
lek. Michał Rząd

**Wykorzystanie krajowego rejestru chorobowości szpitalnej
do analizy trendów epidemiologicznych
wybranych chorób okresu niemowlęcego**

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

Promotor: dr hab. n. med. Krzysztof Kanecki

Promotor pomocniczy: dr n. ekon. Magdalena Bogdan

Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego,
Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024 r.

Słowa kluczowe:

epidemiologia, rejestr narodowy, hospitalizacje, zdrowie publiczne, niemowlęta, zakażenia wrodzone, HSV, RSV, *Toxoplasma gondii*, chorobowość szpitalna

Keywords:

epidemiology, national registry, hospitalizations, public health, infants, congenital infections, HSV, RSV, *Toxoplasma gondii*, hospital morbidity

Dziękuję mojemu Promotorowi dr hab. n. med. Krzysztofowi Kaneckiemu
za poświęcony czas, naukę, wyrozumiałość oraz okazane wsparcie.
Bez tego praca ta nie mogłaby powstać.

**Pracę tę dedykuję mojej kochanej żonie Agacie i synowi Aleksandrowi,
dziękując za ich nieustające wsparcie i wyrozumiałość.
Pragnę z całego serca podziękować moim Rodzicom – Władysławie i Janowi
oraz moim Siostram – Justynie, Monice i Ewie.**

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską:

1. **Rząd M**, Nitsch-Osuch A, Tyszko PZ, Goryński P, Bogdan M, Lewtak K, Kanecki K. Congenital herpes simplex virus infection among hospitalized infants in Poland. *Ann Agric Environ Med*. 2021 Dec 29;28(4):612-616. [IF 1,603, MEiN 100, Q4]
2. **Rząd M**, Kanecki K, Lewtak K, Tyszko P, Szwejkowska M, Goryński P, Nitsch-Osuch A. Human Respiratory Syncytial Virus Infections among Hospitalized Children in Poland during 2010-2020: Study Based on the National Hospital Registry. *J Clin Med*. 2022 Oct 31;11(21):6451 [IF 3,9, MEiN 140, Q2]
3. **Rząd M**, Kanecki K, Lewtak K, Goryński P, Tyszko P, Lewandowska-Andruszuk I, Nitsch-Osuch A. Congenital toxoplasmosis among hospitalized infants in Poland in the years 2007-2021: study based on the national hospital registry. *Sci Rep*. 2023 Jul 8;13(1):11060. [IF 3,8, MEiN 140, Q1]

Łączny Impact Factor cyklu publikacji: 9,303

Łączna punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki cyklu publikacji: 380

Spis treści:

Słowa kluczowe.....	2
Keywords	2
Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską	4
Spis treści	5
Wykaz stosowanych skrótów	6
Streszczenie w języku polskim	8
Streszczenie w języku angielskim.....	14
Wstęp.....	19
Założenia i cel pracy	26
Kopie opublikowanych prac.....	27
a) Rząd M , Nitsch-Osuch A, Tyszko PZ, Goryński P, Bogdan M, Lewtak K, Kanecki K. Congenital herpes simplex virus infection among hospitalized infants in Poland. Ann Agric Environ Med. 2021 Dec 29;28(4):612-616.	28
b) Rząd M , Kanecki K, Lewtak K, Tyszko P, Szwejkowska M, Goryński P, Nitsch-Osuch A. Human Respiratory Syncytial Virus Infections among Hospitalized Children in Poland during 2010-2020: Study Based on the National Hospital Registry. J Clin Med. 2022 Oct 31;11(21):6451	33
c) Rząd M , Kanecki K, Lewtak K, Goryński P, Tyszko P, Lewandowska-Andruszuk I, Nitsch-Osuch A. Congenital toxoplasmosis among hospitalized infants in Poland in the years 2007-2021: study based on the national hospital registry. Sci Rep. 2023 Jul 8;13(1):11060.	43
Podsumowanie wyników.....	50
Wnioski	55
Piśmiennictwo	57
Opinia Komisji Bioetycznej	60
Oświadczenia współautorów publikacji.....	64

Wykaz stosowanych skrótów

- 95% CI – (ang. *95% confidence interval*) – 95% przedział ufności
- cHSV – (ang. *congenital HSV infection*) – wrodzone zakażenie wirusem opryszczki zwykłej
- CMV – (ang. *cytomegalovirus*) – cytomegalowirus
- CT – (ang. *congenital toxoplasmosis*) – wrodzona toksoplazmoza
- DNA – (ang. *deoxyribonucleic acid*) – kwas deoksyrybonukleinowy
- EBM – (ang. *Evidence Based Medicine*) – medycyna oparta na faktach
- ECDC – (ang. *European Centre for Disease Prevention and Control*) – Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób
- EFSA – (ang. *European Food Safety Authority*) – Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności
- GUS – Główny Urząd Statystyczny
- HBV – (ang. *hepatitis B virus*) – wirus zapalenia wątroby typu B
- HCV – (ang. *hepatitis C virus*) – wirus zapalenia wątroby typu C
- HIV – (ang. *human immunodeficiency virus*) – ludzki wirus niedoboru odporności
- HSV – (ang. *herpes simplex virus*) – wirus opryszczki zwykłej
- ICD–10 – (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision*) – dziesiąta wersja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych
- ICER – (ang. *incremental cost–effectiveness ratio*) – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
- ICU – (ang. *Intensive Care Unit*) – Oddział Intensywnej Terapii

IgG – immunoglobulina G

IgM – immunoglobulina M

IQR – (ang. *interquartile range*) – rozstęp międzykwartyłowy

LRTI – (ang. *lower respiratory tract infections*) – zakażenia dolnych dróg oddechowych

NIZP PZH-PIB – Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny – Państwowy Instytut Badawczy

OR – (ang. *odds ratio*) – iloraz szans

PCR – (ang. *polymerase chain reaction*) – reakcja łańcuchowa polimerazy

QUALY – (ang. *quality-adjusted life year*) – wskaźnik długości życia skorygowanego o jego jakość

RNA – (ang. *ribonucleic acid*) – kwas rybonukleinowy

RSV – (ang. *respiratory syncytial virus*) – syncytialny wirus oddechowy

SARS-CoV-2 – (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego

TERYT – Krajowy Rejestr Urzędowy Podziału Terytorialnego Kraju

TORCH – (ang. *Toxoplasma gondii, others, rubella, cytomegalovirus, herpes*) – *Toxoplasma gondii*, inne, wirus różyczki, cytomegalowirus, wirus opryszczki

WHO – (ang. *World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie w języku polskim:

Tytuł: Wykorzystanie krajowego rejestru chorobowości szpitalnej do analizy trendów epidemiologicznych wybranych chorób okresu niemowlęcego

Wstęp

Opieka nad dzieckiem w tak newralicznym momencie jakim jest okres noworodkowy i niemowlęcy stanowi jedno z głównych wyzwań zdrowia publicznego na świecie. Celem efektywnego przeciwdziałania chorobom, zarówno zakaźnym jak i niezakaźnym, jest poznanie ich natury, w tym epidemiologii. Identyfikacja czynników ryzyka oraz czynników ochronnych, a także określenie długofalowych trendów epidemiologicznych dotyczących wybranych jednostek chorobowych, umożliwia opracowanie skutecznych strategii zdrowotnych, zarówno na poziomie krajowym, jak i globalnym, a także przekłada się na codzienną praktykę kliniczną. Choroby okresu niemowlęcego to schorzenia występujące do ukończenia pierwszego roku życia dziecka. Na szczególną uwagę zasługują zakażenia wrodzone oraz zakażenia oddechowe, szerzące się drogą kropelkową, ze względu na ich istotny wpływ na stan zdrowia, rozwój oraz jakość życia populacji dziecięcej. Wykorzystanie rejestrów chorobowości szpitalnej o zasięgu ogólnokrajowym pozwala na ocenę epidemiologiczną wybranych jednostek chorobowych. Dane zbierane w rejestrze dostarczają informacji o potrzebach zdrowotnych populacji (częstość hospitalizacji z powodu określonych chorób czy problemów zdrowotnych) oraz o procesie leczenia (m.in. długość pobytu w szpitalu, śmiertelność szpitalna, kolejne hospitalizacje z tej samej przyczyny). Stanowią one, obok danych zbieranych rutynowo w ambulatoryjnej opiece zdrowotnej, ważny element w planowaniu działań w obszarze polityki zdrowotnej państwa.

Cele pracy

1. Określenie miar epidemiologicznych dotyczących wrodzonych zakażeń HSV (**Publikacja nr 1**), infekcji wirusem RSV (**Publikacja nr 2**) oraz wrodzonych zakażeń *Toxoplasma gondii* (**Publikacja nr 3**) w populacji niemowlęcej w Polsce oraz ocena przydatności wykorzystania rejestru chorobowości szpitalnej w tym celu.
2. Ocena zapadalności szpitalnej oraz jej trendu na przestrzeni wielu lat (**Publikacja nr 1, 2 i 3**).

-
3. Ocena struktury oraz związku płci, miejsca zamieszkania (wieś/miasto) oraz wieku hospitalizowanych pacjentów na występowanie wybranych zakażeń (**Publikacja nr 1, 2 i 3**).
 4. Identyfikacja zgonów szpitalnych powiązanych z wybranymi jednostkami chorobowymi oraz powiązanych z nimi miar epidemiologicznych (**Publikacja nr 1, 2 i 3**).
 5. Ocena sezonowości występowania zakażenia (**Publikacja nr 2**).
 6. Ocena współchorobowości (**Publikacja nr 3**).

Metody

W Polsce instytucją zobligowaną statutowo do gromadzenia informacji dotyczących hospitalizacji jest Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny – Państwowy Instytut Badawczy (NIZP PZH-PIB). Każdy szpital w Polsce, z wyjątkiem jednostek prowadzących opiekę psychiatryczną, jest zobowiązany do przesyłania do NIZP PZH-PIB danych dotyczących hospitalizacji. Ogólnopolskie Badanie Chorobowości Szpitalnej Ogólnej jest realizowane przez NIZP PZH-PIB w ramach Programu Badań Statystycznych Statystyki Publicznej. Po pozyskaniu danych z Instytutu oraz zestawieniu ich z danymi z Głównego Urzędu Statystycznego, przeprowadzano analizę spójności surowych baz danych, a następnie wykonywano analizę statystyczną, osadzając ją w kontekście klinicznym oraz dotychczasowego stanu wiedzy pochodzącego z dostępnej literatury. Wyniki publikowano cyklicznie w postaci kolejnych artykułów oryginalnych.

Wyniki

W **Publikacji nr 1** przeanalizowano 2391 hospitalizacji niemowląt z powodu wrodzonego zakażenia wirusem opryszczki zwykłej (cHSV) w Polsce w latach 2014-2019. Po wykluczeniu powtarzanych (kolejnych) pobytów szpitalnych, wyodrębniono grupę 1573 unikalnych pacjentów, których pierwszorazowe hospitalizacje zostały poddane dalszej eksploracji. W tej grupie, 70,1% stanowiły niemowlęta do 90 dnia życia. Średnia i mediana wieku badanej grupy wynosiły odpowiednio 98 dni (95% CI: 94,5-101,8 dni) oraz 70 dni (IQR: 53-104 dni). W oparciu o dane demograficzne GUS wyliczono średnią zapadalność na

cHSV na poziomie 69 na 100.000 żywych urodzeń. Liczba zachorowań wahała się na przestrzeni badanego okresu, z istotnym trendem spadkowym w latach 2015-2019 ($p < 0,01$). Wykazano, że wśród pacjentów mieszkających na terenach miejskich, zapadalność była wyższa, względem tych z wiejskich regionów Polski (88 versus 40 na 100.000 żywych urodzeń, $p < 0,001$). W analizowanym okresie, nie zareportowano zgonów szpitalnych z powodu cHSV w Polsce.

W **Publikacji nr 2** do badania włączono 57.552 hospitalizacje dzieci poniżej 5 roku życia z powodu zakażenia wirusem RSV w Polsce, w latach 2010-2020. Wśród dzieci dominowali chłopcy (57,2%, $p < 0,0001$). W całej analizowanej grupie średnia i mediana wieku wynosiły odpowiednio 232 dni (95% CI: 230-234 dni) oraz 132 dni (IQR: 63-271 dni). Na przestrzeni analizowanego okresu, zaobserwowano istotny wzrost liczby hospitalizacji z powodu RSV w Polsce ($R^2 = 0,93$, $p < 0,0001$). Największą liczbę pobytów w szpitalu z powodu tej infekcji wirusowej obserwowano w okresie od stycznia do marca. Średni wskaźnik hospitalizacji z powodu zakażenia RSV dla dzieci poniżej 5 roku życia w Polsce, w latach 2010-2020 wyniósł 267,5 na 100.000 osobo-lat. Dodatkowo dzieci z rejonów miejskich charakteryzowały się istotnie wyższym wskaźnikiem hospitalizacji względem tych z obszarów wiejskich (267 versus 256 na 100.000, $p < 0,001$). Osobną analizą objęto podgrupę niemowląt do ukończenia 1 roku życia, tj. 47.041 hospitalizacji (81,7% wszystkich przypadków). Dzieci do ukończenia 90 dnia życia stanowiły w tej podgrupie 36,8%, natomiast te do ukończenia 180 dnia życia - 61,7%. Hospitalizowane z powodu zakażenia RSV dzieci płci męskiej były istotnie starsze niż te płci żeńskiej (128,5 versus 119,5 dni, $p < 0,0001$). Średni wskaźnik hospitalizacji z powodu infekcji RSV wśród niemowląt w Polsce w latach 2010-2020 wyniósł 1132 na 100.000 osobo-lat. W tej podgrupie nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości hospitalizacji w zależności od miejsca zamieszkania. Zidentyfikowano natomiast istotny wzrost ilości hospitalizacji na przestrzeni eksplorowanego okresu ($R^2 = 0,90$, $p < 0,0001$). W analizowanym okresie odnotowano 45 zgonów z powodu zakażeń RSV.

Publikacja nr 3 skupiała się na identyfikacji i opisanie trendów epidemiologicznych dotyczących wrodzonej toksoplazmozy w Polsce w latach 2007-2021. W analizowanym okresie zidentyfikowano 2131 hospitalizacji z powodu wrodzonej toksoplazmozy, w tym 1504 pierwszorazowych hospitalizacji, które poddano szczegółowej analizie. Grupę badaną

stanowiło 763 dzieci płci męskiej (50,7%) oraz 741 dzieci płci żeńskiej (49,3%). Średnia i mediana wieku w trakcie diagnozy wynosiły odpowiednio 31 dni (95% CI: 29-34 dni) oraz 10 dni (IQR 0-36 dni). W badanej grupie dzieci do 90 dnia życia stanowiły 89,7% wszystkich hospitalizowanych niemowląt, a noworodki do 28 dnia życia 69,8% całej grupy. W oparciu o dane z krajowego rejestru chorobowości szpitalnej oraz dane demograficzne pochodzące z GUS, obliczono średnią roczną zapadalność na toksoplazmozę wrodzoną w Polsce. Wynosiła ona w analizowanym okresie 2,6 (95% CI: 2-3,2) na 10.000 żywych urodzeń. Wartość tego wskaźnika wahała się w poszczególnych latach, ze szczytem w 2010 roku i najniższą wartością w 2014 roku. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy płciami oraz względem miejsca zamieszkania (wieś/miasto). W trakcie analizowanego okresu zarejestrowano 8 zgonów (0,5%). Przeprowadzono także ocenę współchorobowości, która wykazała, że wśród chorób współistniejących, ważnych ze względu na przebieg hospitalizacji, dominowały: wady rozwojowe wrodzone, zniekształcenia i aberracje chromosomowe (13,4% wszystkich hospitalizowanych niemowląt), żółtaczką noworodków spowodowaną innymi i nieokreślonymi przyczynami (11,8%), wrodzone zakażenie wywołane przez wirus cytomegalii (11,2%), zaburzenia związane z krótkim czasem trwania ciąży i niską masą urodzeniową (5,9%).

Wnioski

Wnioski z obszaru epidemiologii analizowanych chorób:

1. Zapadalność na cHSV w Polsce w latach 2014-2019 wahała się i była relatywnie wysoka na tle innych krajów, z wyraźnym trendem spadkowym w latach 2015-2019. Obserwowano większą zapadalność na terenach miejskich w porównaniu do terenów wiejskich, co sugeruje wieloczynnikowy wpływ na występowanie tej choroby (**Publikacja nr 1**).
2. Zakażenia wirusem RSV wśród niemowląt w Polsce są narastającym problemem, a szczyt zachorowań występuje w okresie styczeń-marzec. Należy wdrożyć odpowiednie kampanie informacyjne oraz działania profilaktyczne, celem redukcji tego zagrożenia w polskiej populacji pediatrycznej (**Publikacja nr 2**).

-
3. Zapadalność na wrodzoną toksoplazmozę w Polsce utrzymuje się na podobnym poziomie względem tej odnotowywanej w innych krajach europejskich. Śmiertelność szpitalna z powodu tej choroby wśród niemowląt jest relatywnie niska. Pomimo potencjalnie większego narażenia środowiskowego, nie obserwowano większej zapadalności wśród populacji pochodzącej z terenów wiejskich. Okresowe wzrosty zachorowalności wskazują na konieczność edukacji zdrowotnej społeczeństwa oraz wypracowania skutecznych metod diagnostyki i leczenia prenatalnego (**Publikacja nr 3**).

Wnioski dotyczące przydatności rejestru chorobowości szpitalnej w celu analizy miar epidemiologicznych wybranych jednostek chorobowych wieku niemowlęcego:

1. Krajowy rejestr chorobowości szpitalnej jest użytecznym źródłem danych, wykorzystywanym w analizie wybranych jednostek chorobowych wieku niemowlęcego w Polsce. Zbierane w rejestrze dane umożliwiają m.in. wyznaczenie częstości hospitalizacji z poszczególnych przyczyn z uwzględnieniem płci, wieku i miejsca zamieszkania pacjentów, a także na analizę długości hospitalizacji czy śmiertelności szpitalnej.
2. Wykorzystanie rejestru ma swoje ograniczenia. Dane nt. chorobowości szpitalnej nie dają pełnego obrazu sytuacji zdrowotnej populacji - hospitalizacje są wypadkową ciężkości przebiegu choroby, możliwości ustalenia rozpoznania i zapewnienia właściwego leczenia w opiece ambulatoryjnej, selekcji przyjęć związanej z dostępnością łóżek szpitalnych a także oddziaływania czynników społeczno-ekonomicznych. Zaletą wykorzystania rejestru jest pozyskiwanie danych z terenu całego kraju oraz wieloletni okres obserwacji.
3. Przy wyselekcjonowaniu odpowiednich jednostek chorobowych, możliwe jest określenie z relatywnie dużą precyzją takich miar epidemiologicznych jak zapadalność, śmiertelność szpitalna, współchorobowość, a także innych czynników ryzyka, takich jak m.in. wiek pacjenta w czasie postawienia diagnozy, struktura płci i występowanie choroby na terenie kraju, przyczyna zgonu oraz inne parametry związane z hospitalizacją.
4. Wykorzystanie rejestru pozwala na monitorowanie sytuacji epidemiologicznej i wykorzystania zasobów szpitalnych w leczeniu wybranych chorób zakaźnych na

szczeblu krajowym, a także pozwala na dokonywanie porównań z innymi krajami, co może zostać wykorzystane w tworzeniu i modyfikowaniu polityki zdrowotnej w Polsce.

Streszczenie w języku angielskim:

Title: Use of a national hospital morbidity registry to analyze epidemiological trends of selected diseases of infancy

Introduction

Care of the child at such a crucial time as the newborn and infant period is one of the major public health challenges worldwide. The goal of effective prevention of both infectious and non-infectious diseases is to know their nature, including their epidemiology. Identifying both risk and protective factors, as well as determining long-term epidemiological trends for selected disease entities, enables the development of an effective health strategy, both at the national and global levels, and translates into everyday clinical practice. Diseases of the infancy are conditions occurring up to the child's first year of life. Congenital infections and respiratory infections, spread by the droplet route, deserve special attention due to their significant impact on the health, development and quality of life of the pediatric population. The use of nationwide hospital morbidity registries allows for epidemiological assessment of selected disease entities. The data collected in the registry provide information on the health needs of the population (frequency of hospitalizations for specific diseases or health problems) and on the process of treatment (including length of hospital stay, hospital mortality, subsequent hospitalizations for the same cause). Along with data routinely collected in ambulatory health care, it is an important element in the planning of national health policy.

Objectives of the study

1. To determine epidemiological measures of congenital HSV infections (**Publication 1**), RSV infections (**Publication 2**) and congenital *Toxoplasma gondii* infections (**Publication 3**) in the infant population in Poland, and to assess the utility of using a hospital morbidity registry for this purpose.
2. Evaluation of hospital incidence and its trend over many years (**Publication 1, 2 and 3**).
3. Evaluation of the impact and structure of gender, place of residence (rural/urban) and age of hospitalized patients on the incidence of selected infections (**Publication 1, 2 and 3**).

-
4. Identification of hospital deaths associated with selected disease entities and related epidemiological measures (**Publication 1, 2 and 3**).
 5. Assessment of seasonality of infection (**Publication 2**).
 6. Assessment of comorbidity (**Publication 3**).

