

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny

Grzegorz Karczewski

OCENA MONITORINGU ZARAŻEŃ WRODZONYCH *TOXOPLASMA GONDII*

PROMOTOR: dr hab. n med. Elżbieta Gołąb, prof. NIZP-PZH

PROMOTOR POMOCNICZY: dr n. biol. Rusłan Sałamatin

## STRESZCZENIE

Wrodzona toksoplazmoza jest, w większości przypadków, wynikiem pierwotnego zarażenia pierwotniakiem *Toxoplasma gondii* w trakcie trwania ciąży. Im późniejsza ciąża, tym ryzyko zarażenia płodu jest większe, chociaż nasilenie zmian chorobowych jest dużo mniejsze lub są to zarażenia bezobjawowe w okresie noworodkowym, z odległymi następstwami ze strony narządu wzroku, ośrodkowego układu nerwowego i słuchu.

Badania z piśmiennictwa pokazują, że wśród 1000 żywo urodzonych dzieci niemal dwoje może być zarażonych *Toxoplasma gondii* w łonie matki, co stawia Polskę na drugim miejscu, wśród krajów europejskich z najwyższą liczbą przypadków toksoplazmozy wrodzonej. Natomiast w raportach z nadzoru epidemiologicznego jest odnotowywanych maksimum kilkanaście przypadków zachorowań rocznie. Założono, że szczegółowa analiza kolejnych etapów procesu diagnostycznego toksoplazmozy wrodzonej umożliwi wskazanie przyczyn rozbieżności danych uzyskanych w badaniach przesiewowych noworodków i zebranych przez nadzór.

Głównym celem pracy była ocena aktualnych procedur rozpoznawania zarażeń wrodzonych *Toxoplasma gondii* w Polsce i opracowanie propozycji działań ukierunkowanych na poprawę diagnostyki i rejestracji tej choroby. Dla realizacji celu głównego wyznaczono dwa cele szczegółowe: określenie użyteczności klinicznej testów serologicznych często wykorzystywanych w badaniach przesiewowych w kierunku toksoplazmozy u kobiet ciężarnych oraz określenie seroprevalencji *Toxoplasma gondii* w grupie osób objętych opieką medyczną w prywatnym centrum medycznym w Warszawie w latach 2006–2013.

Najważniejsze wyniki:

- I. Przy porównaniu czterech testów serologicznych w kierunku przeciwciał przeciw-*Toxoplasma gondii* klasy IgG, których wyniki wyrażone są w jednostkach międzynarodowych, w tym trzech typu ELISA-Architect Toxo IgG (Abbot Diagnostics Division), Cobas Toxo IgG (Roche Diagnostics), Vidas Toxo IgG II (bioMerieux) i metody immunofluorescencji pośredniej (OIF):
  1. Nie stwierdzono różnic wyników w 69 z 70 próbek surowic zbadanych czterema testami.
  2. W przypadku jednej próbki uzyskano dwa wyniki: wątpliwy i dodatni, każdy w oznaczeniu dwoma testami.
  3. Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie średnich wartości stężenia IgG w próbkach zbadanych testami Vidas i OIF ( $p = 0,45$ ).
  4. Istotne statystycznie różnice średnich wartości stężenia IgG wystąpiły w przypadku testów: Architect i Cobas ( $p < 0,001$ ), Architect i Vidas/OIF ( $p < 0,001$ ) oraz Cobas i Vidas/OIF ( $p < 0,001$ ).
- II. Badania seroprewalencji *Toxoplasma gondii* w grupie osób objętych opieką medyczną w prywatnym centrum medycznym w Warszawie przeprowadzono w oparciu o dane uzyskane z bazy systemu Grupy LUX MED z lat 2006–2013.
  1. Poddane analizie dane zawierały informacje o badaniach serologicznych w kierunku toksoplazmozy wykonanych w 1140 ciążach u 993 kobiet w wieku od 19 do 46 lat (mediana 33,22) oraz u 78 osób zbadanych z przyczyn innych niż ciąża w wieku od 21 do 70 lat.
  2. W analizowanym okresie u kobiet ciężarnych wykonano 2102 badania serologiczne, w tym: 48,29% w kierunku IgG i awidności IgG oraz 51,71% w kierunku IgM.
  3. Średnia liczba badań laboratoryjnych, na obecność IgG i awidności IgG oraz IgM łącznie, w trakcie jednej ciąży wynosiła 1,84.
  4. Przeciwciała IgG wykryto w 31,4% próbek zbadanych, dla trzech próbek wynik był wątpliwy, niską awidność IgG oznaczono w 23 próbkach.
  5. Odsetek wyników dodatnich wśród ciężarnych zbadanych w kierunku IgM wynosił 4,7%.

6. W grupie kobiet w wieku 19–30 lat odsetek wyników IgM dodatnich był istotnie statystycznie wyższy (9,9%) niż w pozostałych grupach wiekowych 31–35 (2,9%;  $p < 0,001$ ) i 36–40 lat (3,8%;  $p < 0,005$ ).
7. Pierwotne zarażenie *T. gondii* potwierdzone niską awidnością przeciwciał IgG i obecnością przeciwciał IgM stwierdzono u 12 pacjentek w wieku do 30 lat oraz u 6 w wieku 31–40 lat.
8. W grupie zbadanych z przyczyn innych niż ciąża przeciwciała klasy IgG wykryto u 29,5% osób, z czego w grupie wiekowej 21–40 lat odsetek dodatnich był istotnie statystycznie niższy (18,2%;  $p = 0,03$ ) niż wśród osób powyżej 41 roku życia (37,8%).
9. W grupie zbadanych z przyczyn innych niż ciąża nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania przeciwciał klasy IgM pomiędzy grupami wiekowymi 21–40 lat (5,6%  $p = 0,34$ ) i 41–70 lat (4,3%).

#### Wnioski:

- 1 Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że zmiana testu do oznaczenia swoistych IgG w kolejnych badaniach laboratoryjnych może zaburzyć przebieg procesu diagnostyki zarażenia *Toxoplasma gondii* u kobiet ciężarnych.
- 2 Wprowadzenie programów edukacyjnych dla kobiet poniżej 30 roku życia, u których najczęściej dochodzi do pierwotnego zarażenia *Toxoplasma gondii*, może ograniczyć liczbę przypadków toksoplazmozy wrodzonej.
- 3 Analiza wyników badań przeprowadzonych do celów pracy wykazała niewielką częstość badań wykonywanych w trakcie jednej ciąży u kobiet seronegatywnych – jej zwiększenie może podnieść wykrywalność pierwotnych zarażeń *Toxoplasma gondii*.
- 4 Dostosowanie wykorzystywanej obecnie przez nadzór epidemiologiczny europejskiej definicji toksoplazmozy wrodzonej do aktualnych rekomendacji krajowych może wpłynąć na poprawę zgłaszalności przypadków zachorowań.