

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ZARAŻEŃ PIERWOTNIAKIEM *TOXOPLASMA GONDII* U 2016 Kobiet CIĘŻARNYCH ORAZ ICH DZIECI URODZONYCH W INSTYTUCIE MATKI I DZIECKA W WARSZAWIE

KRZYSZTOF TOMASZ NIEMIEC¹, PIOTR RACZYŃSKI²,
KATARZYNA MARKIEWICZ³, JERZY LEIBSCHANG² I ALICJA CERAN¹

¹ Zakład Zdrowia Rodziny, ² Klinika Położnictwa i Ginekologii, ³ Zakład Immunologii; Instytut
Matki i Dziecka, ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa

ABSTRACT. The prevalence of *Toxoplasma gondii* infection among 2016 pregnant women and their children in the Institute of Mother and Child in Warsaw. During the year 2000 a screening was performed to estimate the frequency of *Toxoplasma gondii* infections in 2016 pregnant women and their children in the Department of Gynaecology and Obstetrics and in the Outpatient Clinic of the Institute of Mother and Child in Warsaw. The study was based on identifying IgG and IgM specific antibodies. All tests were done in the Department of Immunology. Women with serologically diagnosed primary infection were offered further follow up, antibiotic therapy and care during delivery in the Institute of Mother and Child. Children born by infected mothers were examined serologically and observed in terms of congenital abnormality. There were 1294 (64.19%) seronegative; 722 (35.81%) were infected before pregnancy (the presence of IgG antibodies). Five women with previous seronegative results (0.29%) were diagnosed as having primary infection during pregnancy. Congenital infection, confirmed serologically, was recognized in 3 newborn infants.

Key words: congenital infection, primary infection, *Toxoplasma gondii*, toxoplasmosis.

WSTĘP

Do zarażenia *Toxoplasma gondii* u kobiet w ciąży dochodzi na skutek spożycia pokarmów lub wody zawierającej oocysty tego pierwotniaka. Źródłem zarażenia są też cysty *T. gondii* obecne w surowym lub niedogotowanym mięsie wieprzowym i jego przetworach, ale również w drobiu lub mięsie baranin (Paul 1998). Infekcja pierwotniakiem wewnątrzkomórkowym *Toxoplasma gondii* często nie jest prawidłowo rozpoznawana, ponieważ zwykle przebiega bezobjawowo lub skąpoobjawowo (Dunn i wsp. 1999). Na świecie około 500 mln ludzi ma odczyny serologiczne świadczące o kontakcie z tym pasożytem (Dubey 1998). Infekcja przez łożysko występuje u prawie 1/3 dotkniętych toksoplazmozą kobiet w ciąży i zdarza się tylko w zakażeniu pierwotnym. Częstość występowania pierwotnego zarażenia u ciężarnych

wynosi na terytorium Polski od 0,2 do 2 na 1000 porodów (Pawłowski i wsp. 1994, Pawłowski 1995, Szewczyk-Kramska 1999, Paul i wsp. 2001).

Ryzyko transmisji *Toxoplasma gondii* do płodu wynosi od około 6% w I trymestrze do 72% około 36 tygodnia ciąży (Dzbeński i Kopaczowa 1984). Zараżenie noworodków jest więc zjawiskiem dosyć częstym, jednak bezpośrednio po porodzie przebiega zwykle bezobjawowo. Z tego powodu często nie jest rozpoznawane dostatecznie wcześnie. Badania seroepidemiologiczne prowadzone w Norwegii wykazały większy odsetek seropozytywnych dzieci w grupie z rozpoznanymi następującymi patologiami: ślepotą, częściowe porażenie, opóźnienie rozwoju umysłowego, zaburzenia mowy czy zachowania, niż wśród dzieci zdrowych (Milewska-Bobula 1999, Jones i wsp. 2001). Transmisji do płodu oraz potencjalnych jego uszkodzeń można uniknąć poprzez zastosowanie leków przeciw pierwotniakowym podczas ciąży. Rozpoznanie zarażenia pierwotnego toksoplazmozą można potwierdzić na podstawie dodatniego wyniku badania serologicznego, wykrycia przeciwciał swoistych w klasie IgM, wykazania serokonwersji oraz na podstawie stwierdzenia rozpuszczalnego antygenu pierwotniaka. Przeciwciała w klasie IgM można również wykazać u zarażonych noworodków.

