisseria gonorrhoeae* u partnera w wywiadzie, u 3 pacjentów zaczerwienie ujścia cewki moczowej, u 2 pacjentów bolesność towarzyszącą mikcji, u 1 pacjentki upławy, a 1 pacjenta opryszczkę narządów płciowych. Ponadto 3 pacjentów w przeszłości było hospitalizowanych z powodu kiły na Oddziale Klinicznym Dermatologii UM w Poznaniu. Próbkę wymazu pobrano z szyjki macicy u kobiet oraz cewki moczowej u mężczyzn. Wynik pozytywny uzyskano u 7 pacjentów. 5 pacjentów z dodatnim wynikiem badania materiału w kierunku *Neisseria gonorrhoeae*

prezentowało wyciek ropnej wydzieliny z cewki moczowej, 1 pacjent z dodatnim wynikiem w kierunku *Neisseria gonorrhoeae* oraz *Chlamydia trachomatis* zgłaszał wyciek z cewki moczowej oraz leczenie z powodu kiły w przeszłości, 1 pacjentka z dodatnim wynikiem w kierunku *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* oraz *Mycoplasma hominis* zgłaszała kontakt z partnerem z rozpoznaniem rzeżączki.

Pacjenci hospitalizowani obejmowali: 10 pacjentów (8 mężczyzn i 2 kobiety) przyjętych na Oddział z powodu kiły oraz 1 pacjent z rozpoznaniem balanitis. U 1 pacjenta hospitalizowanego na Oddziale stwierdzono wyciek z cewki moczowej. Próbkę wymazu pobrano z szyjki macicy u kobiet oraz cewki moczowej u mężczyzn oraz z owrzodzenia zlokalizowanego w obrębę jamy ustnej u 1 mężczyzny. Wynik dodatni w kierunku *Mycoplasma hominis* uzyskano u 1 pacjentki hospitalizowanej na Oddziale z powodu kiły podejmując właściwe leczenie.

5.2. Analiza porównawcza z grupą kontrolną

Przeanalizowano ankiety wypełnione przez 33 osoby o zbliżonej charakterystyce wiekowej i demograficznej nie chorujące na kiłę hospitalizowane w Klinice Dermatologii lub przyjmowane w ramach ambulatoryjnej poradni przyklinicznej.

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą badaną a kontrolną w zakresie miejsca zamieszkania ($p=0,004$). W grupie badanej dominowały osoby z dużego miasta, natomiast pacjenci z grupy kontrolnej zamieszkiwali w zbliżonym odsetku miejscowości o różnej wielkości (tabela nr 12).

Tabela nr 12. Miejsce zamieszkania – analiza w grupie badanej i grupie kontrolnej

Miejsce zamieszkania	Grupa badana	Grupa kontrolna
Duże miasto powyżej 200tys	41 (68,33%)	10 (30,30%)
Wieś	6 (10%)	9 (27,27%)
Miasto 50-200tys	4 (6,67%)	6 (18,18%)
Miasto do 50tys	9 (15%)	8 (24,24%)

Wykształcenie nie różniło istotnie obu grup ($p=0,17$)- tabela nr 13, podobnie jak aktywność zawodowa ($p=0,35$)- tabela nr 14 i warunki socjoekonomiczne ($p=0,4$)- tabela nr 15.

Tabela nr 13. Wykształcenie – analiza w grupie badanej i grupie kontrolnej

Wykształcenie	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyższe	28 (46,67%)	13 (39,39%)
Średnie	22 (36,67%)	11 (33,33%)
Zawodowe	7 (11,67%)	9 (27,27%)
Podstawowe	3 (5%)	0 (0%)

Tabela nr 14. Aktywność zawodowa – analiza w grupie badanej i grupie kontrolnej

Aktywność zawodowa	Grupa badana	Grupa kontrolna
Aktywna/y zawodowo	44 (73,33%)	27 (81,82%)
Nie aktywna/y zawodowo	16 (26,67%)	6 (18,18%)

Tabela nr 15. Warunki socjoekonomiczne - analiza w grupie badanej i grupie kontrolnej

Warunki socjoekonomiczne	Grupa badana	Grupa kontrolna
Dobre	40 (66,67%)	26 (78,79%)
Średnie	19 (31,67%)	7 (21,21%)
Złe	1 (1,67%)	0 (0%)

Grupy różniły się natomiast występowaniem osób homoseksualnych – częściej jako osoby nie-heteroseksualne deklarowali się pacjenci z kiłą ($p < 0,0001$) - tabela nr 16.

Tabela nr 16. Orientacja seksualna - analiza w grupie badanej i grupie kontrolnej

Orientacja seksualna	Grupa badana	Grupa kontrolna
MSM	22 (36,67%)	0 (0%)
Heteroseksualna	24 (40%)	32 (96,97%)
Biseksualna	14 (23,33%)	1 (3,03%)

MSM - Men who have sex with men – mężczyźni mający seks z mężczyznami

Obecność kiły u partnera/partnerki istotnie statystycznie różniła grupy badaną i kontrolną ($p = 0,002$) tabela nr 17.

Tabela nr 17. Obecność kiły u partnera/partnerki

Kiła u partnera/partnerki	Grupa badana	Grupa kontrolna
Nie	42 (70%)	32 (96,97%)
Tak	18 (30%)	1 (3,03%)

Osoby zakażone wirusem HIV były tylko w grupie badanej ($p=0,028$). Test w kierunku zakażenia wirusem HIV częściej wykonywały osoby z grupy badanej ($p=0,00001$) - tabela nr 18.

Tabela nr 18. Test w kierunku zakażenia wirusem HIV

Test w kierunku HIV	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wykonany	53 (88,33%)	15 (45,45%)
Nie wykonany	7 (11,67%)	18 (54,55%)

W grupie badanej stały związek partnerski zadeklarowało nieco ponad połowa pacjentów, podczas gdy w grupie kontrolnej taka relacja dominowała (75% responderów), natomiast pomimo wyraźnej tendencji nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy grupami ($p=0,067$). Częściej przypadkowe kontakty seksualne, wielość partnerów oraz kontakty seksualne partnerów poza związkiem deklarowali pacjenci z grupy badanej (odpowiednio $p=0,0002$, $p=0,005$ i $p=0,00003$) - tabele 19-21.