Methods

In Poland, the institution statutorily obliged to collect information on hospitalization is the National Institute of Public Health National Institute of Hygiene - National Research Institute (NIZP PZH-PIB). Every hospital in Poland, with the exception of units providing psychiatric care, is obliged to send data on hospitalization to NIZP PZH-PIB. The hospital morbidity survey is carried out by NIZP PZH-PIB within the Public Statistics Statistical Research Program. After obtaining the data from the Institute and comparing it with the data from the Central Statistical Office, a consistency analysis of the raw databases was carried out, followed by statistical analysis, set in the clinical context and the existing state of knowledge derived from the available literature. The results were published periodically in the form of subsequent original articles.

Results

In **Publication 1**, 2,391 hospitalizations of infants due to congenital herpes simplex virus (cHSV) infection in Poland in 2014-2019 were analyzed. After excluding repeated (subsequent) hospital admissions, a group of 1,573 first-time hospitalizations of unique patients were further explored. In this group, 70.1% were infants up to 90 days of age. The mean and median age of the study group were 98 days (95% CI: 94.5-101.8 days) and 70 days (IQR: 53-104 days), respectively. Based on demographic data, the average incidence of cHSV was calculated at 69 per 100,000 live births. The number of cases fluctuated over the study period, with a significant downward trend in 2015-2019 ($p < 0.01$). It was shown that among patients living in urban areas, the incidence was higher, relative to those from rural regions of Poland (88 versus 40 per 100,000 live births, $p < 0.001$). During the period analyzed, no hospital deaths due to cHSV were reported in Poland.

In **Publication 2**, the study included 57,552 hospitalizations of children under the age of 5 due to RSV infection in Poland, between 2010 and 2020. Boys predominated among the children (57.2%, $p < 0.0001$). In the entire analyzed group, the mean and median age were 232 days (95% CI: 230-234 days) and 132 days (IQR: 63-271 days), respectively. Over the analyzed period, there was a significant increase in the number of hospitalizations due to RSV in Poland ($R^2 = 0.93$, $p < 0.0001$). The highest number of hospitalizations due to this viral infection was observed between January and March. The average hospitalization rate due to RSV infection for children under the age of 5 in Poland, from 2010 to 2020, was 267.5 per 100,000. Additionally, children from urban areas had a significantly higher hospitalization rate relative to those from rural areas (267 versus 256 per 100,000, $p < 0.001$). A separate analysis included a subgroup of infants up to the age of 1 year, i.e. 47,041 hospitalizations (81.7% of all cases). A separate analysis covered the subgroup of infants under the age of 1 year, i.e. 47,041 hospitalizations (81.7% of all cases). Children up to the age of 90 days accounted for 36.8% in this subgroup, while those up to the age of 180 days accounted for 61.7%. Male children hospitalized for RSV infection were significantly older than those of the female sex (128.5 versus 119.5 days, $p < 0.0001$). The average rate of hospitalization for RSV infection among infants in Poland between 2010 and 2020 was 1132 per 100,000 person-years. In this subgroup, there were no significant differences in hospitalization rates depending on place of residence. However, a significant increase in the number of hospitalizations over the explored period was identified ($R^2 = 0.90$, $p < 0.0001$). There were 45 deaths due to RSV infections during the explored period.

Publication 3 focused on identifying and describing epidemiological trends of congenital toxoplasmosis in Poland during 2007-2021. In the analyzed period, 2131 hospitalizations due to congenital toxoplasmosis were identified, including 1504 first-time hospitalizations, which were analyzed in detail. The study group consisted of 763 male children (50.7%) and 741 female children (49.3%). The mean and median age at diagnosis were 31 days (95% CI: 29-34 days) and 10 days (IQR 0-36 days), respectively. In the study group, children up to 90 days of age accounted for 89.7% of all hospitalized infants, and newborns up to 28 days of age accounted for 69.8% of the total group. Based on data from the national hospital morbidity register and demographic data from the Central Statistical Office, the average annual incidence of congenital toxoplasmosis in Poland was calculated. It amounted to 2.6 (95% CI: 2-3.2) per 10,000 live births during the analyzed period. The value

of this rate fluctuated from year to year, with a peak in 2010 and the lowest value in 2014. There were no significant differences between genders and in relation to place of residence (rural/urban). During the analyzed period, 8 deaths (0.5%) were registered. An analysis of comorbidity was also carried out, which showed that among comorbidities important for the course of hospitalization, the following predominated: congenital malformations, deformities and chromosomal aberrations (13.4% of all hospitalized infants), neonatal jaundice due to other and unspecified causes (11.8%), congenital infection caused by cytomegalovirus (11.2%), disorders associated with short gestation and low birth weight (5.9%).

Conclusions

Conclusions on the epidemiology of the diseases analyzed:

1. The incidence of cHSV in Poland in 2014-2019 fluctuated and was relatively high compared to other countries, with a clear downward trend in 2015-2019. A higher incidence was observed in urban areas compared to rural areas suggesting a multifactorial influence on the incidence of the disease (**Publication 1**).
2. RSV infections among infants in Poland are a growing problem, with the peak incidence occurring in January-March. Appropriate information campaigns and preventive measures should be implemented to reduce this risk in the Polish pediatric population (**Publication 2**).
3. The incidence of congenital toxoplasmosis in Poland is similar to that reported in other European countries. Hospital mortality from the disease among infants is relatively low. Despite potentially higher environmental exposure, no higher incidence has been observed among populations from rural areas. Periodic increases in incidence, indicate the need for health education of the population and the development of effective methods of prenatal diagnosis and treatment (**Publication 3**).

Conclusions on the utility of the hospital morbidity registry to analyze epidemiological measures of selected diseases of infancy:

1. The national hospital morbidity registry is a useful source of data used in the analysis of selected infantile diseases in Poland. The data collected in the registry makes it possible,

among other things, to determine the rate of hospitalization for specific causes, taking into account gender, age and place of residence of patients, as well as to analyze the length of hospitalization or hospital mortality.

2. The use of the registry has its limitations. Data on hospital morbidity do not give a complete understanding of the health situation of the population - hospitalizations are a consequence of the severity of the course of the disease, the ability to establish a diagnosis and provide appropriate treatment in outpatient care, the admission selection associated with the availability of hospital beds, and the impact of socioeconomic factors. The advantage of using a registry is the acquisition of data from across the country and the long-term observation period.
3. With the selection of suitable disease entities, it is possible to determine with a relatively high precision such epidemiological measures as incidence, in-hospital mortality, comorbidity, as well as other risk factors such as, among others, the age of the patient at the time of diagnosis, gender structure and prevalence of the disease in the country, cause of death and other parameters related to hospitalization.
4. The use of the registry allows monitoring the epidemiological situation and the use of hospital resources in the treatment of selected infectious diseases at the national level, and also allows comparisons with other countries, which can be used to create and modify health policy in Poland.

Wstęp

Artykuł 68 Konstytucji Rzeczypospolitej Polskiej obliguje władze publiczne do zwalczania chorób epidemicznych oraz do zapewnienia szczególnej opieki zdrowotnej między innymi dzieciom oraz kobietom ciężarnym [1]. Opieka nad dzieckiem w tak newralgicznym momencie jakim jest okres noworodkowy i niemowlęcy stanowi jedno z głównych wyzwań zdrowia publicznego na świecie. Wskaźniki opieki okołoporodowej i neonatologicznej są wykorzystywane do określania poziomu usług medycznych w danym państwie. Rejestry, oceniające perinatalny stan zdrowia matki oraz dziecka prowadzą Biuro Regionalne WHO dla Europy oraz agencja Euro-Peristat [2,3]. Opieka okołoporodowa rzutuje na dalszy stan zdrowia kolejnych pokoleń, dlatego jednym z celów strategicznych ochrony zdrowia jest zapobieganie, diagnozowanie i leczenie chorób w okresie perinatalnym oraz niemowlęcym. W Polsce proces ten reguluje między innymi rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej. Dokument ten określa zasady postępowania w podmiotach wykonujących działalność leczniczą, udzielających świadczeń zdrowotnych w zakresie opieki okołoporodowej. W aspekcie infekcji odnosi się on bezpośrednio do kiły, toksoplazmozy, różyczki, zakażeń HIV, HCV, HBV oraz zakażeń wywołanych przez paciorkowce z grupy B [4]. Celem efektywnego przeciwdziałania chorobom, zarówno zakaźnym jak i niezakaźnym, jest poznanie ich natury, poprzez analizę ich epidemiologii. Identyfikacja czynników ryzyka i czynników ochronnych, takich jak płeć, miejsce zamieszkania, sezonowość występowania, a także określenie długofalowych trendów epidemiologicznych dotyczących wybranych jednostek chorobowych, umożliwi opracowanie skutecznych strategii zdrowotnych, zarówno na poziomie krajowym, jak i globalnym, a także przekłada się na codzienną praktykę kliniczną.

Choroby okresu niemowlęcego to schorzenia występujące do ukończenia pierwszego roku życia dziecka. Na szczególną uwagę zasługują zakażenia wrodzone, które mogą mieć znaczący wpływ na stan zdrowia społeczeństwa. Zakażenia z tzw. grupy TORCH mogą być przenoszone drogą wertykalną oraz prowadzić do przejściowych lub przewlekłych zaburzeń funkcjonowania płodu, malformacji, a nawet do poronień czy martwych urodzeń, dlatego dokładna znajomość ich rozpowszechnienia w danym kraju powinna przekładać się na stosowanie procedur bezpieczeństwa oraz efektywnych metod prewencji, z uwzględnieniem

zróznicowanego ich występowania w poszczególnych regionach świata [5,6]. Wobec wielu z tych patogenów znajdują zastosowanie skuteczne metody profilaktyki zakażeń.

Kolejną grupą chorób, na które w kontekście szczytu pandemii zakażeń wirusem SARS-CoV-2, zwrócono szczególną uwagę, są zakażenia oddechowe szerzące się drogą kropelkową. Infekcje wirusowe, w tym zakażenia syncytialnym wirusem oddechowym (RSV – ang. *respiratory syncytial virus*) są istotnym zagrożeniem epidemicznym w pierwszych latach życia, w szczególności w okresie niemowlęcym, gdy mogą prowadzić do masywnego zapalenia oskrzelików, ciężkiej postaci infekcji przebiegającej z niewydolnością oddechową, a nawet zgonu dziecka [7].

Wobec powyższego zdecydowano o przeprowadzeniu eksploracji danych w zakresie epidemiologii wybranych jednostek chorobowych w odniesieniu do dwóch zakażeń wrodzonych: wirusem opryszczki zwykłej (Publikacja 1) oraz pierwotniakiem *Toxoplasma gondii* (Publikacja 3), a także zakażeń RSV wśród dzieci do piątego roku życia (co było uzasadnione dostępnością danych i narażeniem na ciężki przebieg kliniczny w tej grupie wiekowej) ze szczególnym uwzględnieniem dzieci do ukończenia pierwszego roku życia (Publikacja 2). Według najlepszej wiedzy autorów, nie powstały dotąd w Polsce wiarygodne opracowania oceniające kompleksowo zachorowalność na wspomniane infekcje w ujęciu ogólnokrajowym.

Wykorzystanie rejestrów chorobowości szpitalnej o zasięgu ogólnokrajowym pozwala na ocenę epidemiologiczną wybranych jednostek chorobowych. Szczególnie użytecznym wykorzystaniem tego źródła danych może być analiza zapadalności na choroby relatywnie rzadko występujące, które na pewnym etapie rozpoznania powiązane są z hospitalizacją, takie jak chociażby zakażenia wrodzone [8]. W Polsce instytucją zobligowaną statutowo do gromadzenia informacji dotyczących hospitalizacji jest Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny – Państwowy Instytut Badawczy (NIZP PZH-PIB), który od lat sześćdziesiątych ubiegłego wieku, z okresowymi przerwami, prowadzi Ogólnopolskie Badanie Chorobowości Szpitalnej Ogólnej, na podstawie którego przygotowuje coroczne raporty zbiorcze agregujące informacje dotyczące hospitalizacji na terenie całego kraju. Badanie jest realizowane w ramach Programu Badań Statystycznych Statystyki Publicznej. Wspomniany zbiór danych wykazuje cechy rejestru ogólnokrajowego. Początkowo dane o hospitalizacjach były zbierane z losowo wybranych jednostek, lecz od 2000 roku NIZP PZH-PIB gromadzi dane ze wszystkich szpitali z całego kraju. Każdy szpital

w Polsce, z wyjątkiem jednostek prowadzących opiekę psychiatryczną, jest zobowiązany po każdej hospitalizacji do przesyłania do NIZP PZH-PIB wypełnionej karty Mz/Szp-11 (karta statystyczna szpitalna ogólna), która zawiera m.in. następujące informacje:

- płeć pacjenta,
- datę urodzenia pacjenta,
- miejsce zamieszkania pacjenta (zakodowane za pomocą kodu TERYT),
- lokalizację szpitala (zakodowaną za pomocą kodu TERYT),
- daty przyjęcia oraz wypisu ze szpitala,
- długość pobytu w dniach,
- tryb przyjęcia oraz wypisu,
- rozpoznania zasadnicze oraz współistniejące (zakodowane za pomocą kodów ICD-10),
- informacje dotyczące ewentualnej bezpośredniej, wtórnej oraz wyjściowej przyczyny zgonu (zakodowane za pomocą kodów ICD-10) [9].

Warto zwrócić uwagę, że dane zgromadzone w rejestrze chorobowości szpitalnej są anonimowe, nie zawierają żadnych identyfikatorów pacjenta (np. PESEL czy numer ubezpieczenia) [9].

Dzięki współpracy naukowej NIZP PZH-PIB z zespołem badawczym z Zakładu Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, możliwa była szczegółowa analiza danych, pochodzących z kart Mz/Szp-11, których wyniki opublikowano w cyklu prac nt. trendów epidemiologicznych na poziomie ogólnokrajowym w zakresie wybranych jednostek chorobowych, w tym dotyczących wieku niemowlęcego.

Wykorzystanie krajowego rejestru chorobowości szpitalnej ma swoje ograniczenia, wynikające głównie z retrospektywnego charakteru badań. Na podstawie zgromadzonych w nim danych, nie była możliwa analiza poprawności rozpoznania czy raportowania, jednak założono, że zastosowanie miały najbardziej aktualne, szeroko wykorzystywane kryteria diagnostyczne. Brak było również informacji dotyczących potwierdzenia mikrobiologicznego w zakresie analizowanych chorób zakaźnych, jednak aktualne kryteria rozpoznania przez lekarzy prowadzących uwzględniają wykonywanie badań mikrobiologicznych czy serologicznych, co po zestawieniu z obrazem klinicznym pozwala na postawienie właściwej diagnozy. Wspomniane wyżej ograniczenia są w istotny sposób zredukowane przez ogólnokrajowy charakter danych, agregujących informacje ze wszystkich szpitali w Polsce

(oprócz jednostek opieki psychiatrycznej) – w tym oddziałów położniczych czy neonatologicznych/pediatrycznych. Dodatkowo ważną zaletą badania jest długi okres obserwacji, co redukuje wpływ innych czynników na otrzymane wyniki i pozwala na analizę długoterminowych trendów oraz opisanie istniejących zjawisk epidemiologicznych. Obligatoryjny charakter przesyłanych danych, opierający się na zakodowanych rozpoznaniach (w postaci kodów ICD-10), minimalizuje również zakłócenia raportowania wynikające z konieczności aktywnego przesłania danych przez lekarza w odniesieniu do wybranych chorób zakaźnych [10]. Zwrócono uwagę na różnice w liczbie zgłoszonych przypadków zachorowania pomiędzy oficjalnymi danymi przekazywanymi m.in. za pośrednictwem jednostek Państwowej Inspekcji Sanitarnej, a danymi zgromadzonymi w ramach Ogólnopolskiego Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej. W przypadku niektórych jednostek chorobowych w rejestrze odnotowuje się niemal dziesięciokrotnie większą liczbę unikalnych pacjentów. Taka sytuacja dotyczyła toksoplazmozy wrodzonej, gdzie zwrócono szczególną uwagę na ten rozdział w liczbie zidentyfikowanych przypadków zachorowania zarówno na poziomie krajowym, jak i europejskim, w oparciu o dostępne dane z poszczególnych krajów (Publikacja 3). Ta rozbieżność danych, dodatkowo przemawiająca za użytecznością wykorzystania rejestru chorobowości szpitalnej, została zauważona przez dwie duże agencje: Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC – ang. *European Centre for Disease Prevention and Control*) oraz Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA – ang. *European Food Safety Authority*), które we wspólnym raporcie dotyczącym zoonoz w Europie, powołały się między innymi na wyniki naszych badań [11].

Pierwszym etapem każdej z prowadzonych kolekcji i dalszej eksploracji danych była szczegółowa analiza literatury dotyczącej wybranej jednostki chorobowej (ang. *scoping review*). Kolejnym krokiem było przygotowanie odpowiedniej kwerendy, pozwalającej na pozyskanie ściśle określonego zestawu danych w ramach współpracy naukowej z NIZP PZH-PIB. W następnym etapie pozyskiwano informacje demograficzne dotyczące mieszkańców Polski, pochodzące z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [12]. W dalszej kolejności przeprowadzano wnikliwą analizę spójności surowych baz danych, poprawności zgromadzonych danych, a finalnie przeprowadzano proces rekodowania, przygotowując materiał do analizy statystycznej. Eksplorację danych prowadzono w kontekście klinicznym z uwzględnieniem dotychczasowego stanu wiedzy na podstawie przeprowadzonego przeglądu

literatury. Otrzymane wyniki publikowano cyklicznie w postaci artykułów oryginalnych. Dane pochodzące z Ogólnopolskiego Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej, prowadzonego przez NIZP PZH-PIB w ramach badań statystycznych statystyki publicznej mają identyczną strukturę oraz reguły kodowania, jak dane zgromadzone przez GUS, co pozwala na ich bezpośrednie porównywanie i wykorzystanie. Zastosowany przez zespół badawczy, autorski protokół analizy struktury zbioru, umożliwił pseudoidentyfikację pacjenta, przy braku numeru PESEL, albo innych, objętych ochroną danych osobowych, cech identyfikacyjnych. Dzięki zastosowaniu odpowiednich technik analitycznych oraz doborze jednostek chorobowych powiązanych z koniecznością hospitalizacji i manifestacją kliniczną, możliwe było nie tylko rozpoznanie struktury i częstości hospitalizacji, ale także oszacowanie rzeczywistej zapadalności na wybrane jednostki chorobowe w Polsce.

Niniejszą rozprawę doktorską stanowi cykl trzech publikacji oryginalnych eksplorujących dane pochodzące z badania chorobowości szpitalnej ogólnej w zakresie epidemiologii wybranych jednostek chorobowych dotyczących okresu niemowlęcego na terenie Polski.

Pierwszy artykuł oryginalny (Rząd M i wsp. Congenital herpes simplex virus infection among hospitalized infants in Poland), opublikowany w czasopiśmie *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, porusza problematykę wrodzonych zakażeń wirusem opryszczki zwykłej (cHSV) w populacji niemowląt w Polsce w latach 2014-2019. Analiza objęła 2391 hospitalizacji pacjentów z powodu cHSV, w tym 1573 hospitalizowanych niemowląt. Zbadano roczną zapadalność w odniesieniu do liczby urodzeń oraz jej trend na przestrzeni obserwowanego okresu, liczbę zgonów szpitalnych, a także związek czynników społeczno-demograficznych, takich jak miejsce zamieszkania (wieś/miasto), wiek oraz płeć. Opublikowane dane zostały włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Alareeki i wsp. nt. epidemiologii zakażeń HSV w Europie, który ukazał się w *The Lancet Regional Health Europe* [13].

Druga z prac (Rząd M i wsp. Human Respiratory Syncytial Virus Infections among Hospitalized Children in Poland during 2010-2020: Study Based on the National Hospital Registry) eksplorowała dane dotyczące zakażeń wirusem RSV wśród dzieci do piątego roku życia w Polsce, ze szczególnym uwzględnieniem okresu niemowlęcego. Analiza obejmowała rekordy hospitalizacji w okresie 11 lat, pochodzące ze szpitali z całego kraju. Dobór grupy badawczej (tj. dzieci do ukończenia piątego roku życia), podyktowany był największym

natężeniem zachorowań oraz najistotniejszym nasileniem klinicznym w tej grupie wiekowej, co potwierdzały badania na innych populacjach [14]. Z tej grupy wydzielono dzieci do ukończenia 1 roku życia, ze względu na potencjalnie najcięższy przebieg oraz najistotniejsze zagrożenie dla zdrowia i życia. Badanie objęło łącznie 57.552 hospitalizacje z powodu zakażenia RSV w latach 2010-2020, z czego 92,6% pobyków w szpitalu stanowiły hospitalizacje jednorazowe. 47.041 hospitalizacji (81,7%) to hospitalizacje dzieci w wieku niemowlęcym. Określono roczną zapadalność w oparciu o dane demograficzne pochodzące z GUS oraz jej trend w analizowanym okresie, a także sezonowość występowania zachorowań, z uwzględnieniem struktury wieku, płci, miejsca zamieszkania. Dodatkowe analizy dotyczyły liczby i struktury zgonów szpitalnych. Powyższe wyniki zostały wykorzystane do przygotowania przez radę naukową tzw. „Koalicji na rzecz profilaktyki RSV” (zainicjowanej przez fundację „Koalicja dla wcześniaka”), która zrzesza między innymi specjalistów z dziedziny pediatrii, neonatologii, medycyny rodzinnej, perinatologii, wakcynologii, zdrowia publicznego czy epidemiologii, publikacji omawiającej zagrożenie zakażeń wirusem RSV w populacji pediatrycznej w Polsce [15].