Badanie zagadnień związanych z oceną częstości występowania zarażenia *Toxoplasma gondii* wśród pacjentek Instytutu Matki i Dziecka było prowadzone w celu oceny skali tego zjawiska, ryzyka transmisji pierwotniaka do płodu, oraz skuteczności zastosowanej antybiotykoterapii (Niemiec i wsp. 1999).

MATERIAŁ I METODY

Badania były prowadzone w ciągu całego roku 2000 w Poliklinice Ginekologiczno-Położniczej oraz Klinice Położnictwa i Ginekologii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie. Wszystkie kobiety ciężarne biorące udział w badaniu otrzymały ulotkę informacyjną zawierającą podstawowe dane dotyczące *Toxoplasma gondii* i infekcji tym pierwotniakiem w czasie ciąży, oraz podstawowe informacje dotyczące profilaktyki zarażenia i prowadzonych badań epidemiologicznych. Badaniem objęto grupę 2016 kobiet ciężarnych, które urodziły łącznie 2021 dzieci (5 porodów bliźniaczych). Wszystkie kobiety były narodowości polskiej. Spośród nich 1733 (85,96%) mieszkało w miastach powyżej 10000 mieszkańców, a 283 (14,04%) na wsi. Ocena występowania przeciwciał przeciwko *Toxoplasma gondii* w klasie IgG i IgM była dokonywana u pacjentek w różnym okresie I, II oraz III-go trymestru ciąży, w zależności od częstości wizyt oraz wieku ciążowego w momencie włączenia do badań. Oznaczenia obecności swoistych przeciwciał były wykonywane w Zakładzie Immunologii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie. W przypadku uzyskania wyników dodatnich wykonywano kolejne oznaczenie, dla potwierdzenia rozpoznania. Pacjentki, u których rozpoznano zarażenie pierwotne toksoplazmą były informowane o rozpoznaniu oraz poddane leczeniu. Oznaczenia wykony-

wano przy pomocy testów EIA (Bio-Mérieux) na obecność specyficznych przeciwciał w klasie IgG i IgM, zgodnie z przyjętymi w naszym kraju zasadami (Dzbeński 1999). Serologiczne rozpoznanie infekcji stawiano w przypadku, w którym u pacjentki uprzednio seronegatywnej stwierdzano pojawienie się przeciwciał w klasie IgG lub IgM. Za czynną toksoplazmozę uznawano przypadki, w których swoiste przeciwciała klasy IgM występowały w stężeniu powyżej 50 j.m./ml, wyjściowo stwierdzano wysokie stężenie przeciwciał klasy IgG (powyżej 300 j.m./ml), lub stężenie immunoglobulin w klasie IgG narastało w kolejnych badaniach wykonywanych w odstępach czasu powyżej 3 tygodni, zgodnie z przyjętymi kryteriami (Joynson 1994, Dzbeński 1999). Wszystkie oznaczenia były wykonywane zgodnie z zaleceniami producenta. Przed rozpoczęciem badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Instytutu Matki i Dziecka.

