

Streszczenie w języku polskim

Wstęp: Kiła pozostaje istotnym problemem zdrowotnym w populacji ludzi młodych, a co za tym idzie – kobiet ciężarnych i ich dzieci. Początkowo sądzono, że epidemiczny wzrost zachorowań ograniczy się do populacji MSM, jednak aktualnie obserwuje się wzrost współczynnika zapadalności na kiłę również wśród heteroseksualnych mężczyzn i kobiet. Konsekwencją zwiększenia liczby chorujących kobiet w wieku reprodukcyjnych był powrót kiły wrodzonej. Obecnie w Polsce wykrywa się co roku kilka przypadków kiły wrodzonej, ale liczba nowo rozpoznanych zakażeń wśród dorosłych wzrasta. Polska boryka się z wieloma problemami dotyczącymi ustalenia faktycznej zapadalności na kiłę w związku niedostatecznym raportowaniem liczby zakażeń krętkiem bladym oraz zmniejszeniem liczby badań diagnostycznych. Niski poziom edukacji seksualnej oraz utrudniony dostęp do poradni wenerologicznych stanowią kolejne czynniki składające się na dalsze szerzenie się zapomnianej już choroby.

Cele pracy: Analiza aktualnych problemów dotyczących diagnostyki i terapii kiły wśród kobiet ciężarnych i ich dzieci, w tym: ocena skali występowania kiły wśród ciężarnych i kiły wrodzonej, ustalenie czasu rozpoznania i sposobu leczenia kiły wśród kobiet, omówienie zależności czasu rozpoznania i sposobu leczenia ciężarnych od potwierdzenia transmisji wertykalnej zakażenia krętkiem bladym, ocena stanu noworodków urodzonych z matek z kiłą w wywiadzie oraz prześledzenie tempa wygasania odczynów krętkowych i niekrętkowych u niemowląt – z kiłą wrodzoną oraz z wykluczonym zakażeniem wrodzonym.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono na podstawie danych zgromadzonych w latach 2006-2020 podczas obserwacji pacjentów Kliniki Pediatrii i Chorób Infekcyjnych skierowanych do diagnostyki w celu wykluczenia kiły wrodzonej. Dokonano analizy danych dotyczących wywiadu chorobowego matek z kiłą w wywiadzie, zgłaszających się ze swoimi dziećmi w celu wykluczenia wertykalnej transmisji choroby – kolekcjonowano informacje dotyczące okresu zachorowania, czasu i sposobu leczenia kobiet. Zebrano dane dotyczące czasu i sposobu rozwiązania ciąży, stanu noworodków bezpośrednio po urodzeniu. Prowadzono roczny *follow-up*, oceniając klinicznie niemowlęta w 3., 6. i 12. miesiącu życia, wykonano również badania serologiczne, śledząc wygasanie poszczególnych odczynów – krętkowych i niekrętkowych w poszczególnych punktach czasowych. Pacjentów podzielono

na grupy w zależności od potwierdzonej bądź wykluczonej kiły wrodzonej. Zależności dotyczące czasu wygasania poszczególnych odczynów serologicznych analizowano w podgrupach wyodrębnionych na podstawie momentu rozpoznania kiły u matki i sposobu jej leczenia. Dodatkowo przeprowadzono przegląd aktualnej literatury: rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia, artykułów poglądowych, prac oryginalnych, metaanaliz i meldunków epidemiologicznych dotyczących kiły wśród ciężarnych oraz kiły wrodzonej. W celu uzupełnienia kontekstu epidemiologicznego dokonano oceny aktualnej sytuacji epidemiologicznej i przeglądu piśmiennictwa w celu analizy przyczyn rozprzestrzeniania się zakażenia krętkiem bladym na świecie w ostatnich latach.