Tabela 19. Przypadkowe kontakty seksualne

Przypadkowe kontakty seksualne	Grupa badana	Grupa kontrolna
Nie	37 (61,67%)	32 (96,97%)
Tak	23 (38,33%)	1 (3,03%)

Tabela nr 20. Liczba partnerów

Liczba partnerów	Grupa badana	Grupa kontrolna
0	4 (6,67%)	6 (18,18%)
1	23 (38,33%)	22 (66,67%)
2	10 (16,67%)	3 (9,09%)
3	7 (11,67%)	2 (6,06%)
4	3 (5%)	0 (0%)
5 i więcej	13 (21,67%)	0 (0%)

Tabela nr 21. Kontakty seksualne partnerów poza związkiem z pacjentem

Kontakty seksualne partnerów poza związkiem	Grupa badana	Grupa kontrolna
Tak	31 (52,54%)	3 (9,09%)
Nie	28 (47,46%)	30 (90,91%)

Środki ochrony w postaci prezerwatywy stosowali nieco częściej pacjenci z grupy badanej, ale zależność ta nie okazała się istotna statystycznie ($p=0,052$) - tabela nr 22.

Tabela nr 22. Barirowe środki ochrony

Prezerwatywa	Grupa badana	Grupa kontrolna
Tak	38 (63,33%)	14 (42,42%)
Nie	22 (36,67%)	19 (57,58%)

Stosowanie narkotyków i dopalaczy nie różniło istotnie obu grup ($p=0,2$) (Tabela nr 23).

Tabela nr 23. Stosowanie narkotyków i nowych substancji psychoaktywnych, czyli tzw. „dopalaczy”

Narkotyki / nowe substancje psychoaktywne, tzw. „dopalacze”	Grupa badana	Grupa kontrolna
Nie	54 (90%)	32 (96,97%)
Tak	6 (10%)	1 (3,03%)

6. DYSKUSJA

Moje badania wykazały, że kiła jest nadal istotnym problemem chorobowym, szczególnie wśród młodych osób płci męskiej z grupy MSM. Objawem najczęściej obserwowanym jest osutka kiłowa, a większość chorych hospitalizowana jest we wczesnej fazie choroby. Zakażenie kiłą koreluje z częstszym współistnieniem innych chorób przenoszonych drogą płciową, w tym zakażenia wirusem HIV w porównaniu do grupy kontrolnej. Istotną obserwacją jest fakt braku świadomości lub niepełnej samooceny objawów pacjentów w konfrontacji z badaniem przedmiotowym. Istotne znaczenie ma badanie odczynów serologicznych u kobiet ciężarnych, ponieważ dwanaście z szesnastu ciężarnych pacjentek hospitalizowano już w fazie kiły późnej.

Badania prowadzone w Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu przez dr n. med. Oliwię Jakubowicz w ramach rozprawy doktorskiej, której promotorem był Pan Prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba doprowadziły do niezwykle ciekawych wniosków. Grupę badaną stanowiło wówczas 42 pacjentów (34 mężczyzn i 8 kobiet) z rozpoznaniem kiły hospitalizowanych na Oddziale Klinicznym Dermatologii UM w Poznaniu w okresie od lutego 2009 roku do kwietnia 2011 roku. Analiza materiału Kliniki Dermatologii UM w Poznaniu poczynawszy od roku 1996 do roku 2010 pozwoliła zaobserwować istotny statystycznie spadek liczby wykonywanych rocznie badań serologicznych w kierunku kiły oraz zauważalny od roku 2006 towarzyszący wyraźny wzrost odsetka uzyskiwanych wyników pozytywnych. Z kolei analiza wyników badań psychologicznych dowiodła, że pacjenci z rozpoznaniem kiły niżej ocenili swoją pozycję w rodzinie, w miejscu pracy oraz w grupie towarzyskiej w porównaniu do osób zdrowych [61]. Wskazuje to jak ważnym nadal zagadnieniem jest właściwa diagnostyka i podjęcie prawidłowego leczenia kiły.

W dotychczasowych badaniach polskich ośrodków dokonano analizę rozpoznania kiły wczesnej u 217 pacjentów leczonych w Klinice Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w latach 2006–2010 [62]. W badanej grupie zdecydowaną większość stanowili mężczyźni (89,4%) o orientacji homoseksualnej. Mediana wieku grupy badanej wynosiła 35 lat, a współistnienie zakażenia wirusem HIV wynosiło 11,5%. Najczęstszym obserwowanym objawem kiły II okresu była osutka kiłowa (43,7%).

Z kolei analiza przypadków kiły wśród 69 chorych hospitalizowanych w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii we Wrocławiu w latach 2009–2016 [63] wykazała, iż u 50,7% pacjentów zdiagnozowano kiłę wczesną, natomiast kiły późnej 46,4%, a wrodzonej 2,9%. Objaw pierwotny zgłosiło 29% pacjentów, najczęściej w obrębie prącia. Wystąpienie osutki kiłowej zgłosiło 39% badanych. Ponadto u 6,7% pacjentów potwierdzono zakażenie wirusem HIV.

U wybranych chorych konieczna jest procedura desensytyzacji. Na podstawie moich badań oceniam, że jest technika jej wykonania jest prosta i bezpieczna, i powinna być stosowana w każdym przypadku, o ile nie występują ścisłe przeciwwskazania do jej wykonania.

Niezwykłe ciekawym i ważnym problemem okazał się fakt stosunkowo rzadkiego zgłaszania obecności objawów kiły przez pacjentów.

Spośród 14 osób (23,3%), które zadeklarowało obecność objawów klinicznych, u pięciu osób istniała rozbieżność między deklarowanymi objawami a badaniem lekarskim. Ponadto 46 osób nie wymieniło żadnych objawów, co było zgodne z badaniem przedmiotowym tylko w 21 przypadkach. Jednak u 25 pacjentów z tej grupy lekarz badający stwierdził objawy (w tym osutka, objaw pierwotny, powiększone węzły chłonne). Może to wynikać z braku świadomości lub niepełnej samooceny objawów pacjentów. Taka postawa stanowi jednak pewne zagrożenie dla rozpoznawalności kiły przez lekarzy oraz dla rozpowszechniania kiły w populacji.

Dlatego ważna jest stała edukacja pacjentów w zakresie obserwacji objawów kiły, jak i wykonywania badań kontrolnych u pacjentów podejmujących ryzykowne kontakty seksualne, bądź ze współistniejącymi innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową. Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że programy edukacyjne okazują się skuteczne w profilaktyce zakażeń chorobami przenoszonymi drogą płciową [64-66].

Pewne znaczenie może mieć również poczucie stygmatyzacji w sytuacji rozpoznania choroby [67-70], dlatego niektórzy autorzy podkreślają sensowność tworzenia specjalistycznych ośrodków, do których z łatwością mogą zwrócić się osoby z podejrzeniem zakażenia kiłą i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową [71].

Zaobserwowałem również częstsze występowanie kiły u mieszkańców dużych miast, co było szczególnie widoczne w zestawieniu z grupą kontrolną. Może to wynikać z częstszej tendencji do podejmowania ryzykownych kontaktów seksualnych.