W przypadku rozpoznania zarażenia pierwotnego w ciąży, u pacjentek wykonywano badanie ultrasonograficzne oraz stosowano antybiotykoterapię zgodnie z przyjętym protokołem (Foulon i wsp. 1999, Milewska-Bobula i Lipka 1999). Zastosowany schemat antybiotykoterapii był jednakowy u wszystkich pacjentek i niezależny od wieku ciążowego. Pacjentkom podawano Spiramycynę (Rovamycynę) $3 \times 1,5$ mln j. przez 2 tygodnie z następującą 2 tygodniową przerwą. Następnie wykonywano kolejne oznaczenie przeciwciał oraz powtarzano antybiotykoterapię (Słomko i Szczapa 1997). W przypadku rozpoznania pierwotnego zarażenia *Toxoplasma gondii* w ciąży, u noworodka wykonywano badania na obecność DNA *T. gondii* metodą PCR w krwi pępowinowej. Dodatkowo wykonywano rutynowe oznaczenia w kierunku obecności specyficznych przeciwciał w klasie IgG oraz IgM kolejno w 1, 3, 6 oraz 12 miesiącu życia dziecka. Wszystkie noworodki urodzone przez matki, u których potwierdzono zarażenie pierwotne, były badane klinicznie w celu wykrycia hepatomegalii lub splenomegalii oraz jakichkolwiek nieprawidłowości neurologicznych. Prowadzono też ocenę rozwoju psychoruchowego oraz badania pediatryczne i neurologiczne w okresie pierwszego roku życia. U noworodków z rozpoznaną infekcją wrodzoną włączano leczenie i kierowano do referencyjnego ośrodka pediatrycznego.

WYNIKI

Pierwszą próbkę surowicy pobrano u 2134 z 2150 (99,26%) pacjentek przed końcem 10, a u 16 (0,74%) przed zakończeniem 13 tygodnia ciąży (średni wiek ciążowy, w którym wykonano pierwsze oznaczenie wynosił 8,4 tygodnia). Z analizy zostały wyłączone pacjentki, u których doszło do niepomyślnego zakończenia ciąży w I trymestrze. Pacjentek tych było 62, co stanowiło 2,88% pierwotnie analizowanej grupy 2150 pacjentek. Dalszej analizie poddano grupę pacjentek (2088) u których obserwację prowadzono do końca ciąży.

Po dokonaniu analizy zebranych informacji wyłączono z dalszej oceny 72 (3,35%) pacjentki, od których zebrano niekompletne dane lub też te, które

stracono z obserwacji. Ostatecznej analizie poddano 2016 (97,77% pierwotnie analizowanej grupy) pacjentek, u których obserwacja była prowadzona przez całą ciążę (Tabela 1).

Tabela 1. Częstość zarażeń *Toxoplasma gondii* wśród kobiet ciężarnych oraz ich dzieci w Instytucie Matki i Dziecka w 2002 roku

Grupa	Liczba pacjentek	Odsetek
Zarażenie przed ciążą	722	35,81
Brak zarażenia przed ciążą	1294	64,19
w tym: zarażenie pierwotne w ciąży	5	0,25
Razem	2016	100,00

W analizowanej grupie u 1294 pacjentek (64,19%) stwierdzono seronegatywne odczyny immunologiczne. 722 (35,81%) pacjentki były zakażone toksoplazmozą przed ciążą (obecność przeciwciał w klasie IgG). U 5 (0,39%) kobiet seronegatywnych przed ciążą rozpoznano pierwotną infekcję w czasie ciąży.

Częstość występowania infekcji pierwotnej była zróżnicowana zarówno ze względu na wiek ciążowy (największa w III trymestrze ciąży 0,23%), jak i miejsce zamieszkania. U pacjentek mieszkających na terenie wsi częstość zarażeń pierwotnych stwierdzono w 1,1% kobiet, a u pacjentek mieszkających w miastach powyżej 10000 wynosiła 0,27% (Tabela 2). W grupie pacjentek z rozpoznaniem zarażeniem pierwotnym podczas ciąży żadna nie wymagała hospitalizacji, dwie pacjentki (40%) przechodziły infekcję bezobjawowo, a u trzech (60%) zaobserwowano powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i karkowych i znacznego stopnia zmęczenie.

Tabela 2. Występowanie infekcji *Toxoplasma gondii* wśród uprzednio seronegatywnych ciężarnych pacjentek

Charakterystyka	Liczba kobiet	Liczba/odsetek kobiet z infekcją pierwotną
Okres ciąży:		
I trymestr	1294	1 (0,08)
II trymestr	1294	1 (0,08)
III trymestr	1294	3 (0,23)
Miejsce zamieszkania:		
Miasto > 10 000	1112	3 (0,27)
Wieś	182	2 (1,1)
Wiek		
< 20	62	—
20–24	396	1 (0,25)
25–29	554	3 (0,54)
30–34	204	1 (0,49)
35–30	48	—
> 40	30	—

Infekcja wrodzona potwierdzona serologicznie została rozpoznana u 3 noworodków. U 2 pacjentek, u których zarażenie rozpoznano w I i II trymestrze ciąży włączono leczenie standardowe Rovamycyną. Postępowanie to miało na celu zmniejszenie ryzyka transmisji wertykalnej z matki na płód. W obu tych przypadkach nie stwierdzono infekcji pierwotnej u płodu.