Trzeci z artykułów (Rząd M i wsp. Congenital toxoplasmosis among hospitalized infants in Poland in the years 2007-2021: study based on the national hospital registry), opublikowany w czasopiśmie Scientific Reports, dotyczył epidemiologii wrodzonej toksoplazmozy w Polsce. Okres objęty badaniem wynosił aż 15 lat i agregował rozpoznane przypadki toksoplazmozy wrodzonej z terenu całego kraju. W analizie uwzględniono 2131 pobyków w szpitalu z powodu wrodzonej toksoplazmozy, zidentyfikowano 1504 unikalnych pacjentów, których pierwszorazowe hospitalizacje włączono do badania. Spośród badanej grupy, 89,7% stanowiły niemowlęta do ukończenia 3 miesiąca życia, zaś 69,8% - noworodki do ukończenia 28 dnia życia. Wykorzystanie krajowego rejestru chorobowości szpitalnej pozwoliło na zidentyfikowanie przypadków tej rzadkiej choroby na terenie Polski w latach 2007-2021. W trakcie realizacji projektu zbadano m.in. zapadalność na wrodzoną toksoplazmozę oraz jej trendy na przestrzeni 15 lat z uwzględnieniem cech społeczno-demograficznych hospitalizowanych pacjentów - liczby żywych urodzeń, wieku, płci, miejsca zamieszkania, a także zarejestrowane zgony szpitalne wraz z analizą ich przyczyn. Dodatkowo pogłębiono badanie o eksplorację chorób współtowarzyszących w badanej grupie. Uzyskane wyniki porównano z oficjalnymi raportami, które są opracowywane na podstawie zgłoszeń choroby zakaźnej, zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa (toksoplazmoza

wrodzona jest jedną z chorób, które takiemu obowiązkowi podlegają) [10]. Ciekawym aspektem tej pracy był dość istotny rozdźwięk pomiędzy danymi oficjalnymi, a tymi pochodzącymi z naszego badania w odniesieniu do liczby zakażeń, aczkolwiek na podstawie zidentyfikowanych przez nas przypadków, wyliczona zapadalność była zbliżona do tej obserwowanej w innych krajach Europy. Zagadnieniem, na które zwrócono uwagę było niedoszacowanie oficjalnych raportów, wiążące się przede wszystkim z koniecznością aktywnego zgłoszenia przypadku zachorowania przez lekarza, co może prowadzić do zaburzenia rzeczywistego obrazu zjawisk epidemiologicznych. W pewnym kontraście, w przebiegu przedstawionej tutaj eksploracji poszczególnych informacji, dotyczących wybranych jednostek chorobowych, wystarczającym faktem do dalszego zidentyfikowania danego przypadku jest rozpoznanie choroby przez lekarza oraz zakodowanie tego faktu za pomocą odpowiedniego kodu ICD-10. Następnie dane dotyczące hospitalizacji osoby zakażonej są przekazywane zgodnie z obowiązkiem prawnym w sposób automatyczny z wykorzystaniem wspomnianej wcześniej karty Mz/Szp-11. Wykazana użyteczność stosowanej przez nas metody oraz niedoszacowanie oficjalnych raportów względem uzyskanych wyników, została podniesiona również przez takie agencje europejskie jak ECDC (ang. *European Centre for Disease Prevention and Control*) oraz EFSA (ang. *European Food Safety Authority*), które we wspólnym raporcie dotyczącym zoonoz w Europie, powołują się między innymi na opublikowaną przez nasz zespół pracę [11].

Uzasadnieniem podjęcia powyższych tematów był istotny wpływ zakażeń HSV, RSV oraz *T. gondii* na stan zdrowia najmłodszych pacjentów, a także wyzwania stojące przed systemem ochrony zdrowia w aspekcie leczenia i prewencji w tym obszarze, w sytuacji braku aktualnych analiz epidemiologicznych wybranych zagadnień w populacji całej Polski.

Założenia i cel pracy

Określenie sytuacji epidemiologicznej wybranych chorób okresu niemowlęcego, w szczególności chorób zakaźnych, stanowi podstawę do opracowania skutecznych strategii ich zapobiegania. Wykorzystanie krajowego rejestru chorobowości szpitalnej może przyczynić się do lepszego poznania zagrożeń i wyzwań dotyczących wybranych jednostek chorobowych okresu niemowlęcego w Polsce.

Cel ogólny pracy:

1. Określenie miar epidemiologicznych dotyczących wrodzonych zakażeń HSV, infekcji wirusem RSV oraz wrodzonych zakażeń *Toxoplasma gondii* w populacji niemowlęcej w Polsce oraz ocena przydatności wykorzystania rejestru chorobowości szpitalnej w tym celu.

Cele szczegółowe w odniesieniu do poszczególnych jednostek chorobowych:

1. Ocena zapadalności szpitalnej oraz jej trendu na przestrzeni wielu lat (**Publikacja nr 1, 2 i 3**).
2. Ocena struktury oraz związku płci, miejsca zamieszkania (wieś/miasto) oraz wieku hospitalizowanych pacjentów na występowanie wybranych zakażeń (**Publikacja nr 1, 2 i 3**).
3. Identyfikacja zgonów szpitalnych powiązanych z wybranymi jednostkami chorobowymi oraz powiązanych z nimi miar epidemiologicznych (**Publikacja nr 1, 2 i 3**).
4. Ocena sezonowości występowania zakażenia (**Publikacja nr 2**).
5. Ocena współchorobowości (**Publikacja nr 3**).

Kopie opublikowanych prac



Congenital herpes simplex virus infection among hospitalized infants in Poland

Michał Rząd^{1,A,C-F}, Aneta Nitsch-Osuch^{1,A,E-F}, Piotr Zbigniew Tyszko^{2,1,A,E-F},
Paweł Goryński^{3,A-B,E-F}, Magdalena Bogdan^{1,A,E-F}, Katarzyna Lewtak^{1,A,E-F},
Krzysztof Kanecki^{1,A,C-F}

¹ Department of Social Medicine and Public Health, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

² Witold Chodźko Institute of Rural Health, Lublin, Poland

³ National Institute of Public Health NIH – National Research Institute, Warsaw, Poland

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of the article

Rząd M, Nitsch-Osuch A, Tyszko PZ, Goryński P, Bogdan M, Lewtak K, Kanecki K. Congenital herpes simplex virus infection among hospitalized infants in Poland. *Ann Agric Environ Med.* 2021; 28(4): 612–616. doi: 10.26444/aeem/142999

Abstract

Introduction and objective. Congenital herpes simplex virus infection (cHSV) is a rare entity and may pose a life-threatening disease for the newborns. Due to the public health and clinical importance of cHSV infection in infants, the recent data on this disease in Poland should be investigated. The aim of the study was to evaluate the incidence and other factors related to cHSV.

Materials and method. The study is retrospective, population-based that utilised the hospital discharge records of cHSV patients. Data were obtained from National Institute of Public Health NIH – National Research Institute in Warsaw, Poland, covering the period 2014–2019.

Results. The study group consisted of 1,573 cHSV newborns (841 males and 732 females). Among this group, 70.1% were infants up to 90 days of age and 3.6% were neonates up to 28 days of age. The mean and median age was 98 days (95% CI: 94.5–101.8, SD 74) and 70 days (IQR: 53–104), respectively. Based on the hospital registry the overall average cHSV incidence over the study period was estimated to be 69 per 100,000 live births. The number of cHSV infection fluctuated over the years 2014–2019 with a significant decreasing trend from 2015–2019 ($P < 0.01$). A significantly higher cHSV incidence was observed among patients from urban than rural areas of Poland (88 vs 40/100,000 live births; $P < 0.001$).

Conclusions. cHSV incidence may be related to multifactorial conditions for the occurrence of this disease. Further studies on changes in the incidence of cHSV are needed.

Key words

epidemiology, HSV, TORCH, national register, congenital disease

INTRODUCTION

Congenital herpes simplex virus infection (cHSV) is a rare entity and may pose a life-threatening disease for the newborns. Herpes simplex virus (HSV) belongs to the alpha subfamily of the human herpes virus family with at least two distinct serotypes (HSV-1 and HSV-2).

According to information from World Health Organization, in 2016, an estimated 3.7 billion people under the age of 50, or 67% of the population, had HSV-1 infection. Estimated prevalence of the infection was highest in Africa (88%) and lowest in the Americas (45%). With regard to genital HSV-1 infection, an estimated 122 million – 192 million people aged 15–49-years had developed genital HSV-1 infection worldwide in 2016. Most genital HSV-1 infections are estimated to occur in the Americas, Europe and Western Pacific, where HSV-1 continues to be acquired into adulthood [1]. It was estimated that 23.9 million people 15–49 years of age became infected with HSV-2 in 2016, an incidence of 0.6%. Of these, 14.7 million were women and 9.2 million were men [2]. Additionally, in a large study from the USA, during 2015–2016, the prevalence of HSV-1 was 47.8% and of HSV-2 was 11.9% among those aged 14–49 [3].

HSV can be acquired by an infant during one of three periods: *in utero* (5%), peripartum (85%), or postnatal (10%) [4]. HSV-2 is the cause of most genital herpes and is almost always sexually transmitted. HSV-1 is usually transmitted during childhood via non-sexual contacts. cHSV infection was reported to be associated with maternal age younger than 20 years, gestational age less than 32 weeks, and vaginal and emergency caesarean section deliveries [5]. No effective HSV vaccines are currently available [6]. Prenatal ultrasound abnormalities due to cHSV are rare, varied and non-specific. There is no clear role for foetal ultrasound in the routine management of women with primary or non-primary HSV infection in pregnancy. However, in foetuses with ultrasound abnormalities suggestive of congenital infection, HSV should still be considered [7].

Globally the overall rate of neonatal herpes was estimated to be about 10 cases per 100,000 live births. The most neonatal herpes cases occurred in Africa, due to high maternal HSV-2 infection and high birth rates. HSV-1 contributed more cases than HSV-2 in the Americas, Europe, and Western Pacific [8]. In the USA, in a prospective cohort of pregnant women enrolled between 1982–1999, neonatal HSV infection rates per 100,000 live births were 54 among HSV-seronegative women, 26 among women who were HSV-1-seropositive only, and 22 among all HSV-2-seropositive women [9]. Moreover, neonatal HSV infections were reported to occur at a rate of 1 per 3,000 live births according to data collected over 7 years in Florida in the

Address for correspondence: Krzysztof Kanecki, Department of Social Medicine and Public Health, Medical University, Oczki 3, 02-007 Warsaw, Poland
E-mail: kanecki@mp.pl

Received: 20.07.2020; accepted: 22.09.2021; first published: 20.12.2021

USA [10]. The incidence of neonatal HSV in the United States increased from 7.9 to 10 per 100,000 live births from 2003–2005 to 2012–2014 [11]. In another retrospective longitudinal cohort study using a database of neonates hospitalized with HSV infection from 2009 to 2015, a corrected incidence rate of 4.5 per 10,000 births was reported. The yearly disease incidence increased by 56%, from 3.4 per 10,000 births in 2009 to 5.3 per 10,000 births in 2015 [12]. In Switzerland, between 2002–2008, the neonatal HSV infection incidence was reported to be 1.6 per 100,000 live births [13]. In The Netherlands, the neonatal herpes incidence was 4.8/100,000 live births based, on survey data (2012–2015), and 3.4/100,000 based on data from the Perinatal Registry of The Netherlands (2012–2014) [14]. In England, in a population-based, observational cohort study which used national and regional hospitalization data from 1968–2016, calculating annual rates of hospital discharges coded with-and individuals aged younger than one month diagnosed with cHSV, in 2016, the discharge rate per 100,000 infant population was 17.6 for HSV, and compared with earlier years of the study, the discharge rate in 2016 was higher for HSV [5]. In France, neonatal herpes was reported to be rare, about 20 cases per year [15].

Women who have genital herpes before they become pregnant are at very low risk of transmitting HSV to their infants. The risk for neonatal herpes is the greatest when a mother acquires HSV infection for the first time in late pregnancy [1]. The risk of HSV transmission to a neonate born to a mother who acquires primary genital infection near the time of delivery is estimated to be 25% – 60%. In contrast, the risk to a neonate born to a mother shedding HSV as a result of reactivation of infection acquired during the first half of pregnancy or earlier, was reported to be less than 2% [16]. Seropositivity among pregnant women may be related to the risk of cHSV prenatally. In a study from Teheran, Iran, analyzing the prevalence of the herpes simplex virus (HSV) infection among pregnant women, umbilical cord blood samples from the newborns were analyzed for the presence of HSV DNA using PCR. HSV IgG and IgM antibodies were found in 97% and 2% of pregnant women, respectively. Of all the 100 cord blood samples, only 6 were positive for HSV DNA [17].

Raising the issue of cHSV is of paramount importance because of the impact of this disease on the developing bodies of infants. cHSV places the neonate at risk for mortality or long-term neurodevelopmental disability. HSV infection in newborn infants may be observed with the following manifestations: disseminated disease involving multiple organs, most prominently liver and lungs (25%), localized central nervous system disease, with or without skin involvement (30%), and disease limited to the skin, eyes, and/or mouth (45%) [16]. Intrauterine HSV infections can lead to miscarriages, especially in the first half of pregnancy. In one study in 96 cases of stillbirth, the herpes viruses were found in the placenta and internal organs in 51 observations (53.1%). Among them, HSV-1 were found in 16 observations (16.7%), HSV-2, in 19 (19.7%) [18].

An analysis of hospitalizations of patients with cHSV may provide a good estimate of its incidence in Poland. Hospitalization of infants due to cHSV lasting more than 7 days also generates high costs estimated at \$40,044 [19]. Due to the public health and clinical importance of cHSV infection in infants, the recent data on its epidemiology in Poland should be investigated.

OBJECTIVE

The aim of the study was to evaluate the incidence and other factors related to cHSV.

MATERIALS AND METHOD

The study is population-based, retrospective analysis of hospital discharge records of infants with cHSV. Data were obtained from National Institute of Public Health NIH – National Research Institute in Warsaw, Poland, covering the period 2014–2019. All hospitals in Poland, except psychiatric facilities, are legally required to send discharge data to the Institute. The data are anonymous and include information on hospitalizations with ICD-10 code diagnoses, dates of admission and discharge, gender, date of birth and place of residence. All hospitalization records with 'P35.2' as the primary or secondary ICD-10 code diagnoses were included in the study. cHSV may be described prenatally and postnatally, and the current study was based on the assumption that the diagnosis was concluded on widely accepted and used criteria, prenatal diagnosis during ultrasound screening and/or during diagnosis or a work-up for congenital malformations. In order to limit the impact of secondary hospitalizations on the incidence of cHSV, repeated hospitalizations that involved patients with the same date of birth, gender and code of residence were excluded. A retrospective study was performed of all patients who were hospitalized from 2014–2019. Information for the study was submitted to the local Bioethics Committee. According to the information obtained from the committee, in the case of retrospective and non-invasive research studies, the Bioethics Committee does not issue an opinion. cHSV often requires advanced differential diagnostic procedures and treatment during hospitalization; therefore, hospitalized cases may provide a good basis for estimating incidence. It was assumed that cHSV diagnoses were made in hospitals on the basis of the most current and widely used diagnostic criteria.

Statistical analysis. To perform the statistical analyses, Statistica (TIBCO Software Inc, Palo Alto, California, United States) [20] and WINPEPI [21] were used. The following statistical measures were computed: means, medians, 95% confidence intervals, and ranges for continuous variables, counts or percentages for categorical or nominal variables. Rates of hospitalizations related with cHSV infection were calculated as the estimated number of unique patients per 100,000 live births using data (national census) from the Central Statistical Office of Poland in Warsaw [22]. The mother's place of residence was assigned to the newborn using data also from from the Central Statistical Office of Poland. To assess trends, linear regression was used. When normality assumptions were not met, non-parametric tests (Chi-square, U Mann-Whitney) were applied. A two-sided p-value less than 0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS

During the study period, data of 2,391 hospitalizations of cHSV infants were analyzed. The study group consisted of

1,573 cHSV newborns (841 males and 732 females). Among this group 70.1% were infants up to 90 days of age and 3.6% were neonates up to 28 days of age. The mean and median age was 98 days (95% CI: 94.5–101.8, SD 74) and 70 days (IQR: 53–104), respectively. Based on the hospital registry the overall average cHSV incidence over the study period was estimated to be 69 per 100,000 live births. The number of cHSV infection fluctuated over the years 2014–2019, with a significant decreasing trend from 2015–2019 ($P < 0.01$) (Fig. 2). A significantly higher cHSV incidence was observed among patients from urban than rural areas of Poland (88 vs 40 per 100,000 live births, $P < 0.001$). Distribution of age of diagnosis during first-time hospitalizations is presented in Figure 1. Annual number of cHSV cases is shown in Figure 2. No deaths were reported during the analyzed period.

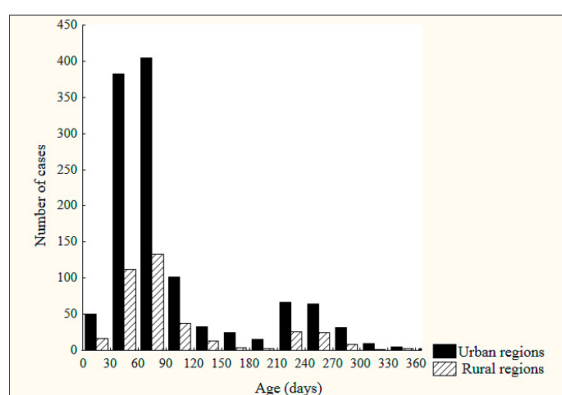


Figure 1. Age distribution of cHSV cases by urban and rural regions of Poland, 2014–2019

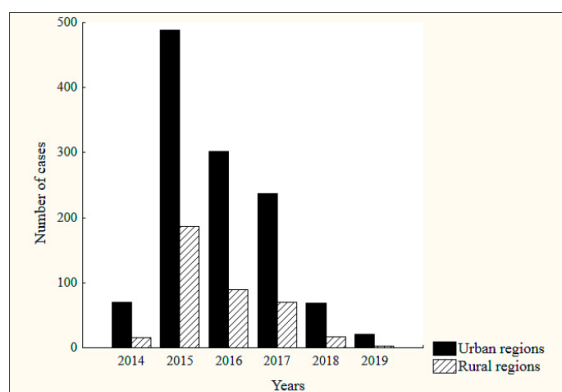


Figure 2. Number of cHSV cases by urban and rural regions of Poland by year, 2014–2019

DISCUSSION

Based on hospital registry, the average cHSV incidence in Poland was estimated to be 69 per 100,000 live births. In a study from England based on hospitalisation data of hospital discharges and unique individuals aged less than 1 month, cHSV discharge rate was reported to be 17.6 per 100,000 infant population in 2016. Additionally, compared with the

discharge rates in the 1980s and 1990s, these data represented a 7-fold increase [5]. A retrospective study conducted in the United States based on births from 2009–2015 reported a corrected incidence rate of 4.5 per 10,000 births. Additionally, the yearly disease incidence in this study also increased by 56%, from 3.4 per 10,000 births in 2009 to 5.3 per 10,000 births in 2015 [12]. Estimates of cHSV depending on different World Health Organization (WHO) regions also indicate a lower incidence of this disease for the whole world and for Europe [8]. Such a high incidence of cHSV in Poland highlights the need for public health policies to increase awareness and education about prevention methods among women and men living in Poland.

The observed significantly decreasing trend in the number of cHSV cases in Poland in 2015–2019 may be related both to changes in individual behaviours or healthcare organization in Poland. Changes in cHSV incidence were also reported in other regions. HSV-1 epidemiology was reported to undergo a remarkable transition in the USA, with less exposure in childhood and more in adulthood, and less oral but more genital acquisition. HSV-1 will persist as a widely prevalent infection, with an ever-increasing genital disease burden [23].

The age distribution of the study group in the current study shows first, a peak in the first 60–90 days of life, and a second peak after half year (Fig. 1). It can be presumed that the first peak may be related to a gradual disappearance of maternal antibodies from transplacental transport and mother's milk. Another possible mechanism is postnatal infections after contact with persons with the orolabial form of the disease. The second peak may suggest an asymptomatic or oligosymptomatic form of cHSV infection and gradual disease development requiring hospitalization after many months. On the other hand, the presented results may indicate that the disease may take different forms which may be due to many other factors. Further studies on the epidemiology of this disease are needed.

