

STRESZCZENIE

Rozprawy doktorskiej
Pani mgr Karoliny Śmietańskiej

Ocena humoralnej odpowiedzi na toksoid tężcowy u dzieci i młodzieży immunizowanych skojarzonymi szczepionkami oraz ochronnego poziomu przeciwciał dla tego antygeny u osób dorosłych w Polsce

Tężec to wysoce niebezpieczna, zakaźna choroba układu nerwowego, wywoływana przez toksyny Gram-dodatnich laseczek *Clostridium tetani*. Najlepszą metodą zapobiegania tężcowi jest zastosowanie immunoprofilaktyki u osób zdrowych poprzez uodpornienie czynne. W Polsce, szczepienia przeciwko tężcowi znajdują się w obowiązkowym kalendarzu szczepień i wykonywane są przy użyciu różnych rodzajów szczepionek zawierających komponent toksoidu tężcowego. Zakończenie cyklu uodparniania kończy się w Polsce w wieku 19 lat. W celu podtrzymania ochronnego poziomu przeciwciał zaleca się podawanie dawek przypominających u osób dorosłych co 10 lat. Niestety, w praktyce, szczepienia przypominające u osób dorosłych wykonywane są bardzo rzadko.

Mając na uwadze powyższe względy, celem prezentowanej rozprawy była:

- ocena humoralnej odpowiedzi na toksoid tężcowy dzieci i młodzieży immunizowanych różnymi skojarzonymi szczepionkami
- ocena ochronnego poziomu przeciwciał dla toksoidu tężcowego u osób należących do różnych grup wiekowych populacji polskiej

Głównym przedmiotem badań były próbki surowicy uzyskane od: 1526 zdrowych dzieci i młodzieży w wieku 5-15 lat z dobrze udokumentowaną historią szczepień w kierunku tężca przy użyciu skojarzonych szczepionek pełnokomórkowych bądź też szczepionek bezkomórkowych, 496 zdrowych osób w wieku 21 - 89 lat, zamieszkałych na terenie 10 województw oraz 820 osób w wieku od 1 miesiąca do 91 lat, rutynowo badanych w kierunku obecności przeciwciał dla wybranych patogenów w NIZP PZH-PIB. Analizie poddano również wyniki badania 869 próbek surowicy, przysłanych do naszego laboratorium w celu przeprowadzenia rutynowych badań diagnostycznych w kierunku obecności poszczepiennych przeciwciał przeciw tężcowych klasy IgG.

W badaniach wykorzystano komercyjny, immunoenzymatyczny test ELISA firmy IBL International (nr. katalogowy RE 56901) w kierunku ilościowego oznaczania poziomu poszczepiennych przeciwciał klasy IgG dla toksoidu tężcowego. Dodatkowo, zastosowano opracowany we własnym zakresie odczyn in-house ELISA do oznaczania poziomu poszczepiennych przeciwciał podklas IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) oraz określenia współczynnika awidności (AI) poszczepiennych przeciwciał klasy IgG w kierunku tężca w wybranych próbkach surowicy. Istotność różnic w częstości wykrywania przeciwciał przeciw tężcowych w poszczególnych grupach osób w zależności od płci, wieku i innych cech oceniano testem niezależności chi-kwadrat z zastosowaniem poprawki Yatesa.

Uzyskane wyniki pokazują, że maksymalny poziom poszczepiennych przeciwciał przeciw tężcowych uzyskuje się u osób w Polsce dopiero po ukończeniu całego cyklu szczepień. Przeciwciała klasy IgG najczęściej wykrywano u osób z grupy wiekowej: 14-20 lat (96,9%; średnia geometryczna 1,13), 21-30 lat (99,5%; GM= 1,16) oraz 31-40 lat (98,6%; GM=1,0). U osób ze starszych grup wieku obserwowano wraz z wiekiem konsekwentny spadek poziomu przeciwciał poszczepiennych. Najniższy poziom występował u osób w wieku 61-70 lat (78,1%; GM= 0,27 IU/ml) oraz powyżej 70 lat (61,3%; GM= 0,19 IU/ml).

Przeprowadzone badania wykazały również wyższe wartości średniej geometrycznej poziomu przeciwciał poszczepiennych u mężczyzn niż u kobiet w prawie wszystkich grupach wieku. Brak ochronnego poziomu przeciwciał klasy IgG dla toksoidu tężcowego (<0,1 IU/ml) stwierdzono ogółem u 6,7% kobiet oraz 3,6% mężczyzn.