U jednej pacjentki, u której infekcja została rozpoznana w I trymestrze, wykonano dodatkowo amniopunkcję genetyczną, połączoną z oznaczeniem DNA *Toxoplasma gondii*. W tym przypadku potwierdzono infekcję wrodzoną. Diagnostyka serologiczna po porodzie była wykonywana u wszystkich noworodków matek z rozpoznaną czynną infekcją w czasie ciąży.

Wszystkie noworodki matek biorących udział w badaniu podlegały ocenie klinicznej. U noworodków matek seropozytywnych prowadzono ponadto obserwację w ciągu pierwszego roku ich życia.

DYSKUSJA

W ocenie rozpowszechnienia jak i częstości występowania zarażeń pierwotniakiem *Toxoplasma gondii* wzięto pod uwagę współczynniki uzyskane na terenie innych regionów naszego kraju, jak również dane europejskie. Częstość zarażenia *Toxoplasma gondii* (35,81% — 722 przypadki) jest zbliżona do częstości występowania tej infekcji w innych rejonach naszego kraju, gdzie odsetek ten waha się w przedziale 5–65% kobiet (Dzbeński i Kopaczowa 1984, Pawłowski 1994, Paul 1998, Szewczyk-Kramska 1999, Paul i wsp. 2001). W badanej przez nas grupie częstość występowania pierwotnej toksoplazmozy podczas ciąży wynosiła 0,39% (5 przypadków). Na terenie Polski odsetek ten wynosi od 0,1 do 1% (Dzbeński i Kopaczowa 1984).

W badaniach prowadzonych na terenie innych krajów europejskich uzyskiwano niższe wskaźniki częstości pierwotnych zarażeń toksoplazmozą u kobiet ciężarnych, np. w Finlandii (20,3%/0,24%) oraz porównywalne w Niemczech (27,4%/0,65%) (Paul i wsp. 2001). Wyniki uzyskane w tej pracy oparte na wykrywaniu specyficznych przeciwciał w klasie IgG i IgM potwierdziły ponadto zwiększone ryzyko transmisji do płodu w III trymestrze ciąży. W badanej grupie pacjentek do zarażenia płodu doszło w 3 przypadkach. Na terenie Polski ryzyko transmisji do płodu wynosi od około 6 w I trymestrze do 72% w III trymestrze ciąży (Dzbeński i Kopaczowa 1984). W badanej grupie pacjentek prawdopodobnie dużą rolę odegrał czas stosowania antybiotykoterapii. Do infekcji wrodzonej płodu doszło jedynie u pacjentek, u których infekcja została rozpoznana w III trymestrze i w związku z tym zostały u nich zastosowane nie więcej jak 2 kursy leczenia. Noworodki, u których rozpoznano zarażenie wrodzone były poddane dalszej klinicznej i psychologicznej ocenie w ciągu pierwszego roku życia. Ocena skuteczności tej terapii nie była jednak możliwa, ponieważ u żadnego dziecka nie zaobserwowano objawów klinicz-

nych zarówno przed leczeniem jak i w czasie całego okresu obserwacji a rozpoznanie było jedynie rozpoznaniem laboratoryjnym.