Wyniki: Na przestrzeni 14 lat do Kliniki Pediatrii i Chorób Infekcyjnych zgłosiło się łącznie 224 pacjentów narażonych na kiłę w okresie prenatalnym. W grupie 174 niemowląt włączonych do badań nie stwierdzono istotnego spadku liczby dzieci zgłaszających się z powodu narażenia na kiłę w życiu płodowym w okresie objętym obserwacją. Kiłę wrodzoną rozpoznano u 8 dzieci, a u 166 wykluczono zakażenie wrodzone. Z obserwacji utracono 22% par matka-dziecko. Największą liczbę przyjęć odnotowano w 2017 roku: n=19 (11%). Kiłę matek najczęściej rozpoznawano w okresie ciąży (61,1%), u 33,6% w okresie prekonceptyjnym i najrzadziej – w okresie okołoporodowym lub później (5,3%). Pośród noworodków z kiłą wrodzoną znamiennej części dzieci pochodziły z ciąży powikłanej zakażeniem krętkiem bladym n=4 (50%), 2 noworodki urodziły się z matek, u których kiłę rozpoznano w momencie porodu lub później, jeden noworodek urodził się z matki chorującej na kiłę w okresie prekonceptyjnym. Wśród kobiet z kiłą rozpoznaną i leczoną w ciąży, większość otrzymywała antybiotyki z grupy penicylin (benzylpenicylinę benzatynową, penicylinę prokainową lub penicylinę krystaliczną). Ponad 38% przebyło terapię makrolidem, natomiast inny antybiotyk z grupy antybiotyków beta-laktamowych (ceftriakson, amoksycylinę z ewentualnym dodatkiem klawulanianu, cefuroksym) otrzymało 11,3% badanych matek. U 3,2% kobiet w ciąży stosowano tetracykliny. Wśród kobiet leczonych z powodu kiły przed aktualną ciążą większy odsetek leczony był penicylinami – 69,2%. Nie zaobserwowano istotnych różnic wśród dzieci z wykluczonym zakażeniem odmatczynym i dzieci z kiłą wrodzoną w zakresie tygodnia ciąży, w którym doszło do porodu, odsetka noworodków urodzonych przedwcześnie, punktacji w skali APGAR i masy urodzeniowej. Z całej grupy leczonych noworodków 92,5% otrzymało leczenie antybiotykiem z grupy penicylin w postaci monoterapii lub w kombinacji z innymi lekami. Penicyliną jako jedynym lekiem leczono 88,7%

dzieci. Stan noworodków z kiłą wrodzoną najczęściej był dobry, a zakażenie wykrywano zarówno wśród dzieci matek leczonych penicyliną, jak i leczonych innymi antybiotykami. Tempo wygasania odczynów niekrętkowych i krętkowych wśród dzieci z kiłą wrodzoną było znamienne dłuższe niż wśród pacjentów, u których zakażenie wykluczono. Wykazano, że u większości dzieci z kiłą wrodzoną doszło do negatywizacji zarówno NTT jak i TT w ciągu dwunastu miesięcy, podczas których prowadzono obserwację. W grupie niemowląt z wykluczonym zakażeniem wrodzonym wykazano wolniejsze tempo wygasania NTT wśród dzieci matek z kiłą rozpoznaną przed ciążą. Odnotowano niewielką różnicę w zakresie szybkości wygasania odczynów FTA i FTA-ABS u dzieci matek z kiłą rozpoznaną i leczoną w ciąży antybiotykami z grupy penicylin.

Podsumowanie: Kiła pozostaje istotnym problemem zdrowotnym, szczególnie w populacji w wieku reprodukcyjnym, a liczba dzieci urodzonych z matek zakażonych krętkiem bladym nie maleje w ostatnich latach. Biorąc pod uwagę powyższe wyniki oraz aktualną sytuację epidemiologiczną, wskazane jest zastosowanie następujących strategii w celu kontroli liczby zakażeń krętkiem bladym w Polsce: zwiększenie liczby badań przesiewowych w kierunku kiły, ze szczególnym uwzględnieniem programów profilaktycznych w grupach ryzyka, skutecznego systemu raportowania zakażeń oraz prowadzenia nadzoru nad diagnostyką i leczeniem kontaktów seksualnych pacjentów z rozpoznaną kiłą, zwiększenie dostępności badań serologicznych i konsultacji wenerologicznych dla kobiet ciężarnych, u których wysunięto podejrzenie kiły, jednolity sposób ich leczenia i monitorowania, a dla ciężarnych z alergią na penicyliny – możliwość odczulania i zastosowania leczenia zgodnie z wytycznymi. Wśród dzieci urodzonych z matek z dodatnim wywiadem w kierunku kiły istotnej jest ustalenie statusu serologicznego zaraz po urodzeniu i porównanie z serologią matki, wdrożenie leczenia zgodnego ze wskazaniem oraz ułatwiona dostępność do badań kontrolnych – na przykład w gabinecie lekarza POZ, co może pomóc zapobiec utracie z obserwacji dzieci narażonych na kontakt z krętkiem bladym *in utero*. Kluczowe znaczenie mają obserwacja prowadzone pierwszego roku życia, a także edukacja personelu medycznego oraz wzbudzenie czujności w celu sprawnego wykrywania kiły zarówno wśród kobiet w wieku reprodukcyjnym, jak i ich dzieci.

Wnioski: Kiła pozostaje obecna w populacji ciężarnych. Liczba dzieci narażonych na wertykalne zakażenie krętkiem bladym nie maleje. Okres pandemii COVID-19 nie wpłynął negatywnie na liczbę rozpoznawanych przypadków kiły w ciąży i zaniechanie oznaczania TT.