In the current study, differences between rural and urban residents were observed: a significantly higher cHSV incidence was observed in urban than rural areas of Poland. Although sexual behaviours are of great importance in the spread of cHSV, place of residence as a factor may play an important role in cHSV incidence differences observed in this study. Other studies may also suggest this relationship. A study conducted among pregnant women in rural regions of India have shown a lower seroprevalence of HSV-2 relative to studies in a given region [24]. Other studies originating in China have also shown that the seroprevalence of HSV-2 was higher in individuals from the eastern region and urban areas of Shandong than those from other regions [25]. The other large epidemiological study on the occurrence of HSV in the Polish population covering 4 regions reported geographical place of residence as a significant risk factor for HSV-2 seropositivity [26].

During the observed period, no deaths due to cHSV were reported, despite the relatively high percentage of deaths due to cHSV reported in other studies. In a retrospective study that characterized the clinical course of neonates who died with herpes simplex virus infection from 2001–2011, the case-fatality rate was reported to be 26% [27]. In another study from Australia in a prospective national active surveillance from 1997–o 2011, the overall mortality was 18.8% [28]. In a study based on neonatal HSV-related deaths in New York

City, it was highlighted that the increasing neonatal HSV-related death rate may reflect increases in neonatal herpes incidence. An increasing number of pregnant women who have never had HSV-1 are therefore at risk of acquiring infection during pregnancy and transmitting it to their infant [29]. In one study from The Netherlands, the mortality rate was reported to be 23%. In this study, the incidence of neonatal herpes increased slightly over time, as did the prevalence of genital HSV infection among pregnant women [14]. A high seroprevalence of HSV-1 may also be related to the risk of acquiring infection during pregnancy and transmission to the infant. In a large survey it was reported that a notably high seroprevalence of HSV-1, even among young female adolescents 15–19 years of age (80%) was observed. However, in Poland, HSV-2 seropositivity was under 12% in all age groups surveyed, which tended to be among the lowest overall HSV-2 seropositivity rates reported in Europe [26]. In another study analyzing seroprevalences of antibodies against 10 TORCH pathogens, reported the prevalence of HSV-1 in Poland at 85.7%, and HSV-2 for Poland at 4.1% [30].

The lack of deaths observed in the current study may also result from both the clear recommendations of the Polish Gynaecological Society regarding HSV infection and the management of pregnant women, as well as increasingly better standards of perinatal care in Poland [31]. Neonatal HSV disease, although rare, is a serious, life-threatening condition, and decreasing delay in the initiation of acyclovir treatment may improve outcomes [32].

The presented database-based retrospective study, despite its many advantages, also has its limitations. During analysis, the hospitalization register was mainly relied on. Based on data from hospital records, it was possible to estimate the current cHSV incidence. During the study itself, the correctness of diagnoses and the precision of reporting were not verified, which may be a factor disturbing the results. Furthermore, only inpatient hospitalization discharge records were included in the database, which means that part of outpatients with cHSV were excluded from the study. In 5 cases in this study, the place of residence was not known. Another limitation is related to the date of the first hospitalization, which might not necessarily be the date of the first cHSV diagnosis. Because of this inaccuracy, the incident cases might have been imprecisely estimated; however, a long observation period and a large size of the data sample obtained from the national register of hospital morbidity can minimize this inaccuracy.

CONCLUSIONS

In Poland in 2014–2019, the cHSV incidence based on infants hospitalization fluctuated and was more often observed among infants from urban than rural areas, suggesting multifactorial conditions for the occurrence of this disease.

REFERENCES

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus> (access: 2021.01.31).
2. James C, Harfouche M, Welton NJ, et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 2020; 98(5): 315–329. <https://doi.org/10.2471/BLT.19.237149>
3. McQuillan M, Kruszon-Moran D, Flagg EW, et al. Prevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in Persons Aged 14–49: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief.* 2018; (304): 1–8.
4. Bhatta AK, Keyal U, Liu Y, et al. Vertical transmission of herpes simplex virus: an update. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* 2018; 16(6): 685–692. <https://doi.org/10.1111/ddg.13529>
5. Kadambari S, Pollard AJ, Goldacre MJ, et al. Congenital viral infections in England over five decades: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(2): 220–229. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30416-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30416-5)
6. Xingli Xu, Ying Zhang, Quihan Li. Characteristics of herpes simplex virus infection and pathogenesis suggest a strategy for vaccine development. *Rev Med Virol.* 2019; 29(4): e2054. <https://doi.org/10.1002/rmv.2054>
7. Fa F, Laup L, Mandelbrot L, et al. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital herpes simplex virus infection: a literature review. *Prenat Diagn.* 2020; 40(4): 408–14. <https://doi.org/10.1002/pd.5587>
8. Looker KJ, Magaret AS, May MT, et al. First estimates of the global and regional incidence of neonatal herpes infection. *Lancet Glob Health.* 2017; 5(3): e300–9. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30362-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30362-X)
9. Brown Za, Wald A, Morrow Ra, et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA.* 2003; 289(2): 203–209. <https://doi.org/10.1001/jama.289.2.203>
10. Matthias J, du Bernard S, Schillinger JA, et al. Estimating neonatal herpes simplex virus incidence and mortality using capture-recapture, Florida. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020; ciaa727. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa727>
11. Donda K, Sharma M, Amponsah JK, et al. Trends in the incidence, mortality, and cost of neonatal herpes simplex virus hospitalizations in the United States from 2003 to 2014. *J Perinatol.* 2019; 39(5): 697–707. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0352-7>
12. Mahant S, Hall M, Schondelmeyer AC, Berry JG, Kimberlin DW, Shah SS, et al. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection Among Medicaid-Enrolled Children: 2009–2015. *Pediatrics.* 2019 Apr; 143(4): e20183233.
13. Pascual A, Moessinger A, Gerber S, et al. Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU). Neonatal herpes simplex virus infections in Switzerland: results of a 6-year national prospective surveillance study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2011; 17(12): 1907–10. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03641.x>
14. van Oeffelen L, Biekram M, Poeran J, et al. Update on Neonatal Herpes Simplex Epidemiology in the Netherlands: A Health Problem of Increasing Concern? *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37(8): 806–13. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001905>
15. Renesme L. [Neonatal herpes: Epidemiology, clinical manifestations and management. Guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF)]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2017 Dec; 45(12): 691–704. French. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.10.005>
16. Fernandes ND, Arya K, Ward R. Congenital Herpes Simplex. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 11, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk507897/> (access 2020.11.30).
17. Tavakoli A, Monavari SH, Bokharai-Salim F, et al. Asymptomatic Herpes Simplex Virus Infection in Iranian Mothers and Their Newborns. *Fetal Pediatr Pathol.* 2017; 36(1): 27–32. <https://doi.org/10.1080/15513815.2016.1229368>
18. Glukhovets BI, Glukhovets NG, Belitchenko NV, et al. Immunofluorescence diagnosis of the herpesvirus stillborn infection. *Vopr Virusol.* 2016; 61(5): 219–221.
19. Owusu-Edusei K, Flagg EW, Gift TL. Hospitalization cost per case of neonatal herpes simplex virus infection from claims data. *J Pediatr Nurs.* 2015; 30(2): 346–352. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2014.08.004>
20. TIBCO Software Inc. 2017. Statistica (data analysis software system), version 13. <http://www.tibco.com>, Palo Alto, CA, USA.
21. Abramson JH WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiol Persp.* 2011; 8: 1.
22. Statistics Poland. Available from: <https://demografia.stat.gov.pl> (access 2021.09.22).
23. Ayoub HH, Chemaitelly H, Abu-Raddad LJ. Characterizing the transitioning epidemiology of herpes simplex virus type 1 in the USA: model-based predictions. *BMC Med.* 2019; 17(1): 57. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1285-x>
24. Bochner AF, Madhivanan P, Niranjankumar B, et al. The Epidemiology of Herpes Simplex Virus Type-2 Infection among Pregnant Women in Rural Mysore Taluk, India. *J Sex Transm Dis.* 2013; 2013: 750415. <https://doi.org/10.1155/2013/750415>

25. Huai P, Li F, Li Z, et al. Seroprevalence and associated factors of HSV-2 infection among general population in Shandong Province, China. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1): 382. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3995-2>
26. Smith JS, Rosinska M, Trzcinska A, et al. Type specific seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 in four geographical regions of Poland. *Sex Transm Infect.* 2006; 82(2): 159–63. <https://doi.org/10.1136/sti.2005.015446>
27. Lopez-Medina E, Cantey JB, Sánchez PJ. The mortality of neonatal herpes simplex virus infection. *J Pediatr.* 2015; 166(6): 1529–1532.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.004>
28. Jones CA, Raynes-Greenow C, Isaacs D, on behalf of the Neonatal HSV Study Investigators and Contributors to the Australian Paediatric Surveillance Unit. Population-Based Surveillance of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection in Australia, 1997–2011. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(4): 525–531. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu381>
29. Sampath A, Maduro G, Schillinger JA. Infant Deaths Due To Herpes Simplex Virus, Congenital Syphilis, and HIV in New York City. *Pediatrics.* 2016; 137(4): e20152387. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2387>
30. Warnecke JM, Pollmann M, Borchardt-Lohölter V, et al. Seroprevalences of antibodies against ToRCH infectious pathogens in women of childbearing age residing in Brazil, Mexico, Germany, Poland, Turkey and China. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e271. <https://doi.org/10.1017/S0950268820002629>
31. Karowicz-Bilińska A, Kurowska E, Nowak-Markwitz E, et al. Polish Gynecological Society. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w przypadku zakażenia wirusem HSV w położnictwie [Management of Herpes Simplex Virus infection in obstetrics. Recommendations of the Polish Gynecological Society]. *Ginekol Pol.* 2015; 86(9): 715–717. Polish. <http://doi:10.17772/gp/59226>
32. Harris JB, Holmes AP. Neonatal Herpes Simplex Viral Infections and Acyclovir: An Update. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2017; 22(2): 88–93. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-22.2.88>



Article

Human Respiratory Syncytial Virus Infections among Hospitalized Children in Poland during 2010–2020: Study Based on the National Hospital Registry

Michał Rząd ¹, Krzysztof Kanecki ¹, Katarzyna Lewtak ^{1,*}, Piotr Tyszko ^{1,2}, Martyna Szwejkowska ³, Paweł Goryński ⁴ and Aneta Nitsch-Osuch ¹

¹ Department of Social Medicine and Public Health, Medical University of Warsaw, 3 Oczki Street, 02-007 Warsaw, Poland

² Institute of Rural Health in Lublin, 2 Jaczewskiego Street, 20-090 Lublin, Poland

³ Department of Pediatrics with Medical Assessment, Medical University of Warsaw, Pediatric Teaching Clinical Hospital, 63A Żwirki i Wigury Street, 02-091 Warsaw, Poland

⁴ National Institute of Public Health NIH—National Research Institute, 24 Chocimska Street, 00-791 Warsaw, Poland

* Correspondence: katarzyna.lewtak@wum.edu.pl; Tel.: +48-226-215-256



Citation: Rząd, M.; Kanecki, K.; Lewtak, K.; Tyszko, P.; Szwejkowska, M.; Goryński, P.; Nitsch-Osuch, A. Human Respiratory Syncytial Virus Infections among Hospitalized Children in Poland during 2010–2020: Study Based on the National Hospital Registry. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 6451. <https://doi.org/10.3390/jcm11216451>

Academic Editor: Sukhwinder Singh Sohal

Received: 26 September 2022

Accepted: 28 October 2022

Published: 31 October 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Human respiratory syncytial virus (RSV) is responsible for infections mainly affecting the lower respiratory tract in infants and young children after the first exposure. The aim of the study is to show up-to-date information on RSV hospitalization cases in Poland in children aged < 5 years. Methods: A retrospective, population-based study was conducted using data from hospital discharge records of patients hospitalized from 2010–2020. Results: The study group consisted of 57,552 hospitalizations of RSV children. The mean and median ages were 232 (95% CI: 230–234) and 132 (IQR 63–271) days. The mean annual hospitalization rate for patients with RSV infection was estimated to be 267.5 per 100,000, and the highest was observed in children < 1 year (1132.1 per 100,000). The mean annual hospitalization rate was significantly higher in patients living in urban than rural regions ($p < 0.001$). A statistically significant increase in the number of hospitalizations was observed ($p < 0.0001$) during the analyzed period. The seasonal pattern was found with the highest rates of hospitalizations in the January–March period. Conclusions: The increasing RSV hospitalization rate requires further research and may be the basis for urgent healthcare measures. The results may be helpful in comparative analyses in the European and global context.

Keywords: respiratory syncytial virus; epidemiology; hospitalization; national register; public health

1. Introduction

Human respiratory syncytial virus (RSV) infections are common worldwide. RSV is an enveloped, non-segmented negative-strand RNA virus that belongs to the Paramyxoviridae family [1,2]. As a result of infection, an inflammatory immune response is triggered, which causes bronchiolitis with necrosis of the airway epithelial cells, leading to their obstruction (by clogging with mucus and cell debris). Adverse effects of this reaction also include ciliary dysfunction (impaired mucus clearance), swelling of the respiratory tract, and decreased lung compliance [2–4].

Two major subtypes of RSV can be distinguished: A and B. In one epidemic season, multiple genotypes are observed which can cause diseases of different severity. Individual strains of the RS virus differ from each other in terms of immunopathogenicity [5,6]. This suggests that the phenotype of the disease is composed of the patient's response and the characteristics of the virus itself. The RSV RNA-dependent replication mechanism is highly error-prone. This causes quite frequent mutations which make it virulent. This results in potential antivirals or vaccines being ineffective [2].

Almost every child (over 95%) experiences RSV infection up to the age of 2 [2,5]. It is estimated that first-exposure lower respiratory tract infection (LRTI) occurs in 15–50% of infants and young children, and approximately 3% may require hospitalization for this reason. Infants aged 2 to 6 months are most at risk, although in some regions the highest incidence of LRTI is seen in patients aged 6–11 months and even those of 1 to 2 years of age. In 5–10% of hospitalized pediatric patients, the disease may require a stay in the intensive care unit (ICU) [4,7]. Among children hospitalized for RSV infection, the most common complications are acute otitis media (48%), pneumonia (33%), and conjunctivitis (11%) [8]. Patients with RSV in childhood are at a greater risk of suffering from asthma when older [1,9].

It is estimated that 33.1 million RSV infections occurred worldwide in 2015. They caused approximately 3.2 million hospital admissions and 59,600 in-hospital deaths in children aged < 5. Among the aforementioned group, there were 1.4 million hospital admissions and 27,300 deaths among children below 6 months [10]. Using data from 32 countries, the meta-analysis estimated the rate of hospitalization due to acute RSV respiratory infection at 4.37 (95% CI: 2.98–6.42) per 1000 children < 5 years, including 19.19 (95% CI: 15.04–24.48) per 1000 children < 1 year. Global mortality estimates for this infection were 6.21 (95% CI: 2.64–13.73) per 1000 children < 5 years and 6.60 (95% CI: 1.85–16.93) per 1000 children < 1 year [11].

Healthy infants and children rarely die in developed countries. Mortality rates are significantly higher in patients in developing countries and in those with underlying medical conditions. At least 66,000 children under the age of 5 die worldwide. Most serious cases and deaths occur in children under the age of two [5–7,12]. Indoor congestion promotes RSV infection. Most often this is when temperatures are the lowest and rainfall is the highest in the year. This results in an increase in the transmission of the virus [2]. Therefore, in temperate climates, the annual outbreaks of epidemics occur in late autumn, winter, or early spring (in the northern hemisphere between October and May), while in cold climates they occur all year round [5,6]. In tropical regions, the time of RSV outbreaks in a year is different, therefore it is difficult to predict the seasonality of the virus in these zones [2].

Data on the epidemiology of RSV infections in Poland are considerably limited. Depending on the hospital's level of reference, the number of hospitalizations of children in Poland due to pneumonia varies between 9.5% and 26.6%, while for bronchitis it ranges from 9.3% to as much as 64.3%. Between 2012 and 2017, a nearly threefold increase in the frequency of hospitalizations due to pneumonia was observed in the hospital with the highest reference level, which indicates significant public health implications of this issue [13]. Based on 802 samples from Polish patients aged 0–14 years, it was found that influenza viruses accounted for 48.0% and influenza-like viruses for 52.0% of all positive samples. Among influenza-like viruses, the predominant etiological factor was RSV, which accounted for as many as 96.2% of samples [14].

International guidelines of scientific societies and virology experts recommend controlling the epidemiology of RSV infections at a national level and then (based on the data collected) at an international level [15]. Due to the importance of the analyzed phenomenon in the context of public health, financial and health costs for the entire healthcare system, and the lack of accurate data to date, there is a need for a more detailed analysis of the epidemiology of RSV infections among children in Poland.

The study was conducted in order to present current information on RSV-related hospitalizations in Poland in a group of patients below 5 years of age.

2. Materials and Methods

2.1. Patients and Methods

This study, which is a retrospective, population-based study, was performed on the basis of hospital discharge records of patients < 5 years of age, who had been diagnosed with an RSV infection. In total, 57,552 records of patients with RSV were analyzed in the study.

The data were collected from 2010 to 2020 in a Nationwide General Hospital Morbidity Study carried out by the National Institute of Public Health NIH-National Research Institute in Poland. The study focused on RSV hospitalization cases with primary and secondary RSV infection diagnoses. All hospitals in Poland, except for psychiatric facilities, are obliged to share hospital discharge data with the Institute. Data are anonymous and include sex, date of birth, place of residence, data on hospital admission and discharge, and the International Classification of Diseases (ICD-10) code.

Despite being anonymous, the data allowed for the analysis of hospitalization frequency in individual patients. It was assumed that the hospital diagnosis of RSV infection was made according to the most current and commonly used criteria, even though the database did not provide direct information on the laboratory confirmation of RSV. The inclusion criteria were ICD-10 codes: 'J12.1—respiratory syncytial virus pneumonia', 'J20.5—acute bronchitis due to respiratory syncytial virus', 'J21.0—acute bronchiolitis due to respiratory syncytial virus', or 'B97.4—respiratory syncytial virus as the cause of diseases classified elsewhere'.

The local Bioethics Committee was informed about the study; however, its approval was not required due to the retrospective and noninvasive design of the research.

2.2. Statistical Analysis

Statistical analyses were performed with Statistica (TIBCO Software Inc, Palo Alto, CA, USA) [16] and WINPEPI [17]. We computed means, medians, and ranges for continuous variables, and counts and percentages for categorical variables. Means and 95% confidence intervals or medians and interquartile ranges were calculated for continuous variables with normal or non-normal distribution, respectively. We analyzed counts and percentages for nominal variables. The rates of RSV infection hospitalizations were expressed as the estimated number of hospitalizations in patients below 5 years of age per 100,000 per year. Data taken from the Central Statistical Office of Poland [18] were used to calculate these rates. We used linear regression to assess the trends and Student's *t*-test to analyze the assumption that, in a public health study, there is normal distribution in samples that are sufficiently large [19]. In cases when the normality assumptions could not be observed, non-parametric tests were used. It was assumed that the two-sided *p*-value < 0.05 was statistically significant.

3. Results

In total, 57,552 records of RSV hospitalizations were analyzed in this study. In the analyzed period, 92.6% of patients were hospitalized with RSV infection only once. The study group consisted of 32,897 males (57.2% of all patients) and 24,649 females (42.8% of all patients), and in 6 cases, sex was not specified as male or female.

The ICD-10 code of 'J12.1—respiratory syncytial virus pneumonia' was reported in 53.2% of the analyzed cases, 'J21.0—acute bronchiolitis due to respiratory syncytial virus' was reported in 32.6% of cases, 'J20.5—acute bronchitis due to respiratory syncytial virus' was reported in 18.3% of cases, and 'B97.4—respiratory syncytial virus as the cause of diseases classified elsewhere' was reported in 1.2% of cases.

A significant predominance of male patients was observed in the study group when compared to the general population ($p < 0.0001$).

In the study group, the mean and median ages were 232 (95% CI: 230–234) and 132 (IQR 63–271) days. There were no significant differences in mean age in the study group; however, in the group of children below one year of age, significant differences in mean age were observed between males and females (128.5 vs. 119.5; $p < 0.0001$). A statistically significant increase in the number of hospitalizations was observed in the study during the analyzed period, as presented in Figure 1; adjusted $R^2 = 0.93$, $p < 0.0001$.

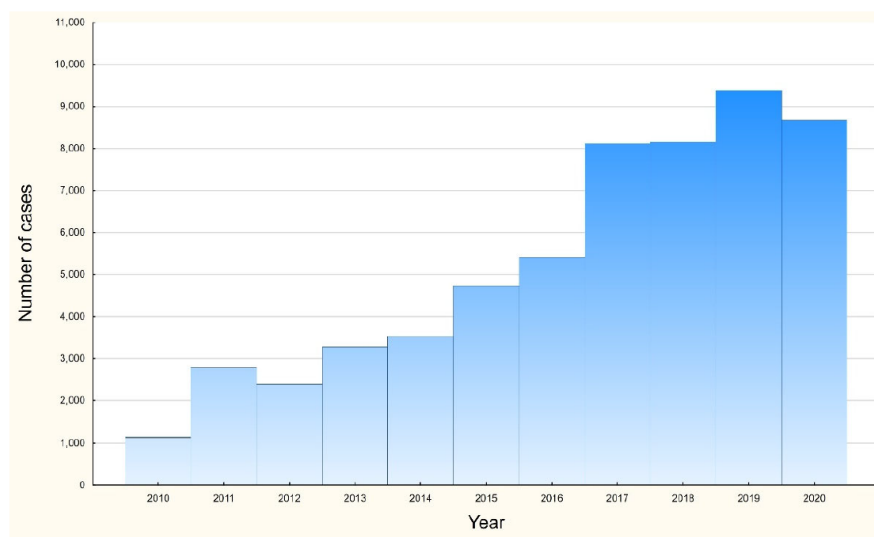


Figure 1. Number of hospitalizations among RSV children below 5 years in Poland, 2010–2020.