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania u dzieci i młodzieży do 15 roku życia ochronnego poziomu przeciwciał ($\geq 0,1$ IU/ml) w zależności od rodzaju użytych szczepionek ($p > 0,05$). Zaobserwowane różnice dotyczyły wyłącznie wartości średniej geometrycznej poziomu przeciwciał dla toksoidu tężcowego. Statystycznie istotnie częściej wykrywano za to wysoki poziom przeciwciał ($\geq 1,0$ IU/ml) dla toksoidu tężcowego u dzieci immunizowanych czterokrotnie taką samą szczepionką DTPw lub DTPa niż u dzieci immunizowanych szczepionkami DTP w różnej kombinacji.

U kobiet w ciąży lub planujących ciążę, wartość średniej geometrycznej poziomu przeciwciał poszczepiennych klasy IgG była istotnie wyższa (GM=1,09 IU/ml) niż u kobiet z grupy kontrolnej (GM=0,67 IU/ml). Takie wyniki świadczą, że kobiety planujące ciążę, zgodnie z zaleceniami lekarskimi, przyjmują przypominające dawki szczepionki przeciw tężcowej. Ma to odbicie w wysokim poziomie przeciwciał przeciw tężcowych u noworodków (u 97,6% noworodków wykazano ochronny poziom matczynej przeciwciał przeciw tężcowych; GM= 0,56 IU/ml).

Brak ochronnego poziomu przeciwciał przeciwężcowych ($< 0,1$ IU/ml) wykazano u 81,5% osób z podejrzeniem niedoborów odporności. Świadczy to, że badanie poziomu poszczepiennych przeciwciał może być przydatną metodą wykrywania niedoborów odporności u osób w różnym wieku.

Najwyższą wartość średniej geometrycznej współczynnika awidności wykryto u osób dorosłych w wieku 21- 30 lat (GM = 0,47 AI) oraz 31-40 lat (GM = 0,44 AI). U osób ze starszych grup wieku, obserwowano wraz z wiekiem konsekwentny spadek awidności przeciwciał klasy IgG. Najniższe wartości awidności przeciwciał występowały w przypadku badania próbek surowicy uzyskanych od osób powyżej 70 roku życia (GM = 0,14 AI).

W badanych próbkach surowicy dzieci młodzieży do 15 roku życia, najczęściej na wysokim poziomie (1,0 – 5,0 AU/ml) wykrywano przeciwciała podklasy IgG4 (19,3%) oraz przeciwciała podklasy IgG1 (15,4%). Przeciwciała podklasy IgG2 na tak wysokim poziomie wykryto w 4,6% próbek, a przeciwciała podklasy IgG3 tylko w 0,6% próbek surowicy.

Przeprowadzone badania pozwoliły na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Maksymalny poziom poszczepiennych przeciwciał przeciwężcowych uzyskuje się u osób w Polsce dopiero po ukończeniu całego cyklu szczepień, w wieku 21-30 lat.
2. U osób dorosłych, ze starszych grup wieku, konsekwentnie maleje zarówno poziom jak i awidność poszczepiennych przeciwciał klasy IgG dla toksoidu tężcowego. Świadczy to o celowości podawania przypominających dawek szczepionki przeciwężcowej u osób dorosłych.
3. Istnieje wyraźna zależność poziomu przeciwciał poszczepiennych dla toksoidu tężcowego od płci badanych osób. Wyższe poziomy, w prawie wszystkich grupach wiekowych, występują u mężczyzn niż u kobiet.
4. Rodzaj użytych szczepionek DTP nie ma istotnego wpływu na częstość wykrywania u dzieci i młodzieży ochronnego poziomu przeciwciał dla toksoidu tężcowego ($\geq 0,1$ IU/ml). Zaobserwowane różnice dotyczą wyłącznie wartości średniej geometrycznej poziomu przeciwciał.
5. Czterokrotna immunizacja dzieci taką samą szczepionką DTPw lub DTPa indukuje silniejszą odpowiedź poszczepienną (poziom przeciwciał $\geq 1,0$ IU/ml) niż immunizacja szczepionkami DTP w różnej kombinacji.
6. Noworodki w Polsce są w wystarczającym stopniu chronione przed zachorowaniem na tężec przeciwciałami przekazanymi przez łożysko. Wynika to z wysokiego

poziomu przeciwciał dla toksoidu tężcowego u kobiet w ciąży bądź planujących ciążę, nabytego w wyniku przyjęcia szczepień przypominających.

7. U dzieci i młodzieży immunizowanych w kierunku tężca dominują swoiste przeciwciała podklasy IgG4 oraz IgG1.
8. Badanie poziomu poszczepiennych przeciwciał przeciwężcowych jest przydatną metodą wykrywania niedoborów odporności u osób w różnym wieku.