Ponadto charakterystyka badanej grupy w porównaniu z grupą kontrolną pozwala wysunąć wniosek o większej swobodzie seksualnej cechującej osoby chorujące na kiłę. Pacjenci hospitalizowani na Oddziale Klinicznym Dermatologii z rozpoznaniem kiły istotnie częściej uprawiali seks z przypadkowymi osobami ($p=0,00012$), częściej też deklarowali, że partner bądź partnerka mógł mieć kontakty seksualne z innymi partnerami bądź partnerkami w ostatnich 12 miesiącach ($p=0,00003$). Ponadto osoby z grupy badanej mieli większą liczbę partnerów seksualnych w porównaniu do grupy kontrolnej ($p=0,00550$). Z kolei częściej barierowe środki ochronne (prezerwatywa) częściej stosowały osoby ze zdiagnozowaną kiłą niż grupa kontrolna. Moim zdaniem może to wynikać z wykazanego częstszych przypadkowych kontaktów seksualnych w grupie badanej oraz częstszym pozostawaniu w stałym związku w grupie kontrolnej. Nie analizowałem innych metod zabezpieczenia przed ciążą i zakażeniem chorobami wenerycznymi.

Większą skłonność do przypadkowych kontaktów seksualnych, często bez zabezpieczenia i w korelacji ze stosowaniem używek, szczególnie wśród młodych ludzi MSM oraz kobiet transpłciowych, opisano również w literaturze [72-76].

Jain i wsp. [72] podkreślali konieczność interwencji wpływających na zmianę nawyków w tych grupach osób. Yang i wsp. [77] zwrócili uwagę na pozytywne znaczenie tzw. “Sexual health influencers” - osób, które w świecie mediów społecznościowych promują działania prozdrowotne w kontekście testowania i leczenia chorób przenoszonych drogą płciową. Takie osoby mogą, poprzez wpływ na swoich odbiorców, przyczynić się do poprawy diagnostyki i zmiany zachowania w określonych grupach społecznych.

Chociaż po wdrożeniu diagnostyki i leczenia kiły notowano zmniejszenie przypadków choroby na świecie, to w ostatnich latach dochodzi do zwiększenia częstości zachorowań, szczególnie w grupach homoseksualnych i MSM [2, 78-80].

Istnieje zróżnicowanie ogólnoswiatowe występowania i charakterystyki kiły w krajach nisko rozwiniętych i wysokorozwiniętych. W krajach o niskim budżecie i rozwoju kiła dotyczy w dużym stopniu populacji heteroseksualnej [81-82], podczas gdy w krajach wysokorozwiniętych – homoseksualnej [83]. Moje badanie potwierdza taką prawidłowość w naszej populacji.

Niemal połowa hospitalizowanych pacjentek była w ciąży. Co więcej, dwanaście z szesnastu ciężarnych hospitalizowano już w fazie kiły późnej. Wielu autorów podkreśla efektywność kosztową badań przesiewowych chorób przenoszonych drogą płciową u kobiet w ciąży [84-89].

Takie działania wraz z rozpoczętym leczeniem są bardziej efektywne dla matki i dziecka niż brak diagnostyki i terapii. Z drugiej strony kiła może negatywnie wpływać na płodność [90], dlatego wskazana jest diagnostyka w kierunku chorób wenerycznych, w tym kiły, u partnerów nieskutecznie starających się o dziecko. Co istotne, badaniom przesiewowym powinno

poddawać się nie tylko kobiety, ale również ich partnerów, co zwiększa skuteczność działań [38,91].

Przedmiotem mojego badania była również desensytyzacja. U dwóch chorych rozpoznałem uczulenie na penicylinę. Pierwszy pacjent podawał utratę przytomności po podaniu domięśniowym penicyliny w przeszłości. U drugiego pacjenta zaobserwowano dodatni wynik próby śródskórnej z penicyliną krystaliczną. U obu pacjentów współistniało zakażenie wirusem HIV.

U obu pacjentów przeprowadziłem procedurę desensytyzacji, co opisałem powyżej. Następnie obaj otrzymali leczenie I wyboru penicyliną zgodnie z rekomendacjami diagnostyczno-terapeutycznymi Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Należy pamiętać jak duże znaczenie ma stosowanie penicyliny w leczeniu kiły. Dlatego desensytyzacja jako prosta, bezpieczna i skuteczna metoda powinna być zaproponowana każdemu pacjentowi.

Na podstawie moich doświadczeń mogę ocenić, że metoda desensytyzacji jest prosta w wykonaniu i stosunkowo bezpieczna. Aczkolwiek należy pamiętać, że ze z uwagi na potencjalnie zagrażającą życiu IgE- mediowaną reakcję powinna być przeprowadzona w warunkach szpitalnych.

Kluczowe znaczenie ma dokładne wyjaśnienie pacjentowi sensowności i celowości zastosowania procedury desensytyzacji.

Występowanie uczulenia na beta-laktamy w populacji ogólnej, w oparciu o wywiad z pacjentem, szacuje się na 1–10% [92]. Co ciekawe do 20% pacjentów hospitalizowanych twierdzi, że jest uczulonych na beta-laktamy [93]. Jakkolwiek tylko 10–20% pacjentów, u których podejrzewana jest obecność alergii na beta-laktamy, ma dodatnie wyniki testów śródskórnych [94].

W moim badaniu zastosowano procedurę desensytyzacji zgodnie z rekomendacjami Centers for Disease Control and Prevention.

Desensytyzacja nie powinna być przeprowadzona u pacjentów z określonymi reakcjami polekowymi, jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórka. Desensytyzacja może być przeprowadzona przez podanie doustne, domięśniowe lub dożylnie leku. Droga doustna jest najbezpieczniejszą formą [95].

U pacjentów z alergią IgE-zależną wymagających terapii penicyliną, desensytyzacja jest ważną procedurą, którą należy przeprowadzić. Reakcje alergiczne, przeważnie łagodne, mogą wystąpić w jednej trzeciej przypadków [96-98].

Ważne jest ścisłe monitorowanie, szybkie rozpoznawanie reakcji alergicznych i leczenie przez doświadczony personel [52].

Co istotne, desensytyzację można skutecznie przeprowadzić również u pacjentek ciężarnych [51-52,54,99].

Garcia i wsp. [99] zaproponowali podkreślili znaczenia wykonania testów śródskórnych u tych chorych.

U 25 chorych wykonałem test genetyczny Eazyplex® STD complete. Umożliwił on wykrycie dodatkowych zakażeń chorób przenoszonych drogą płciową u 8 pacjentów. W moim odczuciu test ten jest bardzo przydatny i powinien być rutynowo stosowany u chorych z kiłą, u których częstsze są luźne kontakty seksualne i zakażenia chorobami wenerycznymi innymi niż kiła.

Ponadto pacjenci z kiłą częściej niż grupa kontrolna prezentowali zakażenie wirusem HIV oraz zapalenia wątroby. Dane literaturowe również wskazują na częstsze współistnienie zakażenia *T. pallidum* i HIV [100-106].