The highest hospitalization rates were observed from January to March, and the lowest ones were in August. Thus, a seasonal pattern can be assumed, as presented in Figure 2.

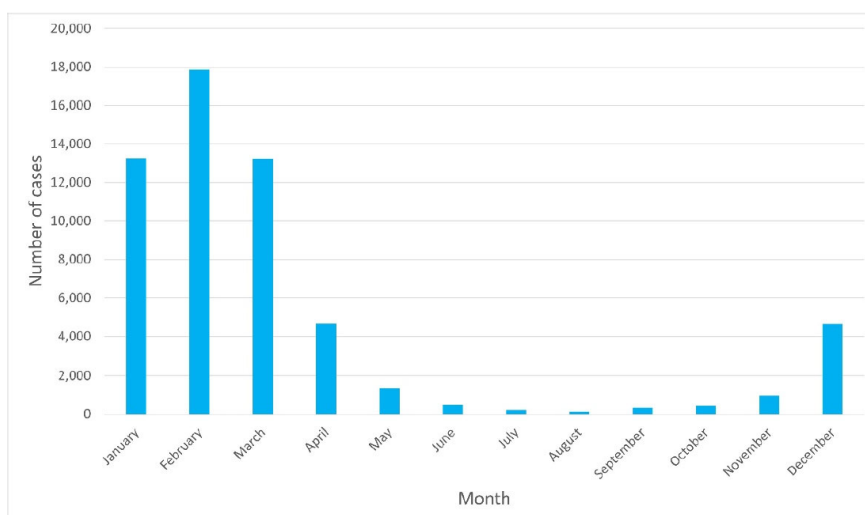


Figure 2. Number of RSV hospitalization cases per month.

Figure 3 shows that the majority of cases were observed in patients aged <1 year. In this age group, we observed 47,041 cases (81.7% of all cases). In the subgroup of children under 1 year of age, children aged 0–90 days represented 36.8% of this group, and those aged 0–180 days accounted for 61.7% of the group.

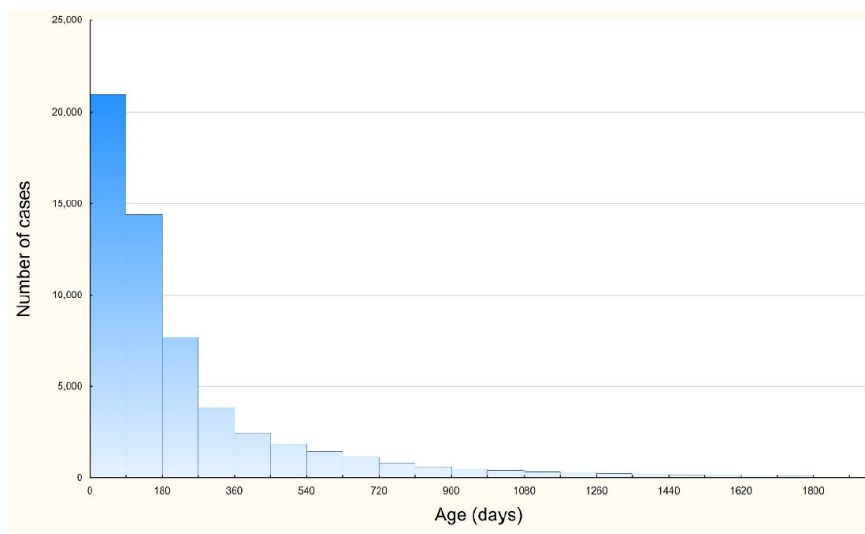


Figure 3. Number of RSV infection hospitalization cases per children age.

The mean rate of hospitalizations in the group of patients with RSV infections was established at 267.5 per 100,000 annually. The mean annual hospitalization rate was significantly higher in patients from urban regions than in those from rural regions (267 per 100,000 vs. 256 per 100,000; $p < 0.001$). Place of living was unknown in 1146 hospitalization cases.

In children under 1 year of age, the mean hospitalization rate for patients with RSV infection was estimated to be 1132 per 100,000 per year. There was no significant difference in mean annual hospitalization rate between patients from urban and rural regions. A significant increase in the number of hospitalizations in this subgroup (under 1 year of age) was observed in the analyzed period (adjusted $R^2 = 0.90$, $p < 0.0001$). Changes in hospitalization rates over the analyzed period are presented in Figure 4.

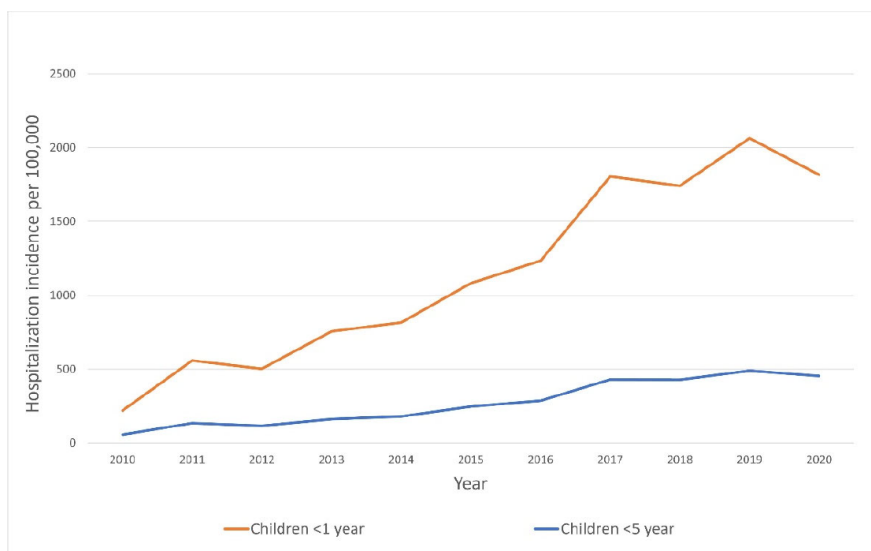


Figure 4. Hospitalization rate trends due to RSV infection in Poland, 2010–2020.

In the analyzed period, 45 deaths were recorded (0.08% of all patients): 22 males, and 23 females. The mean and median ages in this subgroup were 319 days (95% CI: 218–421) and 162 days (IQR: 99–482). 26 deaths were reported in urban regions and 18 deaths in rural regions, in one case place of living was unknown.

4. Discussion

The respiratory syncytial virus is one of the most frequent reasons of acute lower respiratory tract infections in children worldwide so it is important to obtain epidemiological RSV data as precisely as possible. Based on the national hospital disease registers, the number of hospitalizations in Poland in 2010–2020 due to RSV infection was 57,552. In our study, the mean annual hospitalization rate for patients with RSV infections was estimated to be 267.5 per 100,000, and in children under 1 year of age, the rate was estimated to be 1132 per 100,000. The above number of patients may be significant. However, the estimated incidence rate of hospitalizations due to RSV infection among children in Poland appears to be low compared to the data from the scientific literature. In a study based on data from six European countries, the incidence of hospitalizations in 0–2 months old children was above 4000 per 100,000, while in the group of 1–2 year-olds, it ranged from 130 to 1050 per 100,000 [20]. In an article aggregating data from 32 countries, the estimated incidence of hospitalization in 2015 in children < 5 years of age was 437 per 100,000 children, and among children < 1 year, even 1919 per 100,000 children [11]. The discrepancy between the data we present and those revealed in studies from other countries may probably be due to the limited number of tests and certain verification of RSV infection among children in Poland.

At the same time, a significant increase (as shown in Figure 1) in the number of identified cases was observed over the period analyzed, both among the entire study group and among infants. This phenomenon may be due to a number of factors, such as, among others, the increasing availability of rapid diagnostic tests characterized by a sensitivity of 75.3% and a specificity of 98.7% (especially in the era of the COVID-19 pandemic and the need to efficiently distinguish the etiological causes of viral infections among children), improved diagnostic performance, changes in virus virulence and other unidentified factors [21].

In the present study, children aged 0–90 days accounted for approximately one-third of all hospitalized patients. It may be similar to other studies where the median age of RSV was 8.4 weeks and the highest hospitalization rate was among children aged 0–2 months [20,22].

The mean hospitalization rate was significantly higher in patients from urban regions than in those from rural regions. There may exist a relationship between RSV incidence and the place of residence. Socioeconomic status or other factors related to the availability of RSV tests are likely to cause the disease to go undiagnosed in some cases. Work on this issue may significantly contribute to the improvement of the health condition of the rural population in Poland. On the other hand, living in an urban setting, with potentially more polluted air, may favor the development of respiratory diseases more easily.

The current study reports the predominance of male patients (57.2% of all patients). The predominance of males in relation to females was similarly reported in a recent study from the Middle East and North Africa [23]. A study from Iran likewise reported that male infants with RSV are more predominant [24]. In a cohort study from the USA, the number of female patients was 40.5% of RSV cases [25]. The predominance of the male sex (OR 1.23) in infections caused by RSV is also confirmed by numerous meta-analyses, distinguishing this fact as a risk factor for the disease. The other risk factors include: prematurity (OR 1.96), low birth weight (OR 1.91), having siblings (OR 1.60), maternal smoking (OR 1.36), history of atopy (OR 1.47), no breastfeeding (OR 2.24) and crowding (OR 1.94) [26]. The latest meta-analysis indicates the following among the most important factors: age, male gender, winter season, and environmental factors such as cold temperatures, higher relative humidity, high concentrations of benzene, exposure to tobacco, and living in urban areas [27].

Globally, in 2015, 59,600 hospital deaths associated with RSV infection were reported in children < 5 years of age [10]. In another study from the USA, based on national mortality

data sets from the years 1999–2018, a mean of over 6500 underlying respiratory deaths per year was associated with RSV, including 96 deaths annually among children below 1 year of age [28]. In the current study, 45 deaths were reported (0.08 % of all patients). However, this estimate is associated with considerable uncertainty. In our study, we attributed all mortality rates to the RSV during the RSV season. However, the actual overlap between RSV, influenza, and other respiratory pathogens may be greater than in our limited data. We did not take into account the possible seasonal circulation of various respiratory pathogens. This may have resulted in an overestimation of the overall RSV mortality. In another study with 114 patients aged 0–59 months with symptoms of respiratory tract infection, co-infections were detected in nine (8%) patients [29]. In our study, we also observed more deaths due to infection with RSV in urban areas (26 cases to 18 cases in rural areas). This is likely due to unknown territorial factors, although differences in access to healthcare should also be considered.

The available data show that 92.6% of patients were admitted to the hospital only once in the analyzed period. A growing number of hospital admissions due to RSV infections indicates a very high burden on the hospital system in Poland, and it can lead to a presumption that the burden will increase further as access to and the use of health services increases with socio-economic development. Other studies show that the mean cost of an episode for inpatient and outpatient treatment without control was EUR 3452 and EUR 299, respectively, rising to EUR 8591 and EUR 2191, with follow-up for up to 2 years after the first event [30]. Thus, treatment of RSV infections is a considerable challenge for hospitals and public health, as it requires significant financial resources and season-oriented planning, with regard to human resources, adequate medicines, and pediatric care.

In our study, seasonality was found with the highest number of hospitalizations in January–March, and the lowest in August, as shown in Figure 2. In countries with a temperate climate (such as Poland), the season of infections due to RSV typically occurs in the winter months, from October/November until March/May, while the peak incidence is in January/February [2]. In the UK, the RSV season is defined as the period from October to March with a peak incidence in December [5,31,32]. In two studies from Switzerland and Croatia, the increased incidence occurred between November and March, with the peak incidence in January [33,34]. The results presented in our study confirm trends observed in other European countries.

This data can be particularly useful when undertaking public health measures in relation to prevention. For example, the implementation of prophylaxis with the monoclonal antibody—palivizumab. Prophylaxis with palivizumab was associated with a reduction in all-cause mortality and hospitalization for the respiratory syncytial virus in high-risk premature infants [35]. As another study shows, targeted prevention of RSV in infants at risk of hospitalization in the first year for RSV infection resulted in an increase in QALY by 0.02 (0.931 vs. 0.929) per patient at an additional cost of EUR 472 compared to no prophylaxis (ICER 214,748 EUR/QALY). The ICER drops below the threshold of EUR 80,000 per QALY when the cost of RSV prevention is lowered from EUR 928 (baseline) to EUR 406 per unit. At a cost of EUR 97 per unit, RSV prophylaxis would be a saving [36]. The presented data on the seasonality of RSV cases may be particularly useful in taking measures to reduce healthcare costs related to the treatment of this disease among the youngest patients.

Our study had several limitations. During the study, the correctness of diagnosis and disease reporting was not verified, which may distort the results obtained. In addition, the national database, which was the original source of data, did not include information on the virological confirmation of a particular case. Moreover, there has been no initial evaluation of ICD-10 coding practices. According to ICD-10 coding guidelines, RSV requires identification. Tests for RSV are available, and there are no restrictions on their use. However, some patients are not tested or they are tested too late to confirm the diagnosis, so they may be admitted to the hospital with other diagnoses. Furthermore, only hospital discharge records were included in the database, meaning that some of the outpatients with RSV were excluded from the study. On the other hand, the considerable length of

the observation period and the large size of the data sample obtained from the National Register of Hospital Morbidity are of great benefit to this study.

5. Conclusions

To the best of the authors' knowledge, this study presents, for the first time, the aspects of RSV based on the national hospital morbidity registry and presents the latest data on RSV epidemiology in Poland. Globally, RSV is a common cause of LRTI in children and the leading cause of hospitalization in young children, placing a heavy burden on healthcare services. Most hospital admissions and in-hospital deaths due to RSV-LTRI occur in children under the age of one year.

The data presented show a growing problem of RSV infections among children <5 years of age in Poland, which poses a serious challenge for public health, the healthcare system, and practicing physicians.

The results of this study may be helpful in comparative analyses in the European and global context and in taking actions aimed at improving the health condition of the Polish population.

Author Contributions: Conceptualization, M.R., K.K., K.L., P.T., M.S., P.G. and A.N.-O.; methodology, M.R., K.K., K.L., P.T., M.S., P.G. and A.N.-O.; software, P.G. and M.R.; validation, P.G.; formal analysis, K.K., P.T. and P.G.; investigation, P.G. and M.R.; resources, P.G.; data curation, P.G.; writing—original draft preparation, M.R., M.S., K.K. and K.L.; writing—review and editing, M.R., M.S., K.K. and K.L.; visualization, M.R.; supervision, A.N.-O.; project administration, A.N.-O., M.R. and K.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable. The local Bioethics Committee was informed about the study; however, its approval was not required due to the retrospective and noninvasive design of the research.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Nationwide General Hospital Morbidity Study, National Institute of Public Health NIH-National Research Institute, Warsaw, Poland.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Manti, S.; Piedimonte, G. An overview on the RSV-mediated mechanisms in the onset of non-allergic asthma. *Front. Pediatr.* **2022**, *10*, 998296. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Griffiths, C.; Drews, S.J.; Marchant, D.J. Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment. *Clin. Microbiol. Rev.* **2017**, *30*, 277–319. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Ye, S.; Wang, T. Laboratory epidemiology of respiratory viruses in a large children's hospital: A STROBE-compliant article. *Medicine* **2018**, *97*, e11385. [[CrossRef](#)]
4. Borchers, A.T.; Chang, C.; Gershwin, M.E.; Gershwin, L.J. Respiratory syncytial virus—A comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **2013**, *45*, 331–379. [[CrossRef](#)]
5. Barr, R.; Green, C.A.; Sande, C.J.; Drysdale, S.B. Respiratory syncytial virus: Diagnosis, prevention and management. *Ther. Adv. Infect. Dis.* **2019**, *6*, 2049936119865798. [[CrossRef](#)]
6. Vandini, S.; Biagi, C.; Lanari, M. Respiratory Syncytial Virus: The Influence of Serotype and Genotype Variability on Clinical Course of Infection. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 1717. [[CrossRef](#)]
7. Nair, H.; Nokes, D.J.; Gessner, B.D.; Dherani, M.; Madhi, S.A.; Singleton, R.J.; O'Brien, K.L.; Roca, A.; Wright, P.F.; Bruce, N.; et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* **2010**, *375*, 1545–1555. [[CrossRef](#)]
8. Wrotek, A.; Kobińska, M.; Grochowski, B.; Kamińska, I.; Pędziwiatr, K.; Skoczek-Wojciechowska, A.; Godek, M.; Jackowska, T. Respiratory Complications in Children Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2020**, *1279*, 113–120. [[CrossRef](#)]
9. Régnier, S.A.; Huels, J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2013**, *32*, 820–826. [[CrossRef](#)]

10. Shi, T.; McAllister, D.A.; O'Brien, K.L.; Simoes, E.A.; Madhi, S.A.; Gessner, B.D.; Polack, F.P.; Balsells, E.; Acacio, S.; Aguayo, C.; et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: A systematic review and modelling study. *Lancet* **2017**, *390*, 946–958. [CrossRef]
11. Stein, R.T.; Bont, L.J.; Zar, H.; Polack, F.P.; Park, C.; Claxton, A.; Borok, G.; Butylkova, Y.; Wegzyn, C. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Pulmonol.* **2017**, *52*, 556–569. [CrossRef] [PubMed]
12. Meng, J.; Stobart, C.C.; Hotard, A.L.; Moore, M.L. An overview of respiratory syncytial virus. *PLoS Pathog.* **2014**, *10*, e1004016. [CrossRef] [PubMed]
13. Góra, D. Hospitalization of children in Poland due to selected respiratory diseases in 2012–2017 in hospitals of different referral levels. *Otorhinolaryngol.–Clin. Rev.* **2018**, *17*, 20–28. (In Polish)
14. Hallmann-Szelińska, E.; Bednarska, K.; Kondratiuk, K.; Rabczenko, D.; Brydak, L.B. Viral Infections in Children in the 2014/2015 Epidemic Season in Poland. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2016**, *912*, 51–56. [CrossRef]
15. Teirlinck, A.C.; Broberg, E.K.; Berg, A.S.; Campbell, H.; Reeves, R.M.; Carnahan, A.; Lina, B.; Pakarna, G.; Bøås, H.; Nohynek, H.; et al. Recommendations for respiratory syncytial virus surveillance at the national level. *Eur. Respir. J.* **2021**, *58*, 2003766. [CrossRef]
16. TIBCO Software Inc. Statistica (Data Analysis Software System), Version 13. 2017. Available online: <http://statistica.io> (accessed on 1 August 2022).
17. Abramson, J.H. WINPEPI Updated: Computer Programs for Epidemiologists, and Their Teaching Potential. *Epidemiol. Persp.* **2011**, *8*, 1. [CrossRef]
18. Statistics Poland. Available online: <https://stat.gov.pl> (accessed on 4 August 2022).
19. Lumley, T.; Diehr, P.; Emerson, S.; Chen, L. The importance of the normality assumption in large public health data sets. *Annu. Rev. Public Health* **2002**, *23*, 151–169. [CrossRef]
20. Johannesen, C.K.; van Wijhe, M.; Tong, S.; Fernández, L.V.; Heikkinen, T.; van Boven, M.; Wang, X.; Bøås, H.; Li, Y.; Campbell, H.; et al. Age-Specific Estimates of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in 6 European Countries: A Time Series Analysis. *J. Infect. Dis.* **2022**, *226* (Suppl. 1), S29–S37. [CrossRef]
21. Bruning, A.H.; Leeflang, M.M.; Vos, J.M.; Spijker, R.; de Jong, M.D.; Wolthers, K.C.; Pajkrt, D. Rapid Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* **2017**, *65*, 1026–1032. [CrossRef]
22. Anderson, E.J.; Carbonell-Estrany, X.; Blanken, M.; Lanari, M.; Sheridan-Pereira, M.; Rodgers-Gray, B.; Fullarton, J.; Rouffiac, E.; Vo, P.; Notario, G.; et al. Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Disease Among 33–35 Weeks' Gestational Age Infants Born During Multiple Respiratory Syncytial Virus Seasons. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2017**, *36*, 160–167. [CrossRef]
23. Yassine, H.M.; Sohail, M.U.; Younes, N.; Nasrallah, G.K. Systematic Review of the Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevalence, Genotype Distribution, and Seasonality in Children from the Middle East and North Africa (MENA) Region. *Microorganisms* **2020**, *8*, 713. [CrossRef]
24. Salimi, V.; Tavakoli-Yaraki, M.; Yavarian, J.; Bont, L.; Mokhtari-Azad, T. Prevalence of human respiratory syncytial virus circulating in Iran. *J. Infect. Public Health* **2016**, *9*, 125–135. [CrossRef]
25. Hasegawa, K.; Goto, T.; Hirayama, A.; Laham, F.R.; Mansbach, J.M.; Piedra, P.A.; Camargo, C.A., Jr. Respiratory Virus Epidemiology Among US Infants With Severe Bronchiolitis: Analysis of 2 Multicenter, Multiyear Cohort Studies. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2019**, *38*, e180–e183. [CrossRef] [PubMed]
26. Shi, T.; Balsells, E.; Wastnedge, E.; Singleton, R.; Rasmussen, Z.A.; Zar, H.J.; Rath, B.A.; Madhi, S.A.; Campbell, S.; Vaccari, L.C.; et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health* **2015**, *5*, 020416. [CrossRef] [PubMed]
27. Suleiman-Martos, N.; Caballero-Vázquez, A.; Gómez-Urquiza, J.L.; Albendín-García, L.; Romero-Béjar, J.L.; Cañadas-De la Fuente, G.A. Prevalence and Risk Factors of Respiratory Syncytial Virus in Children under 5 Years of Age in the WHO European Region: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pers. Med.* **2021**, *11*, 416. [CrossRef] [PubMed]
28. Hansen, C.L.; Chaves, S.S.; Demont, C.; Viboud, C. Mortality Associated With Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the US, 1999–2018. *JAMA Netw. Open* **2022**, *5*, e220527. [CrossRef]
29. Nitsch-Osuch, A.; Kuchar, E.; Topczewska-Cabanek, A.; Wardyn, K.; Życińska, K.; Brydak, L. Incidence and Clinical Course of Respiratory Viral Coinfections in Children Aged 0–59 Months. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2016**, *905*, 17–23. [CrossRef]
30. Zhang, S.; Akmar, L.Z.; Bailey, F.; Rath, B.A.; Alchikh, M.; Schweiger, B.; Lucero, M.G.; Nillos, L.T.; Kyaw, M.H.; Kieffer, A.; et al. Cost of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infection Management in Young Children at the Regional and Global Level: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Infect. Dis.* **2020**, *222* (Suppl. 7), S680–S687. [CrossRef]
31. Reeves, R.M.; Hardelid, P.; Gilbert, R.; Warburton, F.; Ellis, J.; Pebody, R.G. Estimating the burden of respiratory syncytial virus (RSV) on respiratory hospital admissions in children less than five years of age in England, 2007–2012. *Influenza Other Respir. Viruses* **2017**, *11*, 122–129. [CrossRef]
32. Bardsley, M.; Morbey, R.A.; Hughes, H.E.; Beck, C.R.; Watson, C.H.; Zhao, H.; Ellis, J.; Smith, G.E.; Elliot, A.J. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: A retrospective observational study. *Lancet Infect. Dis.* **2022**. [CrossRef]