WNIOSKI

Zastosowanie programu serologicznych badań przesiewowych dla oceny częstości występowania zarażeń pierwotniakiem *Toxoplasma gondii* jest w pełni uzasadnione. W celu potwierdzenia rozpoznania uzasadnionym wydaje się stosowanie badań w celu wykrycia DNA pierwotniaka. Metoda ta pozwala na wykluczenie fałszywie dodatnich testów na obecność specyficznych przeciwciał, a co za tym idzie, włączania drogiego i niepotrzebnego leczenia. Uzyskane wyniki są zbliżone do wyników innych badań epidemiologicznych na terenie naszego kraju i świadczą o tym, że wrodzona infekcja pierwotniakiem *Toxoplasma gondii* jest zjawiskiem wymagającym prowadzenia serologicznych badań przesiewowych, oraz leczenia w czasie ciąży.

LITERATURA

- Dubey J.P. 1998. Toxoplasmosis, sacrocytosis, isisporidiosis and cyclosporidiosis. In: *Zoonozes* (Eds. S.R. Palmer, Lord Soulsby and D.I.H. Simpson), Oxford Medical Publications, Oxford University Press, 579.
- Dunn D., Wallon M., Peyron F. 1999. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 353: 1829.
- Dzbeński T. 1999. Zasady diagnostyki histopatologicznej w toksoplazmozie. W: *Toksoplazmoza* (Red. B. Milewska-Bobula), Warszawa, 31–39.
- Dzbeński T.H., Kopaczowa G. 1984. Uwagi na temat epidemiologii i profilaktyki toksoplazmozy. *Przegląd Epidemiologiczny* 38: 235.
- Foulon W., Villena I., Stray-Pedersen B., Decoster A., Lappalainen M., Pinon J.M., Jenum P.A., Hedman K., Naessens A. 1999. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: A multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 years. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 180: 410–415.
- Jones J.L., Lopez A., Wilson M., Schulkin J., Gibbs R. 2001. Congenital toxoplasmosis: a review. *Obstetrical and Gynecological Survey* 56: 296–305.
- Joynson D.H.M. 1994. Classification and case definitions of *Toxoplasma* infections in immunocompetent pregnant woman and congenital infection in their offspring. In: *European Research Network on Congenital Toxoplasmosis*. Newsletter No. 2. Institut of Parasitology, University of Bonn, 7.
- Milewska-Bobula B. 1999. Toksoplazmoza wrodzona. W: *Toksoplazmoza* (Red. B. Milewska-Bobula), Warszawa, 52–59.
- Milewska-Bobula B., Lipka B. 1999. Wskazania do leczenia oraz leki przeciwpierwotniacze. W: *Toksoplazmoza* (Red. B. Milewska-Bobula), Warszawa, 68–71.
- Niemiec T., Chazan B. 1999. Pierwotna toksoplazmoza ciężarnych. W: *Toksoplazmoza* (Red. B. Milewska-Bobula), Warszawa, 47–51.
- Paul M. 1998. Potencjalne źródła zarażenia *Toxoplasma gondii* w przypadkach badanych w krótkim czasie po zarażeniu. *Przegląd Epidemiologiczny* 52: 447.
- Paul M., Petersen E., Szczapa J. 2001. Prevalence of congenital *Toxoplasma gondii* infection among newborns from Poznan region of Poland: validation of a new combined enzyme immunoassay

- for *Toxoplasma gondii* – specific immunoglobulin A and immunoglobulin M antibodies. *Journal of Clinical Microbiology* 39: 1912–1916.
- Pawłowski Z. 1995. Epidemiologia kliniczna toksoplazmozy w województwie poznańskim. *Klinika Perinatalno-Ginekologiczna*. Suppl. 11: 5–11.
- Pawłowski Z., Mroziewicz B., Kacprzak E., Pisarski T., Szczapa J., Rybakowski Ł., Tomaszewski S., Święcicka-Konarska T., Rokossowski H., Moczko J. 1994. Toksooplazmoza wrodzona w województwie poznańskim. *Ginekologia Polska* 65: 409–412.
- Słomko Z., Szczapa J. 1997. Jak zapobiegać chorobom zakaźnym w ciąży? (Red. Z. Pawłowski) Wyd. II. Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna, Poznań, 1–15.
- Szewczyk-Kramska B. 1999. Toksooplazmoza i toksokaroza u dzieci w Wielkopolsce. *Nowiny Lekarskie* 68: 621.