Niektórzy autorzy sugerują, że współistnienie zakażenia HIV zwiększa prawdopodobieństwo komplikacji ze strony OUN i narządu wzroku [2,107].

Dlatego u pacjenta z kiłą powinno się wykonać diagnostykę w kierunku HIV i innych chorób przenoszonych drogą płciową.

Na podstawie analizy mojego badania uważam, że niezwykle istotna jest szeroka edukacja społeczeństwa w zakresie chorób wenerycznych, metod zabezpieczania się przed zakażeniem. Niezwykle istotne jest zwrócenie uwagi na konieczność wczesnego zgłaszania objawów lekarzom rodzinnym lub dermatologom-wenerologom, tak aby możliwie wcześnie zacząć leczenie oraz zmniejszyć transmisję choroby w populacji. Podobnie, ważna jest świadomość o możliwości zarażenia partnerów w przypadku wystąpienia zmian chorobowych.

Niestety u części moim chorych obserwowałem objawy kiły później z ośrodkowego układu nerwowego. Dlatego uważam, że uświadamianie społeczeństwa w zakresie wiedzy o chorobach wenerycznych stanowi najważniejszy element umożliwiający uniknięcie późnych powikłań.

7. WNIOSKI

1. Większość pacjentów hospitalizowana była na Oddziale Klinicznym Dermatologii z rozpoznaniem kiły wczesnej, a najczęściej obserwowanym objawem była osutka kiłowa. Istotną obserwacją jest fakt braku świadomości lub niepełnej samooceny objawów pacjentów w konfrontacji z badaniem przedmiotowym.
2. Zakażenie kiłą koreluje z częstszym współistnieniem innych chorób przenoszonych drogą płciową, w tym zakażenia wirusem HIV w porównaniu do grupy kontrolnej.
3. Procedura desensytyzacji jest konieczna u wybranych chorych.
4. Badania własne potwierdziły istotne znaczenie diagnostyki serologicznej w kierunku kiły u kobiet ciężarnych.
5. W porównaniu z grupą kontrolną w grupie badanej było więcej osób homoseksualnych, zamieszkujących duże miasta, o większej częstości zakażenia wirusem HIV oraz o większej swobodzie kontaktów seksualnych.
6. Kiła jest nadal istotnym problemem chorobowym, szczególnie wśród młodych osób płci męskiej z grupy MSM.

8. PIŚMIENNICTWO

1. Chodyncka B., Serwin A.B., Klepacki A.: Kiła. [w:] Choroby przenoszone drogą płciową. T.F. Mroczkowski (red.), Czelej, Lublin, 2012, 149-201.
2. Peeling R.W., Mabey D, Kamb M.L. i wsp. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17073.
3. Thorburn A.L. Fritz Richard Schaudinn, 1871-1906: protozoologist of syphilis. *Br J Vener Dis* 1971; 47: pp. 459-461.
4. Wedrow N.S. Kiła. Klinika i leczenie. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa. 1951.
5. Von Wassermann A.N.A., Bruck C. Specific diagnostic blood test for syphilis. *Dtsch Med Wochenschr* 1906; 32:745.
6. Fraser C.M., Norris S.J., Weinstock G.M. i wsp. Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Science* 1998; 281: pp. 375-388.
7. Wojdała E. Kiła. Wydanie I, Czelej, Lublin, 2018.
8. Hook E.W. 3rd. Syphilis. *Lancet*. 2017;389(10078):1550-1557.
9. Walter F. Choroby weneryczne. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa, 1950.
10. Tramont E.C. The impact of syphilis on humankind. *Infect Dis Clin North Am*. 2004;18(1):101-10.
11. Rothschild B.M. History of syphilis. *Clin Infect Dis*. 2005;40(10):1454-63.
12. Hall V, Waisbren BA. Syphilis as a major theme of James Joyce's *Ulysses*. *Arch Intern Med* 1980;140:963-5.
13. Kubicki J. Historia kiły. *Puls Uczelni* 2013, 7, 3: 37-39.
14. Minnesota Department of Health STD, HIV and TB Section. Syphilis Treatment Protocol 2016: 4:4 [online:] www.health.state.mn.us/std.

15. Brodsky J.L., Samuel M.C., Mohle-Boetani J.C. i wsp. Syphilis outbreak at a California men's prison, 2007-2008: propagation by lapses in clinical management, case management, and public health surveillance. *J Correct Health Care*. 2013 Jan;19(1):54-64.
16. Van Wagoner N.J., Harbison H.S., Drewry J. i wsp. Characteristics of Women Reporting Multiple Recent Sex Partners Presenting to a Sexually Transmitted Disease Clinic for Care. *Sex Transm Dis*. 2011; 38:210–215.
17. Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J. i wsp. Screening for Syphilis Infection in Nonpregnant Adults and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;315(21):2321-7.
18. O'Byrne P., MacPherson P. Syphilis. *BMJ*. 2019;365:l4159.
19. Rompalo A.M., Joesoef M.R., O'Donnell J.A. i wsp. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender. Results of the syphilis and HIV study. *Sex Transm Dis* 1997, 28, 158-165.
20. Janier M., Hegyi V., Dupin N. i wsp. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014, 28, 1581-1593.
21. Radolf J.D., Tramont E.C., Salazar J.C. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Bennett, J.E., Dolin R., Blaser M.J., editors. 2014. 2684-2709.
22. Sparling P.F., Swartz M.N., Musher D.M. i wsp. Clinical Manifestations of syphilis. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al, eds. *Sexually Transmitted Diseases*, fourth edn. New York: McGraw Hill, 2008: 661–84.
23. Hollier L.M., Hill J., Sheffield J.S. i wsp. State laws regarding prenatal syphilis screening in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 189, 1178-1183.

24. Newman L., Kamb M., Hawkes S. i wsp. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001396.
25. Ziaya P.R., Hankins G.D., Gilstrap L.C. 3rd i wsp. Intravenous penicillin desensitization and treatment during pregnancy. *JAMA.* 1986 Nov 14;256(18):2561-2.
26. Marra C.M., Maxwell C.L., Smith S.L. i wsp. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004, 189, 369-376.
27. Shiva F, Short CE, Goldmeier D, Winston A. Predictive value of neurological symptoms in persons with suspected neurosyphilis. *Sex Transm Infect.* 2021:sextrans-2021-055035.
28. Lukehart S.A., Hook E.W. 3rd, Baker-Zander S.A. i wsp. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med.* 1988;109(11):855-62.
29. Talbot M.D., Morton R.S. Neurosyphilis: the most common things are most common. *Sexually Transmitted Infections* 1985;61:95-98.
30. Wojas-Pelc A., Pastuszczyk M., Serwin A.B. i wsp. Syphilis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2: neurosyphilis, syphilis in pregnancy and congenital syphilis. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2018, 105, 582–592.
31. Ghanem K.G., Workowski K.A. Management of adult syphilis. *Clin Infect Dis.* 2011;53 Suppl 3:S110-28.
32. Paulraj S., Ashok Kumar P., Gambhir H.S. Eyes As the Window to Syphilis: A Rare Case of Ocular Syphilis As the Initial Presentation of Syphilis. *Cureus.* 2020;12(2):e6998.