33. Bögli, J.; Güsewell, S.; Strässle, R.; Kahlert, C.R.; Albrich, W.C. Pediatric hospital admissions, case severity, and length of hospital stay during the first 18 months of the COVID-19 pandemic in a tertiary children's hospital in Switzerland. *Infection* **2022**, 1–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Li, Y.; Batinović, E.; Milić, P.; Markić, J. The role of birth month in the burden of hospitalisations for acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in Croatia. *PLoS ONE* **2022**, *17*, e0273962. [[CrossRef](#)]
35. Checchia, P.A.; Nalysnyk, L.; Fernandes, A.W.; Mahadevia, P.J.; Xu, Y.; Fahrbach, K.; Welliver Sr, R.C. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr. Crit. Care Med.* **2011**, *12*, 580–588. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Blanken, M.O.; Frederix, G.W.; Nibbelke, E.E.; Koffijberg, H.; Sanders, E.A.; Rovers, M.M.; Bont, L. Cost-effectiveness of rule-based immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus infections in preterm infants. *Eur. J. Pediatr.* **2018**, *177*, 133–144. [[CrossRef](#)]



OPEN

Congenital toxoplasmosis among hospitalized infants in Poland in the years 2007–2021: study based on the national hospital registry

Michał Rząd^{1,2}, Krzysztof Kanecki¹, Katarzyna Lewtak^{1✉}, Paweł Goryński³, Piotr Tyszko^{1,4}, Izabela Lewandowska-Andruszuk^{5,6} & Aneta Nitsch-Osuch¹

Congenital toxoplasmosis (CT) is a rare entity and it may pose a life-threatening risk for the newborns. The aim of the study was to evaluate the incidence and other selected factors of CT in Poland. Our study is a population-based study on CT patients in 2007–2021. The study was based on 1504 hospitalization records of first-time diagnosis of CT in newborns. In the study group, we observed 763 males (50.7%) and 741 females (49.3%). The mean and median age was 31 days and 10 days, respectively. Based on the hospital registry, the mean annual CT incidence was estimated to be 2.6 per 10,000 live births (95% CI 2.0–3.2 per 10,000 live births). The incidence of CT cases fluctuated over the years 2007–2021, with the highest incidence in 2010 and the lowest one in 2014. There were no statistically significant differences between the incidence of CT in relation to sex or place of residence. The periodic fluctuations in the number of cases of congenital toxoplasmosis indicates the need to develop effective prevention programs to effectively counteract the disease and its consequences.

Toxoplasma gondii infection is one of the most common protozoal infections in the human population¹. *T. gondii* causes a disease in humans called toxoplasmosis. The main reservoir of *T. gondii* in the environment is found in rodents, which can then be ingested by cats, which are the only known definitive host of this parasite. Humans can become infected by ingesting food or water contaminated with cat faeces, eating raw or undercooked meat, through blood transfusions, during the solid organ transplantation or from the mother through the placenta^{1,2}. A special form of toxoplasmosis is congenital toxoplasmosis (CT). It is defined as a vertical infection of the foetus and it takes different clinical forms. The severity of the disease depends on the gestational age at which the mother became infected. After maternal infection in the last trimester of pregnancy, infants usually do not present symptoms at birth, while those infected in the first or second trimester are at an increased risk of serious complications such as miscarriage, intrauterine growth restriction, intrauterine calcification, hydrocephalus, retinitis and other ocular and neurological diseases^{3,4}. In the first trimester, the risk of disease transmission is the lowest, of a few to 15%, in the second trimester it is just over 40%, and in the third trimester it rises to over 70%⁵. In contrast, the symptoms of CT are found more often in the case of an infection in the early stages of pregnancy. On average, the absolute risk of vertical transmission to the foetus is about 25–29%. Postnatally, only 10% of foetuses show clinical signs. One-third of the diseases have a severe course⁶. As pregnancy progresses, the risk of foetal intracranial lesions from CT decreases⁷. Another issue is the increased rate of miscarriages and intrauterine foetal deaths in the case of infections at an early stage of pregnancy⁸. The diagnosis of *T. gondii* infection in pregnancy is important for the prevention of the complications that this infection can cause in the foetus and later in the newborn. CT can cause permanent neurological and ophthalmic damage^{9,10}. In the diagnosis of toxoplasmosis in a pregnant woman, serological response has a significant importance. During the diagnostic

¹Department of Social Medicine and Public Health, Medical University of Warsaw, 3 Oczki Str., 02-007 Warsaw, Poland. ²Doctoral School, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland. ³National Institute of Public Health NIH - National Research Institute, Warsaw, Poland. ⁴Institute of Rural Health in Lublin, Lublin, Poland. ⁵Department of Obstetrics, Gynaecology and Gynaecologic Oncology, Mazovian Specialist Hospital, Radom, Poland. ⁶Faculty of Medical Sciences and Health Sciences, Kazimierz Pulaski University of Technology and Humanities, Radom, Poland. ✉email: katarzyna.lewtak@wum.edu.pl

procedure, the titres of antibodies produced after contact with the protozoan at different stages of pregnancy are evaluated. If an active infection is detected, targeted treatment is possible^{10,11}. What is more, with prenatal ultrasound, congenital malformations in the foetus can be visualized¹⁰.

In Germany, current data show a high rate of past *Toxoplasma gondii* infections in the general population, ranging from 20 to 77%, depending on age¹². In Turkey, the incidence rate of toxoplasmosis ranges from 17.5 to 69.5%¹¹.

In France, 0.2–0.25% of women become infected with *T. gondii* during pregnancy⁶. In a study of TORCH antibody seroepidemiology in China, the overall prevalence of IgG anti-*T. gondii* in women of childbearing age was 1.71% and IgM antibodies were 0.30%. Moreover, the rate of primary *T. gondii* infections in the study population was 0.08%¹³. Another study based on TORCH screening in 18,104 women at Xi'an University Hospital found *T. gondii* IgG/IgM seropositivity of 4.35%/0.35%¹⁴.

The global estimated incidence of CT varies by region from 5 to 34 cases per 10,000 live births and it averages 15 cases per 10,000 live births worldwide¹⁵. Detailed epidemiological studies from recent years indicate that the CT incidence varies in different regions of the world, which may be related to access to medical services in a given country and socio-economic conditions. The following incidence rates have been observed across countries: 1 per 10,000 live births in Austria, 2.1 per 10,000 in Denmark, 2.9 per 10,000 in France^{16–18}. Studies from Morocco have shown an incidence of 3.9–8 per 10,000¹⁹. Data from Brazil vary from study to study and show the incidence of 4–23 per 10,000^{7,20,21}. There are no current epidemiological data from the US, and the most recent ones estimate the incidence of CT at 1 per 10,000²¹. A cross-sectional study conducted in China found CT incidence of 0.07 per 10,000 hospitalized newborns in 27 children's hospitals in the years 2015–2020²². The rate is as high as 18 per 10,000 in Panama, Latin America, where the history of *T. gondii* infection can be found in more than 90% of the population at the age of over 60²³.

Data from Poland are limited. In Poland, the standard of perinatal care is defined by the decree of the Polish Minister of Health from August 16, 2018. One of the pillars of this legislation are guidelines for the prevention of infectious diseases in the perinatal period. According to the guidelines, every pregnant woman should have a titre of IgM and IgG antibodies to *T. gondii* measured by the 10th week of pregnancy, and in the case of a negative IgG result, the test should be repeated between the 21st and 26th week of pregnancy²⁴. There are no data that assess CT incidence at the national level. Available studies refer to single obstetric and neonatal centres, or they are limited to single regions of the country. The median age of women diagnosed with primary toxoplasmosis during pregnancy was 28 years²⁵. The incidence of CT in Poland, based on data from the Poznan region in 1998–2000, was determined at 10.8 per 10,000²⁶. In a study conducted in 8281 pregnant women in Lodz in the years 2004–2012, IgM and IgG antibodies to *T. gondii* were detected in 9.7% and 40.6% of patients, respectively. Based on literature data on the transmission rate in pregnancy, the incidence of CT was estimated by the authors at 18 per 10,000²⁷.

The importance of an early diagnosis and treatment of CT for public health may constitute a crucial argument for the need to undertake research in the field of CT; in particular, the prevalence of this disease in Poland and changes in its occurrence in recent years.

The aim of the study was to evaluate CT incidence and its trends in recent years in Poland, and present comorbidities and other factors related to this disease (including the place of residence: rural versus urban areas).

Methods

Our study is a population-based, retrospective analysis of hospital discharge records of infants with CT. Data were obtained from the National Institute of Public Health in Poland, and they covered the period from 2007 to 2021. All hospitals in Poland, except psychiatric facilities, are legally required to send discharge data to the Institute. The data are anonymous and include information on hospitalizations with ICD-10 code diagnoses, dates of admission and discharge, sex, date of birth, and place of residence. All hospitalization records with primary or secondary ICD-10 P37.1 code diagnosis were included in the study. In order to limit the impact of secondary hospitalizations on the incidence of CT, the authors excluded repeated hospitalizations. A retrospective study was performed on all patients who were hospitalized in the years 2007–2021. Information on the study was submitted to the local bioethics committee. CT often requires advanced differential diagnostic procedures and treatment during hospitalization. Therefore, hospitalized cases may provide a good basis for estimating the incidence. We assumed that CT diagnoses were made in hospitals on the basis of the most current and widely used diagnostic criteria.

Based on ICD-10 codes, we analysed associated diseases in the study group. Diseases were analysed within larger subject groups of ICD-10 that ranged from A00 to U89. R00–R99 ICD10-codes were not taken into consideration. Due to the inclusion criteria and the presence of code P37.1 in all patients, the analysis of comorbidities in the P00–P99 range was refined to specific ICD-10 codes. We presented the most frequent diseases that occurred in a minimum of 5% of patients in the analysis.

To perform most statistical analyses, Statistica (TIBCO Software Inc, version 13) was used²⁸. WINPEPI²⁹ was used to perform chi-square tests. For continuous variables with normal or non-normal distribution, respectively, means and 95% confidence intervals or medians and IQR were computed. For nominal variables, counts and percentages were analysed. Hospitalization rates related to CT infection were calculated as the estimated number of unique patients per 10,000 live births, using data (national census) from the Central Statistical Office of Poland³⁰. To assess trends, we used linear regression. To assess normal distribution, we used Shapiro–Wilk test. We applied the Levene's test to evaluate equality of variances. When normality assumptions were not met, non-parametric tests (Chi-square, U Mann–Whitney) were applied. A two-sided p-value lesser than 0.05 was considered to be statistically significant.

Ethics approval and consent to participate. This study did not involve human participants, data, or tissue. It was conducted using only aggregated and anonymized data. Institutional review board approval was not required. All methods were carried out in accordance with relevant guidelines and regulations.

Results

We analysed the total number of 2131 hospital discharge records of CT patients in 2007–2021. The study group consisted of 1504 hospitalization records of first-time diagnosis of CT in newborns: 763 males (50.7%) and 741 females (49.3%). In this group, 89.7% patients were infants up to 90 days of age and 69.8% were neonates up to 28 days of age. The distribution of age at the diagnosis during first-time hospitalizations is presented in Fig. 1. The mean and median age was 31 days (95% CI 29–34 days) and 10 days (IQR: 0–36 days), respectively. Based on hospital registry, the mean annual CT incidence was estimated to be 2.6 per 10,000 live births (95% CI 2.0–3.2 per 10,000 live births). The incidence of CT fluctuated between 2007 and 2021, with the highest incidence in 2010 and the lowest in 2014. In Fig. 2, we presented the incidence of CT in Poland, after a comparison with public demographic data. The incidence was expressed as the number of cases per 10,000 live births per year. No significant linear trend was found considering the entire period studied. To verify significant changes in CT incidence during the study period, the incidence (Fig. 2) was first divided into 3 periods: 2007–10 (A), 2011–15 (B) and 2016–21 (C), and then compared using the Kruskal–Wallis H test ($P < 0.01$). In post-hoc analysis that used multiple comparisons of mean ranks for all groups, there was a significantly higher incidence of CT in period A compared to period B ($P < 0.005$). No significant differences were observed between periods A and C or B and C. Figure 3 shows the number of first-time hospitalizations of infants in Poland with a diagnosis of CT in each year of the analysed period. The extreme values for the data occur at the same time points as presented in Fig. 2. There were no statistically significant differences between the incidence of CT across sex (chi-square test) or in the comparison between rural and urban areas (chi-square test). In the analysed period, 8 deaths were recorded (0.5% of all patients): 5 males and 3 females. In 6 of the 8 deaths, congenital toxoplasmosis was identified as the primary or secondary cause of death. In the remaining cases, cardiovascular diseases were the cause of death in one and respiratory diseases in the second case.

The most common comorbidities were congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities (ICD-10: Q00–Q99; 13.4% of all patients), neonatal jaundice from other and unspecified causes (P59.0–P59.9; 11.8%), congenital cytomegalovirus infection (P35.1; 11.2%), disorders related to short gestation and low birth weight, not elsewhere classified (P07.0–P07.9; 5.9%), certain infectious and parasitic diseases (A00–B99; 5.4%) and diseases of the nervous system (G00–G99; 5.2%).

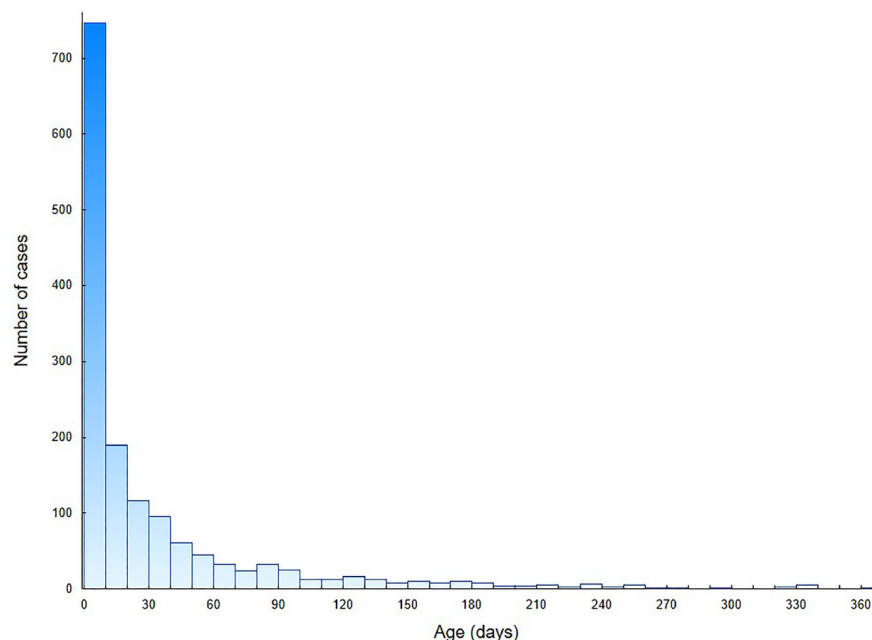


Figure 1. Number of first-time CT hospitalizations in Poland per patients' age.

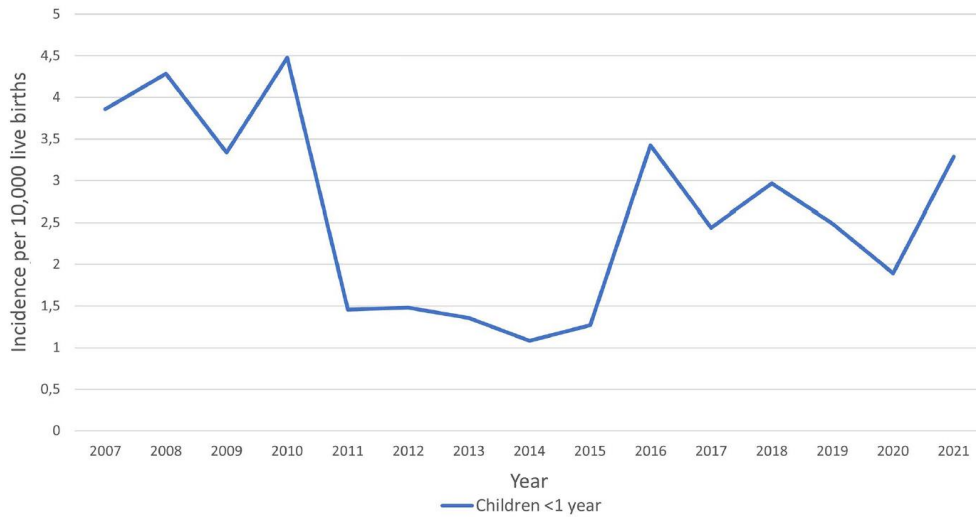


Figure 2. Incidence trends of CT in Poland, 2007–2021.

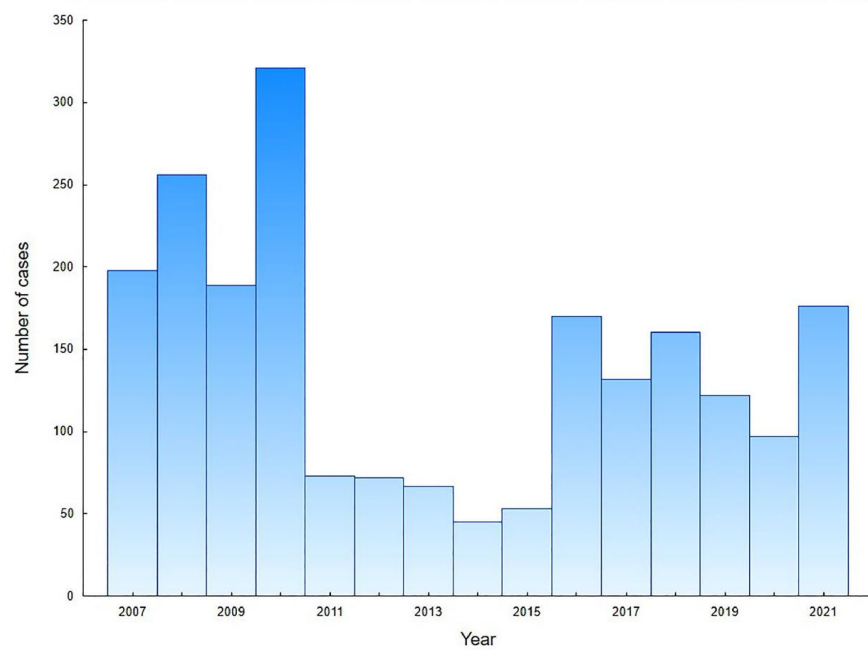


Figure 3. Number of first-time CT hospitalizations in Poland, 2007–2021.