Ze względu na trudności w praktycznym zastosowaniu rekomendacji dotyczących leczenia kiły, częstym zjawiskiem jest niewłaściwy dobór terapii wśród matek. Dyskusyjny pozostaje zakres dzieci kwalifikowanych do antybiotykoterapii w okresie noworodkowym. Ze względu na istotny odsetek dzieci utraconych z obserwacji w ośrodku referencyjnym, wskazane jest uproszczenie zaleceń dotyczących monitorowania pacjentów: przekazanie okresowego oznaczania NTT do POZ i zaniechanie oznaczania TT.

Streszczenie w języku angielskim

Introduction: In the last two decades the world has experienced the increasing incidence of syphilis. At first it was thought that current epidemic is limited only to MSM, but soon many countries experienced increased syphilis incidence among heterosexual men and women. Natural consequence of syphilis presence among women with childbearing potential was resurgence of congenital syphilis, almost eradicated in previous decades. Nowadays in Poland there are only few cases of congenital syphilis reported every year, but the number of newly diagnosed cases continues to rise, in particular in men. Poland is experiencing difficulties with calculating the actual number of *T. pallidum* infections, mainly due to inadequate reporting statistical data, and decreased number of screening tests performed every year. Low level of sexual education and difficult access to venerology departments are other factors that make this old disease spreading again.

Methodology: The purpose of this research was to discuss current challenges in diagnostic and treatment process in pregnant women and their children who were exposed to syphilis. The data was collected during 14-year period (2006-2020) of observation of infants born from mothers with *Treponema pallidum* infection admitted to Department of Paediatric and Infectious Diseases in order to exclude vertical *Treponema pallidum* infection. The literature review was performed, including actual guidelines of management with patients diagnosed with syphilis, original researches, epidemiological reports and meta-analyses covering the topic of syphilis during pregnancy and congenital syphilis. To study the full epidemiological context of syphilis re-emergence the further research was conducted to establish causes of increasing number of *T. pallidum* infections in the recent years.

Results: Between 2006-2020 there were 224 patients admitted to the Pediatric and Infectious Diseases Unit, admitted due to maternal syphilis. 174 patients were included to this research, 50 (22%) were lost to follow-up. There was no evident decline in number of patients admitted to the Clinic due to prenatal exposure for syphilis. Congenital syphilis was confirmed among 8 children, in 166 infection was excluded. The highest number of admissions was noted in 2017: $n=19$ (11%). Maternal syphilis was most often diagnosed during pregnancy (61,1%), in 33,6% in preconceptional period, in 5,3% - during delivery or later. Among children with congenital syphilis $n=4$ (50%) children were born from mothers diagnosed with syphilis

during pregnancy, 2 children were born from mothers diagnosed during delivery or later, one newborn was born from the mother with syphilis diagnosed earlier, before pregnancy. Among women with syphilis diagnosed and treated during pregnancy, majority received penicillin (benzathine penicillin, procaine penicillin or aqueous crystalline penicillin) as treatment. More than 38% received macrolides, other beta-lactams (amoxicillin monotherapy or with clavulanic acid, cefotaxime, ceftriaxone) were offered to 11,3% of mothers. In 3,2% pregnant women tetracyclines were used. Among women treated before pregnancy, 69,2% were treated with penicillins. There was no significant difference between children with congenital syphilis and patients with excluded vertical infection in duration of pregnancy, percentage of preterm deliveries, APGAR score and birth weight. Among children treated after delivery 92,5% received penicillin treatment as monotherapy or combined with other antibiotics. Monotherapy with penicillin was offered to 88,7% children. Newborns with congenital syphilis were born in good condition. Congenital infection was detected among children born from mothers treated with penicillins as well as other antibiotics. The NTT and TT remained positive for longer in children with congenital syphilis than in children with no infection. In majority of children with congenital syphilis NTTs and TTs became negative in 12 months of follow-up. Among children with excluded congenital syphilis, born from mothers with syphilis diagnosed in pre-pregnancy period, it took longer for NTTs to become negative. There was small difference in the rate of seroreversion of FTA and FTA-ABS among children born from mothers with syphilis diagnosed and treated during pregnancy with penicillins.

Conclusions: Syphilis remains still a serious problem among pregnant women. Due to lack of proper epidemiological surveillance and simple, efficient reporting and monitoring system, the disease is often diagnosed during pregnancy. Due to difficulties in implementation of local and international guidelines, mothers are often treated sub optimally. Treatment of newborns born from mothers with syphilis in anamnesis remains controversial. Due to big number of children lost to follow-up it is important to adjust guidelines and implement the evaluation during first year of life to the family medicine practices. Paediatricians or family doctors who perform the routine check-ups and vaccinate infants should be familiar with possible signs of congenital syphilis.