33. Gruszka J., Szenborn L., Kacprzak-Bergman I. (2007). Zakażenie krętkiem bladym u niemowląt jako wynik nieprawidłowej opieki prenatalnej oraz niewłaściwego leczenia kiły ciężarnych. *Pediatrica Polska*, 82(5-6), 452–456.
34. Rac M.W., Revell P.A., Eppes C.S. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(4):352-363.
35. Brandenburger D., Ambrosino E. The impact of antenatal syphilis point of care testing on pregnancy outcomes: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247649.
36. Schlueter A., Doshi U., Garg B. i wsp. Adverse pregnancy outcomes associated with maternal syphilis infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021:1-6.
37. Araújo M.A.L., Esteves A.B.B., Rocha A.F.B. i wsp. Factors associated with prematurity in reported cases of congenital syphilis. *Rev Saude Publica*. 2021;55:28.
38. Kanai M., Arima Y., Shimada T. i wsp. Increase in congenital syphilis cases and challenges in prevention in Japan, 2016-2017. *Sex Health*. 2021;18(2):197-199.
39. Medoro A.K., Sánchez P.J. Syphilis in Neonates and Infants. *Clin Perinatol*. 2021;48(2):293-309.
40. Saini A.G., Kamila G., Vyas S. Severe microcephaly, intellectual disability and epilepsy: the ravages of congenital syphilis. *BMJ Case Rep*. 2021;14(6):e244203.
41. Wojas-Pelc A., Pastuszczyk M., Serwin A.B. i wsp. Syphilis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1: early and late syphilis. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2018, 105, 563–581.
42. Workowski K.A., Bolan G.A. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-3):1e137.

43. WHO Guidelines for the Treatment of *Treponema pallidum* (Syphilis). Geneva: World Health Organization; 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK384904>.
44. Furtado J.M., Simões M., Vasconcelos-Santos D. i wsp. Ocular Syphilis. *Surv Ophthalmol*. 2021:S0039-6257(21)00140-5.
45. Young H. Guidelines for serological testing for syphilis. *Sex Transm Infect* 2000, 76, 403-405.
46. Mattei P.L., Beachkofsky T.M., Gilson R.T. i wsp. Syphilis: a reemerging infection. *Am Fam Physician*. 2012;86(5):433-40.
47. Serwin AB, Chodyncka B. Diagnostyka serologiczna kiły-aktualne problemy i kontrowersje. *Przegl Epidemiol*. 2009;63(4):519-23.
48. Rzucidło L. Serologia Kiły. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa, 1957.
49. Birnbaum N.R., Goldschmidt R.H., Buffett W.O. Resolving the common clinical dilemmas of syphilis. *Am Fam Physician*. 1999;59(8):2233-40, 2245-6.
50. Bettuzzi T., Jourdes A., Robineau O. i wsp. Ceftriaxone compared with benzylpenicillin in the treatment of neurosyphilis in France: a retrospective multicentre study. *Lancet Infect Dis*. 2021:S1473-3099(20)30857-4.
51. Brown D.L., Frank J.E. Diagnosis and management of syphilis. *Am Fam Physician*. 2003;68(2):283-90.
52. Pham M.N., Ho H.E., Desai M. Penicillin desensitization: Treatment of syphilis in pregnancy in penicillin-allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(5):537-541.
53. Hashisaki P., Wertzberger G.G., Conrad G.L. i wsp. Erythromycin failure in the treatment of syphilis in a pregnant woman. *Sex Transm Dis*. 1983;10(1):36-8. doi:

54. Furness A., Kalicinsky C., Rosenfield L. i wsp. Penicillin Skin Testing, Challenge, and Desensitization in Pregnancy: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020;42(10):1254-1261.e3.
55. O'Donovan W.J., Klorfajn I. Sensitivity to penicillin; anaphylaxis and desensitisation. *Lancet* 1946;2:444-6.
56. Vyles D., Chiu A., Routes J. i wsp. Antibiotic Use After Removal of Penicillin Allergy Label. *Pediatrics.* 2018;141(5):e20173466.
57. Report on global sexually transmitted infection surveillance, 2018. Geneva: WHO 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
58. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
59. Wojtyniak B., Goryński P. Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania 2020. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2020.
60. Czarkowski M.P., Niewęgłowska A., Szmulik-Misiurek K. i wsp. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2019 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych, Warszawa 2020.
61. Jakubowicz O., Promotor: Żaba R. Analiza wyników badań serologicznych w kierunku kiły oraz wybranych problemów psychologicznych u chorych na kiłę w materiale Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Rozprawa doktorska. Poznań, 2011.
62. Pastuszczak M., Jaworek A., Spalkowska M. i wsp. Early syphilis in patients treated in the Department of Dermatology at Jagiellonian University School of Medicine in Cracow in years 2006-2010. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny.* 2012;99(3):210-215.

63. Wyglądacz D., Głowaczewska A., Jaworecka K. i wsp. Assessment of syphilis in patients hospitalized in the Department of Dermatology, Venerology and Allergology in Wrocław between 2009 and 2016. *Forum Dermatologicum* 2017, tom 3, nr 4, 143–146.
64. Taylor M.M., Peterson B., Post J., Williams C. i wsp. Self-examination behaviors for syphilis symptoms among HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(2):284-5.
65. Montoya J.A., Kent C.K., Rotblatt H. i wsp. Social marketing campaign significantly associated with increases in syphilis testing among gay and bisexual men in San Francisco. *Sex Transm Dis.* 2005;32(7):395-9.
66. Surie D., Furness B.W., Hernandez-Kline P. i wsp. Examining self and partners for syphilis among men who have sex with men: five US cities, 2009-2011. *Int J STD AIDS.* 2012;23(12):859-61.
67. Rzepa T., Jakubowicz O., Witmanowski H. i wsp. Disease-induced level of shame in patients with acne, psoriasis and syphilis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013;30(4):233-6.
68. Rzepa T., Jakubowicz O., Skopińska S. i wsp. Wstydliva choroba a orientacja seksualna – badania wstępne. *Probl Hig Epidemiol* 2012, 93(3): 519-524.
69. Jakubowicz O., Milewska S., Rzepa T. i wsp. Wybrane aspekty postawy wobec wstydlivej choroby a orientacja seksualna (badania wstępne). *Miscellanea Anthropologica et Sociologica* 2013, 14 (2): 69–80.
70. Rzepa T., Żaba R., Jakubowicz O. i wsp. Kiła i jej konsekwencje jako zapomniany problem zdrowia publicznego. *Polityka społeczna* 2012; 39, 3(456), 19-23.