Discussion

As shown in Fig. 1, more than two-thirds of the study group were in the neonatal group of patients aged until 28 days. The median age was 10 days, while the average age was 31 days. The age distribution may be due to the diagnostic capabilities of CT, including prenatal serological screening for toxoplasmosis, which is imposed by legal regulations in Poland²⁴. In addition, in the group of mothers suspected of having active toxoplasmosis

during pregnancy, amniocentesis can be performed to determine *T. gondii* DNA material based on PCR, which has specificity of 100% and sensitivity of 90%³¹. Furthermore, tests such as prenatal and postnatal ultrasound can highlight characteristic lesions such as calcifications in the brain¹⁰. Modern diagnostic methods result in the early detection of the disease and the possibility of quick implementation of necessary treatment. CT diagnosis can also take place in the following months of life, due to the existence of a spectrum of symptom severity, depending on the stage of pregnancy at which the foetus was infected^{3,4}.

Between 2007 and 2021, there was an average of about 380,000 live births per year in Poland. The incidence of CT in the years 2007–2021 was 2.6 per 10,000 live births. Compared to the previously available data on the Polish population, this is a relatively low rate. Studies from the Poznan region that focused on the years 1998–2000 estimated the incidence of CT at 10.8 per 10,000. Based on the studies conducted in Lodz in 2004–2012 which assessed the serological status of pregnant women, the extrapolation of data set the incidence of CT at 18 per 10,000. None of the studies assessed the incidence of CT at a nationwide level. An additional factor overestimating the rates may have been the fact that the studies were limited to referral centres, which may have aggregated cases of complicated pregnancies, such as those with coexisting toxoplasmosis. In addition, only the first study assessed CT directly, but it was done in the last century, while the second study only extrapolated the serological results of pregnant women to the expected incidence of CT among newborns^{26,27}.

A comparison on a global scale indicates that the incidence of the disease in Poland is lower than the assumed global average of 15 cases per 10,000 live births¹⁵. An analysis of detailed data from individual countries shows that the incidence of CT at 2.6 per 10,000 live births is similar to that in other European countries, such as Austria (1 per 10,000), Denmark (2.1 per 10,000), and France (2.9 per 10,000)^{16–18}. These results are also similar to available data from the US (1 per 10,000)²¹. It should be noted that data from the physician-reported case registry in Poland indicate a lower incidence rate than it has been estimated in this study³². The official European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) report on CT in 2019 indicates the incidence of 0.51 per 10,000 live births in Europe. When comparing these data with available studies from individual countries, including the study presented here, the information provided by the ECDC may be underestimated, for example, due to international reporting issues³³. There is some contrast between these results and data from countries such as Morocco (3.9–8 per 10,000), Brazil (4–23 per 10,000), and Panama (18 per 10,000), where the incidence is significantly higher^{7,19–21,23}. Differences in CT incidence across regions may be due to factors such as access to medical care, socioeconomic conditions, level of public awareness of TORCH infections, national public health standards, and hygienic conditions. The data for Poland puts this country among other developed Western countries, which may be due to both broad access to modern diagnostic and treatment methods, educational programs and legal solutions to reduce CT infections²⁴. The results of a study from China on the causes of infant hospitalizations in the years 2015–2020 showed a very low incidence of CT, as only 0.07 per 10,000 hospitalized children under 1 year of age (5 cases) were reported. These data determined the results only for a selected group of tertiary hospitals in China²².

As presented in Fig. 2, the incidence of CT in Poland in the years 2007–2021 fluctuated, with the highest incidence in 2010 and the lowest one in 2014. As we can observe in Fig. 2, lower incidence values were registered between 2011 and 2015, relative to other years of the study period. Globally, a decreasing trend in seropositivity against *T. gondii* is observed, but this does not always reflect a direct decrease in CT incidence. It is believed that the influence of a number of factors, such as demographic structure, cyclical changes in the percentage of the population susceptible to infection, and dynamically changing legal and socio-health conditions may result in a sinusoidal trend in CT incidence in individual societies over many years³⁴.

The study analysed comorbidities. In the study group, the most common concomitant diagnoses were those described in the literature as occurring in the course of CT, such as malformations and deformations (13.3% of all patients), neonatal jaundice (11.9%), prematurity and low birth weight (5.8%) and diseases of the nervous system (5.2%). The above symptoms and diseases correspond to those typically seen in CT. The most characteristic triad of symptoms are chorioretinitis, intracranial calcifications, and hydrocephalus, but prematurity, spontaneous abortion, stillbirth, liver or spleen enlargement, jaundice, fever, microcephaly, hearing abnormalities, pneumonia, myocarditis, and many others can also be observed^{2,8–10}. Attention is also drawn to the frequent congenital co-infection with CMV (11.3%), which could have exacerbated the neurological changes caused by both pathogens.

During the study, 8 hospital deaths of CT patients occurred (0.5% of the whole group)—congenital toxoplasmosis was identified as the primary or secondary cause of death in 6 of the 8 deaths. In the remaining cases, cardiovascular diseases were the cause of death in one and respiratory diseases in the second case. Given the possibility of developmental abnormalities of various organs and various severity in CT, these deaths may also have been indirectly related to CT^{3,4}. This is a relatively low figure. Another study conducted in the years 1974–2007, where causes of infant deaths in Japan were analysed, found two neonatal deaths due to CT (0.001% of all neonatal deaths)³⁵. However, the mortality rate may be underestimated due to miscarriages early in pregnancy, which can occur during intrauterine infection.

No significant gender differences were observed in the study with regard to the incidence, which is consistent with the ECDC report on CT in Europe, where the female-to-male ratio was 1:1³³.

Based on data for Poland from 2007 to 2021, there were no significant differences between the incidence of CT according to the place of residence (urban versus rural areas). Although based on data from a single centre in the capital city, rural residence was found to be an independent risk factor for toxoplasmosis in pregnant women in Poland, this does not translate into a higher incidence of CT in infants from rural areas²⁵. The lack of differences between urban and rural areas may also be due to the standards of care applied throughout the country, which are defined by legal regulations. These standards specify, in addition to the methods of early detection and implementation of effective treatment, appropriate education of pregnant patients on the potential risks and ways of infection with *T. gondii*²⁴. Improvement of access to medical care in Poland, as well as availability of

educational materials and recommendations on the Internet may lead to a reduction in the differences between incidence in urban and rural populations, despite greater environmental exposure.

Despite its advantages, the presented study also has its limitations, mainly due to its retrospective nature. In the course of the analysis, we did not verify the findings on the basis of which CT was diagnosed. We assume that the diagnosis is based on the most current, widely used diagnostic criteria for this disease entity. The incidence of CT in Poland was assessed on the basis of first-time hospitalizations for the disease, due to the need for specialized testing and implementation of treatment when the disease occurs in newborns. In addition, the date of hospitalization after birth may inaccurately represent the actual date of diagnosis, due to the possibility of prenatal detection. Due to these limitations, the incidence by year may have been represented inaccurately, but the long observation period and large sample size of the data obtained from the national registry may minimize this imprecision.

Conclusions

The average incidence of CT in Poland in 2007–2021 is similar to that in other European countries. The periodic increase in CT incidence indicates the need for further education of the population and the development of effective prenatal diagnosis and treatment programs. In our study, hospital mortality among infants with CT in Poland was relatively low. Despite potentially increased environmental exposure, no significant differences in CT incidence were found between rural and urban areas. Periodic fluctuations in the number of cases of congenital toxoplasmosis indicates the need to develop effective prevention programs to effectively counteract the disease and its consequences.

Data availability

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

Received: 3 May 2023; Accepted: 6 July 2023

Published online: 08 July 2023

References

1. Tenter, A. M., Heckeroth, A. R. & Weiss, L. M. *Toxoplasma gondii*: From animals to humans. *Int. J. Parasitol.* **30**, 1217–1258. <https://doi.org/10.1111/pim.12606> (2000).
2. McAuley, J. B. Congenital toxoplasmosis. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* **3**(suppl_1), 30–35. <https://doi.org/10.1093/pids/piu077> (2014).
3. Mejia, M. C. *et al.* A systematic review to evaluate a possible association between congenital toxoplasmosis and preterm labor. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **41**(12), e520–e524. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003723> (2022).
4. Borges, M., Magalhães Silva, T., Brito, C., Teixeira, N. & Roberts, C. W. How does toxoplasmosis affect the maternal-foetal immune interface and pregnancy. *Parasite Immunol.* **41**(3), e12606. <https://doi.org/10.1111/pim.12606> (2019).
5. Maldonado, Y. A., Read, J. S., COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Diagnosis, treatment, and prevention of congenital toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics* **139**(2), e20163860. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3860> (2017).
6. Picone, O. *et al.* Toxoplasmosis screening during pregnancy in France: Opinion of an expert panel for the CNGOE. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* **49**(7), 101814. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101814> (2020).
7. Thiebaut, R., Leproust, S., Chêne, G., Gilbert, R., SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: A meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* **369**(9556), 115–122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60072-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60072-5) (2007).
8. Piao, L. X. *et al.* Cellular immunopathogenesis in primary toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Parasite Immunol.* **40**(9), e12570. <https://doi.org/10.1111/pim.12570> (2018).
9. Ahmed, M., Sood, A. & Gupta, J. Toxoplasmosis in pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **255**, 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.10.003> (2020).
10. Peyron, F. *et al.* Maternal and congenital toxoplasmosis: Diagnosis and treatment recommendations of a french multidisciplinary working group. *Pathogens* **8**(1), 24. <https://doi.org/10.3390/pathogens8010024> (2019).
11. Beder, D. & Esenkaya Taşbent, E. General features and laboratory diagnosis of toxoplasma gondii infection. *Turkiye Parazitol. Derg.* **44**(2), 94–101. <https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2020.6634> (2020).
12. Pleyer, U., Gross, U., Schlüter, D., Wilking, H. & Seeber, F. Toxoplasmosis in Germany. *Dtsch. Arztebl. Int.* **116**(25), 435–444. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0435> (2019).
13. Qi, Y. *et al.* Seroepidemiology of TORCH antibodies in the reproductive-aged women in China. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **254**, 114–118. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.09.010> (2020).
14. Wang, L. C., Yan, F., Ruan, J. X., Xiao, Y. & Yu, Y. TORCH screening used appropriately in China?—three years results from a teaching hospital in northwest China. *BMC Pregnancy Childbirth.* **19**(1), 484. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2642-7> (2019).
15. Torgerson, P. R. & Mastroiacovo, P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull. World Health Organ.* **91**(7), 501–508. <https://doi.org/10.2471/BLT.12.111732> (2013).
16. Prusa, A. R. *et al.* The Austrian toxoplasmosis register 1992–2008. *Clin. Infect. Dis.* **60**(2), e4–e10. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu724> (2015).
17. Schmidt, D. R. *et al.* The national neonatal screening programme for congenital toxoplasmosis in Denmark: Results from the initial four years, 1999–2002. *Arch. Dis. Child.* **91**(8), 661–665. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.066514> (2006).
18. Villena, I. *et al.* Toxosurv network and national reference centre for toxoplasmosis. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: First results from a national surveillance system. *Euro. Surveill.* **15**(25), 19600. <https://doi.org/10.2807/ese.15.25.19600-en> (2010).
19. El Bissati, K. *et al.* Global initiative for congenital toxoplasmosis: An observational and international comparative clinical analysis. *Emerg. Microbes Infect.* **7**(1), 165. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0164-4> (2018).
20. de Melo Inagaki, A. D. *et al.* Birth prevalence and characteristics of congenital toxoplasmosis in Sergipe, North-east Brazil. *Trop. Med. Int. Health* **17**(11), 1349–1355. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2012.03079.x> (2012).
21. Dubey, J. P., Murata, F. H. A., Cerqueira-Cézar, C. K., Kwok, O. C. H. & Villena, I. Congenital toxoplasmosis in humans: An update of worldwide rate of congenital infections. *Parasitology.* **148**(12), 1406–1416. <https://doi.org/10.1017/S0031182021001013> (2021).
22. Zhang, L. *et al.* The epidemiology and disease burden of congenital TORCH infections among hospitalized children in China: A national cross-sectional study. *PLoS Negl Trop Dis.* **16**(10), e0010861. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010861> (2022).
23. Felin, M. S. *et al.* Building programs to eradicate toxoplasmosis part I: Introduction and overview. *Curr. Pediatr. Rep.* **10**(3), 57–92. <https://doi.org/10.1007/s40124-022-00269-w> (2022).

24. Radon-Pokracka, M. *et al.* Assessment of the implementation of the infectious diseases screening programmes among pregnant women in the lesser Poland region and comparison with similar programmes conducted in other European Union countries. *Ginekol. Pol.* **88**(3), 151–155. <https://doi.org/10.5603/GPa2017.0029> (2017).
25. Bienkowski, C. *et al.* Analysis of preventable risk factors for toxoplasma gondii infection in pregnant women: Case-control study. *J. Clin. Med.* **11**(4), 1105. <https://doi.org/10.3390/jcm11041105> (2022).
26. Paul, M., Petersen, E. & Szczapa, J. Prevalence of congenital *Toxoplasma gondii* infection among newborns from the Poznań region of Poland: Validation of a new combined enzyme immunoassay for *Toxoplasma gondii*-specific immunoglobulin A and immunoglobulin M antibodies. *J. Clin. Microbiol.* **39**(5), 1912–1916. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.5.1912-1916.2001> (2001).
27. Nowakowska, D. *et al.* Age-associated prevalence of *Toxoplasma gondii* in 8281 pregnant women in Poland between 2004 and 2012. *Epidemiol. Infect.* **142**(3), 656–661. <https://doi.org/10.1017/S0950268813001179> (2014).
28. TIBCO Software Inc. Statistica (Data Analysis Software System), Version 13. <http://statistica.io>. (2017).
29. Abramson, J. H. WINPEPI updated: Computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiol. Perspect. Innov.* **8**(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1742-5573-8-1> (2011).
30. Statistics Poland. <https://stat.gov.pl>
31. Yera, H. *et al.* Molecular biology study group of the French national reference centre for toxoplasmosis evaluation of five automated and one manual method for *Toxoplasma* and human DNA extraction from artificially spiked amniotic fluid. *Clin. Microbiol. Infect.* **24**(10), 1100.e7–1100.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.014> (2018).
32. National Institute of Public Health in Poland, Department of Epidemiology and Surveillance of Infectious Diseases, Laboratory of Monitoring and Epidemiological Analysis. http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
33. ECDC - Congenital toxoplasmosis - Annual Epidemiological Report for 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/congenital-toxoplasmosis-annual-epidemiological-report-2019>
34. Milne, G. C., Webster, J. P. & Walker, M. Is the incidence of congenital toxoplasmosis declining?. *Trends Parasitol.* **39**(1), 26–37. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2022.10.003> (2023).
35. Hoshino, T., Kita, M., Imai, Y. & Yamakawa, M. Incidence of death from congenital toxoplasmosis in 0–4-year-old children in Japan. *Pediatr. Int.* **56**(4), 637–639. <https://doi.org/10.1111/ped.12386> (2014).

Author contributions

M.R., K.K., K.L., P.G., P.T., I.L.-A., A.N.-O.: Conceptualization; M.R., K.K., P.G., P.T.: Methodology, Formal analysis; M.R., K.K., K.L.: Writing- Original draft preparation; M.R., K.K., K.L., P.G., P.T.: Visualization, Investigation; A.N.-O.: Supervision, Project administration; M.R., K.K., K.L., P.G., P.T., I.L.-A., A.N.-O.: Writing- Reviewing and Editing. All authors approved the final version of the manuscript.

Funding

The authors declare that no external funds, grants, or other support were received during the data collection and preparation of this manuscript.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to K.L.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2023, corrected publication 2023

Podsumowanie wyników

W **Publikacji nr 1** (Rząd M, Nitsch-Osuch A, Tyszko PZ, Goryński P, Bogdan M, Lewtak K, Kanecki K. Congenital herpes simplex virus infection among hospitalized infants in Poland. *Ann Agric Environ Med.* 2021 Dec 29;28(4):612-616) przeanalizowano 2391 hospitalizacji niemowląt z powodu wrodzonego zakażenia wirusem opryszczki zwykłej (cHSV) w Polsce w latach 2014-2019. Po wykluczeniu powtarzanych (kolejnych) pobytów szpitalnych, wyodrębniono grupę 1573 unikalnych pacjentów, których pierwszorazowe hospitalizacje zostały poddane dalszej eksploracji. W tej grupie, 70,1% hospitalizowanych stanowiły niemowlęta do 90 dnia życia. Średnia i mediana wieku badanej grupy wynosiły odpowiednio 98 dni (95% CI: 94,5-101,8 dni) oraz 70 dni (IQR: 53-104 dni). W oparciu o dane demograficzne GUS wyliczono średnią zapadalność na cHSV na poziomie 69 na 100.000 żywych urodzeń. Liczba zachorowań wahała się na przestrzeni badanego okresu, z istotnym trendem spadkowym w latach 2015-2019 ($p < 0,01$). Porównano dodatkowo zapadalność na cHSV w zależności od miejsca zamieszkania. Wykazano, że wśród pacjentów mieszkających w mieście, zapadalność była wyższa, względem mieszkańców wsi (88 *versus* 40 na 100.000 żywych urodzeń, $p < 0,001$). W trakcie badanego okresu, nie zareportowano zgonów szpitalnych z powodu cHSV w Polsce.

W **Publikacji nr 2** (Rząd M, Kanecki K, Lewtak K, Tyszko P, Szwejkowska M, Goryński P, Nitsch-Osuch A. Human Respiratory Syncytial Virus Infections among Hospitalized Children in Poland during 2010-2020: Study Based on the National Hospital Registry. *J Clin Med.* 2022 Oct 31;11(21):6451) do badania włączono 57.552 hospitalizacje dzieci poniżej 5 roku życia z powodu zakażenia wirusem RSV w Polsce, w latach 2010-2020. Wśród hospitalizowanych dzieci dominowali chłopcy (57,2%; $p < 0,0001$). W całej analizowanej grupie średnia i mediana wieku wynosiły odpowiednio 232 dni (95% CI: 230-234 dni) oraz 132 dni (IQR: 63-271 dni). Na przestrzeni analizowanego okresu, zaobserwowano istotny wzrost liczby hospitalizacji z powodu zakażeń RSV w Polsce ($R^2=0,93$, $p < 0,0001$). Największą liczbę pobytów w szpitalu z powodu tej infekcji wirusowej obserwowano w okresie od stycznia do marca. Średni wskaźnik hospitalizacji z powodu zakażenia RSV dla dzieci poniżej 5 roku życia w Polsce, w latach 2010-2020 wyniósł 267,5 na 100.000 osobo-lat. Dodatkowo dzieci z rejonów miejskich charakteryzowały się istotnie

wyższym wskaźnikiem hospitalizacji względem tych z obszarów wiejskich (267 versus 256 na 100.000, $p < 0,001$). Osobną analizą objęto podgrupę niemowląt do ukończenia 1 roku życia, tj. 47.041 hospitalizacji (81,7% wszystkich przypadków). Dzieci do ukończenia 90 dnia życia stanowiły w tej podgrupie 36,8%, natomiast te do ukończenia 180 dnia życia 61,7%. Hospitalizowane z powodu RSV dzieci płci męskiej były istotnie starsze niż te płci żeńskiej (128,5 versus 119,5 dni, $p < 0,0001$). Średni wskaźnik hospitalizacji z powodu infekcji RSV wśród niemowląt w Polsce w latach 2010-2020 wyniósł 1132 na 100.000 osobo-lat. W tej podgrupie pacjentów nie zaobserwowano istotnych różnic w liczbie hospitalizowanych w zależności od miejsca zamieszkania. Zidentyfikowano natomiast istotny wzrost liczby hospitalizacji na przestrzeni eksplorowanego okresu ($R^2=0,90$, $p < 0,0001$). W analizowanym okresie odnotowano 45 zgonów – 22 dzieci płci męskiej oraz 23 płci żeńskiej. Średnia i mediana wieku w chwili zgonu wynosiła odpowiednio 319 dni (95% CI: 218-421 dni) oraz 162 dni (IQR 99-482 dni). Spośród tej podgrupy, 26 zgonów dotyczyło dzieci z regionów miejskich, 18 z regionów wiejskich, natomiast w jednym przypadku miejsce zamieszkania nie było znane.