71. Pearson W.S., Kumar S., Habel M.A. i wsp. Sexually transmitted disease clinics in the United States: Understanding the needs of patients and the capabilities of providers. *Prev Med.* 2021;145:106411.
72. Jain J.P., Gyamerah A.O., Bagus G.N., i wsp. Social and Behavioral Correlates of Sexually Transmitted Infections among Men who Have Sex with Men who Use Alcohol in the San Francisco Bay Area. *Am J Mens Health.* 2021;15(3):15579883211026830.
73. Sugishita Y., Kurita J., Sugawara T. i wsp. Higher Incidence of Syphilis among Patients with HIV Infection: Population Study using Surveillance Data of Tokyo, Japan. *Tohoku J Exp Med.* 2020;251(1):39-46.
74. Mayer K.H. Sexually transmitted diseases in men who have sex with men. *Clin Infect Dis.* 2011;53 Suppl 3:S79-83.
75. de Vries H.J. Sexually transmitted infections in men who have sex with men. *Clin Dermatol.* 2014;32(2):181-8.
76. Xie N., Hu X., Yan H. i wsp. Effects of Case Management on Risky Sexual Behaviors and Syphilis among HIV-infected Men Who Have Sex with Men in China: A Randomized Controlled Study. *Sex Transm Dis.* 2021.
77. Yang N., Wu D., Zhou Y., i wsp. Sexual Health Influencer Distribution of HIV/Syphilis Self-Tests Among Men Who Have Sex With Men in China: Secondary Analysis to Inform Community-Based Interventions. *J Med Internet Res.* 2021;23(6):e24303.
78. de Voux A., Kidd S., Grey J.A. i wsp. State-Specific Rates of Primary and Secondary Syphilis Among Men Who Have Sex with Men - United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(13):349-354.
79. Burchell A.N., Allen V.G., Gardner S.L. i wsp. High incidence of diagnosis with syphilis co-infection among men who have sex with men in an HIV cohort in Ontario, Canada. *BMC Infect Dis.* 2015;15:356.

80. Ghanem K.G., Ram S., Rice P.A. The Modern Epidemic of Syphilis. *N Engl J Med.* 2020;382(9):845-854.
81. Su S., Chow E.P., Muessig K.E. i wsp. Sustained high prevalence of viral hepatitis and sexually transmissible infections among female sex workers in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016;16:2.
82. Chen X.S., Wang Q.Q, Yin Y.P. i wsp. Prevalence of syphilis infection in different tiers of female sex workers in China: implications for surveillance and interventions. *BMC Infect Dis.* 2012;12:84.
83. Abara W.E., Hess K.L, Neblett Fanfair R. i wsp. Syphilis Trends among Men Who Have Sex with Men in the United States and Western Europe: A Systematic Review of Trend Studies Published between 2004 and 2015. *PLoS One.* 2016; 11:e0159309.
84. Saweri O.P.M., Batura N., Al Adawiyah R. i wsp. Economic evaluation of point-of-care testing and treatment for sexually transmitted and genital infections in pregnancy in low- and middle-income countries: A systematic review. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253135.
85. Fukuda A., Katz A..R, Park I.U. i wsp. Congenital syphilis: a case report demonstrating missed opportunities for screening and inadequate treatment despite multiple healthcare encounters during pregnancy. *Sex Transm Dis.* 2021.
86. Cerqueira B.G.T., Silva E.P.D., Gama Z.A.D.S. Improvement of quality of care for gestational syphilis in the municipality of Rio de Janeiro. *Rev Saude Publica.* 2021;55:34.
87. Kahn J.G., Jiwani A., Gomez G.B. i wsp. The cost and cost-effectiveness of scaling up screening and treatment of syphilis in pregnancy: a model. *PLoS One.* 2014 Jan 29;9(1):e87510.

88. Kuznik A, Lamorde M, Nyabigambo A. i wsp. Antenatal Syphilis Screening Using Point-of- Care Testing in Sub-Saharan African Countries: A Cost-Effectiveness Analysis. *PLoS Med.* 2013; 10:e1001545.
89. Braccio S., Sharland M., Ladhani S.N. Prevention and treatment of mother-to-child transmission of syphilis. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(3):268-74.
90. Carbone L., Conforti A., LA Marca A. i wsp. The negative impact of most relevant infections on fertility and Assisted Reproduction Technology. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021.
91. Cerqueira B.G.T., Silva E.P.D., Gama Z.A.D.S. Improvement of quality of care for gestational syphilis in the municipality of Rio de Janeiro. *Rev Saude Publica.* 2021;55:34.
92. Park M.A., Li J.T. (2005) Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc* 80: 405–10.
93. Mendelson L.M. (1998) Adverse reactions to betalactam antibiotics. *Immunol Allergy Clin North Am* 18: 745–56.
94. Salkind A.R., Cuddy P.G., Foxworth J.W. (2001) Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA* 285: 2498–505.
95. Nasr I., Chua I., Alam S. i wsp. Penicillin allergy diagnosis and desensitization. *Br J Hosp Med (Lond).* 2014;75(7):C98-100, C102.
96. Wendel G.D. Jr, Stark B.J., Jamison R.B. i wsp. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med.* 1985;312:1229e1232.
97. Solensky R. Drug desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(3):425-43, vi.

98. Cernadas J.R., Brockow K., Romano A. i wsp. European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy*. 2010;65(11):1357-66.
99. Garcia JFB, Aun MV, Motta AA, Castells M, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Algorithm to guide re-exposure to penicillin in allergic pregnant women with syphilis: Efficacy and safety. *World Allergy Organ J*. 2021;14(6):100549. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100549.
100. Ren M., Dashwood T., Walmsley S. The Intersection of HIV and Syphilis: Update on the Key Considerations in Testing and Management. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2021:1–9.
101. Sugishita Y., Kurita J., Sugawara T. i wsp. Higher Incidence of Syphilis among Patients with HIV Infection: Population Study using Surveillance Data of Tokyo, Japan. *Tohoku J Exp Med*. 2020;251(1):39-46.
102. Paulraj S., Ashok Kumar P., Gambhir H.S.. Eyes As the Window to Syphilis: A Rare Case of Ocular Syphilis As the Initial Presentation of Syphilis. *Cureus*. 2020;12(2):e6998.
103. Kunkel J., Schürmann D., Pleyer U. i wsp. Ocular syphilis--indicator of previously unknown HIV-infection. *J Infect*. 2009;58(1):32-6.
104. Rasoldier V., Gueudry J., Chapuzet C. i wsp. Early symptomatic neurosyphilis and ocular syphilis: A comparative study between HIV-positive and HIV-negative patients. *Infect Dis Now*. 2021;51(4):351-356.
105. Stevenson J., Heath M. Syphilis and HIV infection: an update. *Dermatol Clin*. 2006;24(4):497-507, vi.

106. Chagomerana M.B., Hosseinipour M.C., Pilotto J.H. i wsp. Sexually transmitted infections among HIV serodiscordant partners: A secondary analysis of HIV Prevention Trial Network 052. *Int J STD AIDS*. 2021.
107. Golden M.R., Marra C.M., Holmes K.K. Update on syphilis: resurgence of an old problem. *JAMA*. 2003;290(11):1510-4.

9. STRESZCZENIE

WSTĘP

Kiła to ogólnoustrojowa choroba zakaźna wywołana przez bakterię spiralną *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. Wbrew powszechnie panującym przekonaniom o jej zanikaniu, kiła nadal stanowi poważne zagrożenie.

CEL

Celem badania była charakterystyka badanej populacji na podstawie analizy klinicznej pacjentów i grupy kontrolnej, oraz ocena częstości współwystępowania innych chorób przenoszonych drogą płciową (zakażenie HIV). Ponadto celem było ustalenie strategii postępowania u chorych uczulonych na penicylinę z zastosowaniem metody desensytyzacji. W ramach badania prowadzono też analizę występowania kiły u pacjentek w ciąży.

METODYKA

Grupę badaną stanowili wszyscy kolejni pacjenci z rozpoznaniem kiły leczeni w Klinice Dermatologii UM w Poznaniu w okresie od stycznia 2014 do kwietnia 2021 roku. W ramach badania przeanalizowano dane demograficzne oraz kliniczne 213 pacjentów z kiłą oraz 33 pacjentów bez kiły. Dodatkowo u 25 pacjentów wykonano test genetyczny Eazyplex® STD complete. U dwóch pacjentów przeprowadzono desensytyzację.

WYNIKI

Do badania włączono 213 pacjentów (35 kobiet (16,4%), 178 mężczyzn (83,6%)). U 127 pacjentów (59,6%) zdiagnozowano kiłę wczesną, a u 86 pacjentów (40,4%) późną.

Wśród osób hospitalizowanych z rozpoznaniem kiły wczesnej przeważały osoby ze zadeklarowaną orientacją homoseksualną ($p=0,00043$). Obserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy podgrupami o różnym etapie choroby w zależności od miejsca zamieszkania ($p=0,01$). Szesnaście pacjentek ze zdiagnozowaną kiłą było w ciąży. U dwóch pacjentów uczulonych na penicylinę przeprowadzono procedury desensytyzacji. Przy pomocy testu

genetycznego Eazyplex® STD complete u 8 chorych rozpoznano inne choroby przenoszone drogą płciową.

WNIOSKI

1. Większość pacjentów hospitalizowana była na Oddziale Klinicznym Dermatologii z rozpoznaniem kiły wczesnej, a najczęściej obserwowanym objawem była osutka kiłowa.

Istotną obserwacją jest fakt braku świadomości lub niepełnej samooceny objawów pacjentów w konfrontacji z badaniem przedmiotowym.

2. Zakażenie kiłą koreluje z częstszym współistnieniem innych chorób przenoszonych drogą płciową, w tym zakażenia wirusem HIV w porównaniu do grupy kontrolnej.

3. Procedura desensytyzacji jest konieczna u wybranych chorych.

4. Badania własne potwierdziły istotne znaczenie diagnostyki serologicznej w kierunku kiły u kobiet ciężarnych.

5. W porównaniu z grupą kontrolną w grupie badanej było więcej osób homoseksualnych, zamieszkujących duże miasta, o większej częstości zakażenia wirusem HIV oraz o większej swobodzie kontaktów seksualnych.

6. Kiła jest nadal istotnym problemem chorobowym, szczególnie wśród młodych osób płci męskiej z grupy MSM.

10. SUMMURY

INTRODUCTION

Syphilis is a systemic infectious disease caused by the spiral bacterium *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. Contrary to popular belief on its disappearing, syphilis is still a serious medical and social problem.

OBJECTIVE

The aim of the study was to characterize the study population based on the clinical analysis of the patients and the control groups, and to assess the frequency of co-existence of other sexually transmitted diseases. Moreover, the aim was to establish a management strategy in patients allergic to penicillin using the desensitization method. The study also analyzed the prevalence of syphilis in pregnant patients.

METHODOLOGY

The study group consisted of all consecutive patients diagnosed with syphilis treated at the Dermatology Clinic of the Medical University in Poznań in the period from January 2014 to April 2021. The study analyzed the demographic and clinical data of 213 patients with syphilis and 33 patients without syphilis. Additionally, the Eazyplex® STD complete genetic test was performed in 25 patients. Desensitization was performed in two patients.

RESULTS

The study included 213 patients (35 women (16.4%), 178 men (83.6%)). Early syphilis was diagnosed in 127 patients (59.6%) and late in 86 patients (40.4%).

The majority of hospitalized patients diagnosed with early syphilis were homosexual ($p = 0.00043$). A statistically significant difference was observed between the subgroups with different stages of the disease depending on the place of residence ($p = 0.01$). Sixteen patients diagnosed with syphilis were pregnant. Desensitization procedures were performed in two

penicillin allergic patients. Eazyplex® STD complete genetic test was used in 8 patients to diagnose other sexually transmitted diseases.

CONCLUSIONS

1. Most of the patients were hospitalized in the Department of Dermatology with the diagnosis of early syphilis, and the most frequently observed symptom was syphilis rash.

An important observation is the lack of awareness or incomplete self-assessment of patients' symptoms in confrontation with physical examination.

2. Syphilis infection correlates with more frequent co-existence of other sexually transmitted diseases, including HIV infection, compared to the control group.

3. The desensitization procedure is necessary in selected patients.

4. Our own research has confirmed the importance of serological diagnosis of syphilis in pregnant women.

5. Compared to the control group, the study group comprised more homosexual people living in large cities, with a greater frequency of HIV infection and greater freedom of sexual contact.

6. Syphilis remains a significant disease problem, especially among young male MSM patients.

10. SPIS TABEL

Tabela nr 1. Schemat procedury desensytyzacji

Tabela nr 2. Etap choroby w zależności od miejsca zamieszkania

Tabela nr 3. Etap choroby w zależności od miejsca zamieszkania (duże miasto > 200 tys. mieszkańców a wieś)

Tabela nr 4. Etap choroby a płeć

Tabela nr 5. Etap choroby a orientacja seksualna

Tabela nr 6. Objawy zakażenia kiłą

Tabela nr 7. Występowanie objawów w zależności od płci

Tabela nr 8. Szczegółowa analiza objawów w zależności od płci.

Tabela nr 9. Współistniejące zakażenie wirusem HIV oraz wirusowe zapalenie wątroby

Tabela nr 10. Współistniejące zakażenie innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową

Tabela nr 11. Inne schorzenia współistniejące

Tabela nr 12. Miejsce zamieszkania

Tabela nr 13. Wykształcenie

Tabela nr 14. Aktywność zawodowa

Tabela nr 15. Warunki socjoekonomiczne

Tabela nr 16. Orientacja seksualna

Tabela nr 17. Obecność kiły u partnera/partnerki

Tabela nr 18. Test w kierunku zakażenia wirusem HIV

Tabela nr 19. Przypadkowe kontakty seksualne

Tabela nr 20. Liczba partnerów

Tabela nr 21. Kontakty seksualne partnerów poza związkiem

Tabela nr 22. Barrierowe środki ochrony

Tabela nr 23. Stosowanie narkotyków i dopalaczy

11. SPIS RYCIN

Rycina nr 1. Aparat do wykonywania testów Eazyplex® STD complete

Rycina nr 2. Mikroskop fluorescencyjny

Rycina nr 3. Wykres kołowy przedstawiający podział ze względu na płeć

Rycina nr 4. Wykres kołowy przedstawiający podział ze względu na miejsce zamieszkania

Rycina nr 5. Wykres kołowy przedstawiający podział ze względu na okres zakażenia

Rycina nr 6. Objaw pierwotny zlokalizowany w obrębie jamy ustnej

Rycina nr 7. Objaw pierwotny zlokalizowany w obrębie prącia

Rycina nr 8. Osutka kiłowa

Rycina nr 9. Orientacja seksualna u obu płci

Rycina nr 10. Wykres kolumnowy przedstawiający liczbę partnerów

12. ZAŁĄCZNIKI

Załącznik nr 1 - wzór ankiety

KWESTIONARIUSZ

Data:.....

1. Wiek:.....lat

2. Miejsce zamieszkania (podkreśl właściwe):

Wieś Miasto do 50 tys. Miasto 50-200tys. Duże miasto powyżej 200tys.

3. Wykształcenie:

Podstawowe Zawodowe Średnie Wyższe

4. Aktywność zawodowa:

Tak Nie

Jeśli tak, to jaki zawód?.....

5. Warunki socjoekonomiczne:

Dobre Średnie Złe

6. Płeć

Kobieta Mężczyzna

7. Orientacja seksualna:

Heteroseksualna MSM (homoseksualna) Biseksualna

8. Współwystępowanie innych chorób przenoszonych drogą płciową

Tak Nie

Jeśli tak, to jakie?.....

9. Czy miał(a) Pan/Pani w przeszłości jakiegolwiek objawy mogące sugerować zakażenie kiłą?

Tak Nie

Jeśli tak, to jakie?.....

10. Czy chorował(a) Pan/Pani na kiłę?

Tak Nie

Jeśli tak, to czy jest dokumentacja z przebiegu choroby i leczenia?

.....

11. Czy Pan/Pani partnerzy/partnerki chorowali na kiłę?

Tak Nie

Jeśli tak, to czy byli leczeni?

.....

12. Czy wykonywał(a) Pan/Pani kiedykolwiek testy serologiczne?

Tak Nie

Jeśli tak, to z jakiego powodu?

.....

13. Czy kiedykolwiek wykonywał(a) Pan/Pani test w kierunku zakażenia HIV?

Tak Nie

14. Czy ma Pan/Pani stałego partnera/partnerkę?

Tak Nie

Jeśli nie, to jak często zmienia partnerów?

.....

15. Czy ma Pan/Pani kontakty seksualne z przypadkowymi osobami?

Tak Nie

16. Czy jest możliwe, że Pan/Pani partner/partnerka miał(a) w ciągu ostatniego roku innych partnerów/partnerki?

Tak Nie

17. Jaka była liczba Pan/Pani partnerów/partnerek w ciągu ostatnich 12 miesięcy?

1 2 3 4 5 i powyżej

w tym liczba partnerów za granicą?

1 2 3 4 5 i powyżej

18. Rodzaje kontaktów seksualnych?

seks oralny seks waginalny seks analny

19. Czy stosuje Pan/Pani barierowe środki ochrony (prezerwatywa)?

Tak Nie

Jeśli tak, to przy jakich formach kontaktów seksualnych?

seks oralny seks waginalny seks analny

20. Czy ma Pan/Pani dzieci?

Jeśli tak, to czy Pana/Pani dzieci są zdrowe?

Tak Nie

21. Czy jest Pani w ciąży lub planuje ciążę?

Tak Nie

22. Jak Pani zapobiega ciąży?

.....

23. Obecność schorzeń dodatkowych:

Tak Nie

Jeśli tak, to jakie?.....

24. Zazywanie substancji narkotycznych / dopalaczy:

Tak Nie

Jeśli tak, to jakie?.....

25. Czy stosował(a) Pan/Pani w ciągu ostatniego roku antybiotyki z jakiegokolwiek powodu?

Tak Nie

Jeśli tak, to jakie?.....

ZGODA NA WYKONANIE PROCEDURY DESENSYTYZACJI

Desensytyzacja – procedura

- Do leczenia kiły ośrodkowego układu nerwowego, kobiet ciężarnych i wrodzonej nie ma skuteczniejszego leku niż penicylina.
- U osób, u których z wywiadu wynika IgE-mediowana reakcja alergiczna, a które wymagają podania penicyliny, można przeprowadzić procedurę desensytyzacji
- Metoda jest prosta i stosunkowo bezpieczna, ale ze względu na ryzyko potencjalnie zagrażającej życiu IgE-mediowanej reakcji przeprowadzana jest w warunkach szpitalnych
- Desensytyzacja polega na podawaniu danego preparatu w dawkach rosnących, w określonym czasie, w celu wytworzenia tymczasowego stanu tolerancji na substancję, która powoduje reakcje nadwrażliwości.
- Procedura przeprowadzana jest w ciągu 4-8 godzin. Odstępy między kolejnymi dawkami wynoszą 15-30 min. Każda dawka penicyliny V powinna być rozpuszczona w 30 ml wody. Skumulowana dawka wynosi 1.3 mln j.m. Po zakończeniu procedury i obserwacji (trwającej 30 min) można podać pacjentowi pierwszą dawkę penicyliny. Jeśli nie wystąpi reakcja nietolerancji, można kontynuować podawanie leku. Pacjent pozostaje pod kontrolą przez cały czas leczenia.
- Kryteria wyłączenia – pacjenci z określonymi reakcjami polekowymi (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka TEN).

I. Lekarz odbierający zgodę:

II. Osoba uprawnione do wyrażenia zgody

Imię i nazwisko pacjenta

PESEL

Wyrażam zgodę na przeprowadzenie procedury desensytyzacji

.....

podpis pacjenta