Publikacja nr 3 (Rząd M, Kanecki K, Lewtak K, Goryński P, Tyszko P, Lewandowska-Andruszuk I, Nitsch-Osuch A. Congenital toxoplasmosis among hospitalized infants in Poland in the years 2007-2021: study based on the national hospital registry. Sci Rep. 2023 Jul 8;13(1):11060) objęła spośród cyklu publikacji największy przedział czasu, bo aż 15-letni. Celem badania była eksploracja trendów epidemiologicznych wrodzonej toksoplazmozy w Polsce w latach 2007-2021. W trakcie analizowanego okresu zidentyfikowano 2131 hospitalizacji z powodu wrodzonej toksoplazmozy, w tym 1504 pierwszorazowych hospitalizacji, które poddano szczegółowej analizie. Grupę badaną stanowiło 763 dzieci płci męskiej (50,7%) oraz 741 dzieci płci żeńskiej (49,3%). Średnia i mediana wieku w trakcie diagnozy wynosiły odpowiednio 31 dni (95% CI: 29-34 dni) oraz 10 dni (IQR 0-36 dni). W badanej grupie, dzieci do 90 dnia życia stanowiły 89,7% wszystkich hospitalizowanych niemowląt, zaś noworodki do 28 dnia życia 69,8%. W oparciu o dane z krajowego rejestru chorobowości szpitalnej oraz dane demograficzne pochodzące z GUS, obliczono średnią roczną zapadalność na toksoplazmozę wrodzoną w Polsce. Wynosiła ona w analizowanym okresie 2,6 (95% CI: 2-3,2) na 10.000 żywych urodzeń. Wartość tego wskaźnika wahała się w poszczególnych latach, ze szczytem w 2010 roku i najniższą wartością w 2014 roku. Nie odnotowano istotnych różnic ze względu na płeć oraz miejsce

zamieszkania (wieś/miasto). W analizowanym okresie zarejestrowano 8 zgonów szpitalnych (0,5% wszystkich pacjentów hospitalizowanej z powodu wrodzonej toksoplazmozy) – 5 dzieci płci męskiej i 3 płci żeńskiej. W 6 z 8 przypadków wrodzona toksoplazmoza została zidentyfikowana jako przyczyna zgonu. W wyżej wymienionym badaniu, pogłębiono eksplorację danych o analizę współchorobowości. Na podstawie danych stwierdzono, że najczęstszymi grupami chorób były wady rozwojowe wrodzone, zniekształcenia i aberracje chromosomowe (13,4% wszystkich pacjentów), żółtaczka noworodków spowodowana innymi i nieokreślonymi przyczynami (11,8%), wrodzone zakażenie wywołane przez wirus cytomegalii (11,2%), zaburzenia związane z krótkim czasem trwania ciąży i niską masą urodzeniową (5,9%), wybrane choroby zakaźne i pasożytnicze (5,4%) oraz choroby układu nerwowego (5,2%).

Każda z wyżej wymienionych prac, według najlepszej wiedzy autorów, była pierwszym takim opracowaniem, kompleksowo odnoszącym się do epidemiologii danej choroby na terenie całej Polski na przestrzeni wielu lat. W wyniku prowadzonych badań, przedstawiono istotne dane epidemiologiczne dotyczące cHSV, zakażeń RSV czy występowania wrodzonej toksoplazmozy. Jest to szczególnie ważne ze względu na istotność kliniczną tych zakażeń oraz ich wpływ na sytuację zdrowotną i dobrostan niemowląt.

Wrodzone zakażenia wirusem opryszczki zwykłej mogą prowadzić do długoterminowych zaburzeń rozwojowych w zakresie układu nerwowego, rozsianej choroby płodu i noworodka z zajęciem wielu narządów (najczęściej płuc i wątroby), regionalnych zaburzeń układu nerwowego z lub bez zajęcia skóry, choroby ograniczonej do skóry, oczu i jamy ustnej, a nawet do poronień czy martwych urodzeń [16,17].

Zakażenia wirusem RSV wg opublikowanych przez innych autorów wyników doświadczy ponad 95% dzieci w wieku do drugiego roku życia [18]. Część z nich może rozwinąć ciężką postać infekcji z zapaleniem oskrzelików, oskrzeli czy płuc i nierzadko niewydolność oddechową, wymagającą intensywnej terapii. Objawom może towarzyszyć katar, kaszel, gorączka, a także sinica obwodowa lub centralna w wyniku hipoksji. Infekcja wirusowa może stanowić bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia i życia chorego dziecka [15]. Ze względu na powiązanie dużej ilości zgonów w populacji pediatrycznej (szczególnie wśród niemowląt poniżej 6 miesiąca życia), międzynarodowi eksperci zalecają nadzór na poziomie krajowym nad przypadkami zakażeń RSV [19].

Wrodzona toksoplazmoza jest wertykalnym zakażeniem, które może być wyjątkowo niebezpieczne dla płodu i zdrowia noworodka. W zależności od momentu transmisji, może ona objawiać się m.in. wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu, zwapnieniami, wodogłowiem, powikłaniami okulistycznymi oraz neurologicznymi, a nawet poronieniami czy martwymi urodzeniami [20,21].

Każda z wymienionych chorób ma istotne znaczenie zdrowotne i społeczne, ujawniające się między innymi poprzez wpływ zdrowotny bezpośrednio na dotknięte chorobą niemowlęta, wpływ społeczny na funkcjonowanie ich rodzin oraz stan zdrowotny kolejnych pokoleń, wpływ organizacyjny na system ochrony zdrowia i stawiane mu wyzwania oraz wpływ ekonomiczny związany z leczeniem samych chorób, a także ich długoterminowych powikłań. Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe aspekty, a także jeden z głównych paradygmatów współczesnej medycyny, czyli postępowanie oparte na EBM (ang. *Evidence Based Medicine*), należy poszukiwać nowej wiedzy także w obszarze epidemiologii tych jednostek chorobowych, popartej badaniami prowadzonymi na całej populacji kraju. Dzięki temu rezultaty dociekań badawczych mogą sprzyjać redukcji liczby zachorowań, ograniczeniu cierpienia, powikłań oraz skutków zdrowotnych, społecznych i ekonomicznych w perspektywie całej populacji polskiej. Wyniki przedstawionych badań pozwoliły na opracowanie między innymi dalszych analiz na poziomie europejskim [13], przygotowanie zaleceń ekspertów [15], a także raportów opublikowanych przez największe agencje działające w obszarze zdrowia i kontroli chorób zakaźnych Europy [11].

Dane pochodzące z narodowych rejestrów chorobowości lub hospitalizacji są wykorzystywane w badaniach epidemiologicznych na całym świecie [22]. Szczególnym przykładem szerokiego wykorzystania tego typu informacji są kraje skandynawskie takie jak m.in. Dania [23], Finlandia [24], Szwecja [25] czy Norwegia [26], a także inne kraje europejskie [27,28] czy Ameryki Północnej [22]. Wykorzystanie krajowego rejestru chorobowości szpitalnej w badaniach epidemiologicznych w Polsce może być wysoce użyteczne, szczególnie w przypadku chorób rzadkich (występujących rzadziej niż 5 przypadków na 10.000 ludności) [8]. W przypadku wielu jednostek chorobowych, dla których określony jest obowiązek zgłaszania przypadków zachorowania, problemem może okazać się zaburzenie raportowania związane z koniecznością wypełniania dodatkowej dokumentacji przez lekarzy (obciążenia administracyjne). Zastosowanie rejestru narodowego,

opartego na rozpoznaniach ICD-10, pomija konieczność aktywnego raportowania, opierając się na rozpoznaniu danej jednostki chorobowej oraz odpowiednim jej zakodowaniu. Dalszy proces przekazywania informacji następuje automatycznie w ramach prowadzonego Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej jako elementu badań statystyki publicznej. Analiza na poziomie całej populacji, pozwala również na zniwelowanie wpływu referencyjności ośrodka na ilość obserwowanych przypadków i możliwość bezpośredniego porównania otrzymywanych danych względem informacji demograficznych, pochodzących z innych źródeł statystyki publicznej. Niebagatelne znaczenie ma również możliwość objęcia badaniem wieloletniego okresu, co umożliwi eksplorację danych w zakresie bieżących trendów epidemiologicznych oraz adekwatne dopasowywanie polityki zdrowotnej do aktualnej sytuacji. Jak każda metoda, tak również i ta niesie ze sobą pewne ograniczenia, wynikające przede wszystkim z jej retrospektywnego charakteru. To m.in. brak możliwości weryfikacji poprawności diagnozy, przy czym zakłada się, że rozpoznania oparte były na najbardziej aktualnych, szeroko wykorzystywanych kryteriach diagnostyczno-klinicznych. Nie każda jednostka chorobowa może zostać poddana podobnej analizie. Wybór choroby lub grupy chorób powinien być oparty na konieczności hospitalizacji na którymkolwiek etapie choroby, istnieniu określonego kodu (lub grupy kodów) ICD-10 identyfikującego konkretną jednostkę chorobową/problem zdrowotny. Analizowane schorzenie powinno być jawne klinicznie, lub powinny istnieć testy, pozwalające na postawienie pewnej diagnozy. Każdorazowo, powinna być przeprowadzona wstępna analiza spójności danych w oparciu o nabyte doświadczenie w posługiwaniu się bazami danych pozyskanych z NIZP PZH-PIB, celem jak najrzetelniejszego oddania obrazu rzeczywistych zjawisk epidemiologicznych. Wykorzystanie rejestru chorobowości szpitalnej w celu analizy trendów epidemiologicznych wybranych chorób wieku niemowlęcego jest możliwe ze względu na powszechnie akceptowany fakt hospitalizacji celem postawienia diagnozy lub leczenia istotnych zjawisk zdrowotnych w tej populacji. Dane uzyskane w ten sposób mogą być punktem wyjścia do dalszych badań nad efektywnymi terapiami i/lub działaniami z obszaru promocji zdrowia i profilaktyki chorób, podejmowanymi w celu poprawy sytuacji zdrowotnej ludności oraz ograniczania społecznych nierówności w zdrowiu.

Wnioski

Wnioski z obszaru epidemiologii analizowanych chorób:

1. Zapadalność na cHSV w Polsce w latach 2014-2019 wahała się i była relatywnie wysoka na tle innych krajów, z wyraźnym trendem spadkowym w latach 2015-2019. Obserwowano większą częstotliwość zachorowań na terenach miejskich w porównaniu do terenów wiejskich co sugeruje wieloczynnikowy wpływ na występowanie tej choroby (**Publikacja nr 1**).
2. Zakażenia wirusem RSV wśród niemowląt w Polsce są narastającym problemem, a szczyt zachorowań występuje w okresie styczeń-marzec. Należy wdrożyć odpowiednie kampanie informacyjne oraz działania profilaktyczne, celem redukcji tego zagrożenia w kontekście polskiej populacji pediatrycznej (**Publikacja nr 2**).
3. Zapadalność na wrodzoną toksoplazmozę w Polsce jest podobna do odnotowywanej w innych krajach europejskich. Śmiertelność szpitalna z powodu tej choroby wśród niemowląt jest relatywnie niska. Pomimo potencjalnie większego narażenia środowiskowego, nie obserwowano wyższej zapadalności wśród populacji pochodzącej z terenów wiejskich. Okresowe wzrosty zachorowalności wskazują na konieczność edukacji zdrowotnej społeczeństwa oraz wypracowania skutecznych metod diagnostyki i leczenia prenatalnego (**Publikacja nr 3**).

Wnioski dotyczące przydatności rejestru chorobowości szpitalnej w celu analizy miar epidemiologicznych wybranych jednostek wieku niemowlęcego:

1. Krajowy rejestr chorobowości szpitalnej jest użytecznym źródłem danych, wykorzystywanym w analizie wybranych jednostek chorobowych wieku niemowlęcego w Polsce. Zbierane w rejestrze dane umożliwiają m.in. wyznaczenie częstości hospitalizacji z poszczególnych przyczyn z uwzględnieniem płci, wieku

i miejsca zamieszkania pacjentów, a także na analizę długości hospitalizacji czy śmiertelności szpitalnej.

2. Wykorzystanie rejestru ma swoje ograniczenia. Dane nt. chorobowości szpitalnej nie dają pełnego obrazu sytuacji zdrowotnej populacji - hospitalizacje są wypadkową ciężkości przebiegu choroby, możliwości ustalenia rozpoznania i zapewnienia właściwego leczenia w opiece ambulatoryjnej, selekcji przyjęć związanej z dostępnością łóżek szpitalnych, a także oddziaływania czynników społeczno-ekonomicznych. Zaletą wykorzystania rejestru jest pozyskiwanie danych z terenu całego kraju oraz wieloletni okres obserwacji.
3. Przy wyselekcjonowaniu odpowiednich jednostek chorobowych, możliwe jest określenie z relatywnie dużą precyzją takich miar epidemiologicznych jak zapadalność, śmiertelność szpitalna, współchorobowość, a także innych czynników ryzyka, takich jak m. in. wiek pacjenta w czasie postawienia diagnozy, struktura płci i występowanie choroby na terenie kraju, przyczyna zgonu oraz inne parametry związane z hospitalizacją.
4. Wykorzystanie rejestru pozwala na monitorowanie sytuacji epidemiologicznej i wykorzystania zasobów szpitalnych w leczeniu wybranych chorób zakaźnych na szczeblu krajowym, a także pozwala na dokonywanie porównań z innymi krajami, co może zostać wykorzystane w tworzeniu i modyfikowaniu polityki zdrowotnej w Polsce.

Piśmiennictwo:

1. Konstytucja Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 2 kwietnia 1997 r.; Dz.U. 1997, nr 78, poz. 483 ze zm.
2. World Health Organization. (2006). Accelerating progress towards the attainment of international reproductive health goals: a framework for implementing the WHO Global Reproductive Health Strategy. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/69353>, dostęp 21.03.2024.
3. Euro-Peristat. <https://www.europeristat.com>, dostęp 21.03.2024.
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej; Dz. U. 2018, poz. 1756.
5. Warnecke JM, Pollmann M, Borchardt-Lohölter V, Moreira-Soto A, Kaya S, Sener AG, et al. Seroprevalences of antibodies against ToRCH infectious pathogens in women of childbearing age residing in Brazil, Mexico, Germany, Poland, Turkey and China. *Epidemiol Infect.* 2020 Oct 30;148:e271.
6. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. *Clin Perinatol.* 2015 Mar;42(1):77–103, viii.
7. Uusitupa E, Waris M, Vuorinen T, Heikkinen T. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in Children: A 10-Year Population-Based Analysis in Finland, 2008-2018. *Influenza Other Respir Viruses.* 2024 Mar;18(3):e13268.
8. Kanecki K, Nitsch-Osuch A, Goryński P, Tyszko PZ. Use of statistical data concerning hospital morbidity in epidemiological studies on rare rheumatic diseases. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu.* 2018;24(3):153–157.
9. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny - Państwowy Instytut Badawczy, Ogólnopolskie Badanie Chorobowości Szpitalnej Ogólnej, <https://www.statystyka.medstat.waw.pl/Informacyjna.html>, dostęp 21.03.2024.
10. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi; Dz. U. z 2023 r., poz. 1284.

-
11. The European Union One Health 2022 Zoonoses Report. *EFSA J.* 2023 Dec 12;21(12):e8442.
 12. Główny Urząd Statystyczny, <https://stat.gov.pl>, dostęp: 21.03.2024.
 13. Alareeki A, Osman AMM, Khandakji MN, Looker KJ, Harfouche M, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in Europe: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions. *Lancet Reg Health Eur.* 2023 Feb;25:100558.
 14. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet Lond Engl.* 2017 Sep 2;390(10098):946–58.
 15. Borszewska-Kornacka MK, Mastalerz-Migas A, Nitsch-Osuch A, Jackowska T, Paradowska-Stankiewicz I, Kuchar E, et al. Respiratory Syncytial Virus Infections in Polish Pediatric Patients from an Expert Perspective. *Vaccines.* 2023 Sep 13;11(9):1482.
 16. Fernandes ND, Arya K, Ward R. Congenital Herpes Simplex. W: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 11, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk507897/> (dostęp 25.03.2024).
 17. Glukhovets BI, Glukhovets NG, Belitchenko NV, Sosunova OA. Immunofluorescence diagnosis of the herpesvirus stillborn infection. *Vopr Virusol.* 2016;61(5):219–21.
 18. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Jan;30(1):277–319.
 19. Teirlinck AC, Broberg EK, Stuwitz Berg A, Campbell H, Reeves RM, Carnahan A, et al. Recommendations for respiratory syncytial virus surveillance at the national level. *Eur Respir J.* 2021 Sep 30;58(3):2003766.
 20. Mejia MC, Cardenas MC, Narasimhan R, Littlefield D, Enninga EAL, Chakraborty R. A Systematic Review to Evaluate a Possible Association Between Congenital Toxoplasmosis and Preterm Labor. *Pediatr Infect Dis J.* 2022 Dec 1;41(12):e520–4.

-
21. Borges M, Magalhães Silva T, Brito C, Teixeira N, Roberts CW. How does toxoplasmosis affect the maternal-foetal immune interface and pregnancy? *Parasite Immunol.* 2019 Mar;41(3):e12606.
 22. Roos LL, Nicol JP. A research registry: uses, development, and accuracy. *J Clin Epidemiol.* 1999 Jan;52(1):39–47.
 23. Schmidt M, Schmidt SAJ, Sandegaard JL, Ehrenstein V, Pedersen L, Sørensen HT. The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential. *Clin Epidemiol.* 2015;7:449–90.
 24. Lemmetyinen RE, Toppila-Salmi SK, But A, Renkonen R, Pekkanen J, Haukka J, et al. Comorbidities associated with adult asthma: a population-based matched cohort study in Finland. *BMJ Open Respir Res.* 2024 Mar 14;11(1):e001959.
 25. Lichtenstein P, De Faire U, Floderus B, Svartengren M, Svedberg P, Pedersen NL. The Swedish Twin Registry: a unique resource for clinical, epidemiological and genetic studies. *J Intern Med.* 2002 Sep;252(3):184–205.
 26. Irgens LM. The Medical Birth Registry of Norway; a source for epidemiological and clinical research. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1998;107:105–8.
 27. Fortunato F, Campanozzi A, Maffei G, Arena F, Carri VD, Rollo T, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children: an Italian retrospective observational study. *Ital J Pediatr.* 2024 Mar 7;50(1):45.
 28. Heino A, Morris JK, Garne E, Baldacci S, Barisic I, Cavero-Carbonell C, et al. The Association of Prenatal Diagnoses with Mortality and Long-Term Morbidity in Children with Specific Isolated Congenital Anomalies: A European Register-Based Cohort Study. *Matern Child Health J.* 2024 Mar 4;

Opinia Komisji Bioetycznej



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 15 marca 2021r.

AKBE/ 34 / 2021

Dr hab. n. med. Aneta Nitsch-Osuch
Zakład Medycyny Społecznej
i Zdrowia Publicznego,
ul. Oczki 3,02-007 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 15 marca 2021 r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt.: "Wrodzone zakażenie wirusem opryszczki zwykłej wśród hospitalizowanych niemowląt w Polsce, prowadzonych w Zakładzie Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego." Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust. 1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz.U. z 2018 r. poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust. 1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej


Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma -Kozakiewicz



**Komisja Bioetyczna
przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym**

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 10.10.2022r.

AKBE/231/2022

Lek. Michał Rząd
Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego,
ul. Oczki 3
02-007 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 10 października 2022r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt. "Zakażenia wirusem RSV wśród pacjentów hospitalizowanych w Polsce; badanie oparte na krajowym rejestrze szpitalnym, prowadzonych w Zakładzie Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego" Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust. 1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz.U.z 2018 r. poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust.1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz



**Komisja Bioetyczna
przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym**

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 03.04 2023

AKBE/107/2023

Lek. Michał Rząd
Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego,
ul. Oczki 3
02-007 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 03 kwietnia 2023 r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt. " Wrodzone zakażenia toksoplazmozą wśród pacjentów hospitalizowanych w Polsce: badanie oparte na krajowym rejestrze szpitalnym, prowadzonych w Zakładzie Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego." Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21ust.1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz.U. z 2018 r poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust.1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz

**Oświadczenia wszystkich współautorów publikacji określające
indywidualny wkład w ich powstanie**

Warszawa, 13.03.2024
(miejsowość, data)

Aneta Nitsch-Osuch
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Congenital herpes simplex virus infection among hospitalized infants in Poland” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncept badania i metodyki, krytyczna weryfikacja manuskryptu, finalna akceptacja artykułu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ..5.. %.

Wkład Michała Rzęda w powstawanie publikacji określam jako...70.. %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji i metodyki, wykonanie badania, analizę danych, interpretację wyników, pisanie artykułu, krytyczną weryfikację manuskryptu, finalną akceptację artykułu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michała Rzęda.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 13.03.2024
(miejsowość, data)

Piotr Tyszko
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Congenital herpes simplex virus infection among hospitalized infants in Poland” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncept badania i metodyki, krytyczna weryfikacja manuskryptu, finalna akceptacja artykułu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ..5.. %.

Wkład Michała Rzęda w powstawanie publikacji określam jako ...70.. %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji i metodyki, wykonanie badania, analizę danych, interpretację wyników, pisanie artykułu, krytyczną weryfikację manuskryptu, finalną akceptację artykułu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstaniu publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michała Rzęda.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 13.03.2024
(miejsowość, data)

Paweł Goryński
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Congenital herpes simplex virus infection among hospitalized infants in Poland” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncept badania i metodyki, zbieranie danych, krytyczna weryfikacja manuskryptu,
finalna akceptacja artykułu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ..5.. %.

Wkład Michała Rzęda w powstanie publikacji określam jako...70.. %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji i metodyki, wykonanie badania, analizę danych, interpretację wyników, pisanie artykułu, krytyczną weryfikację manuskryptu, finalną akceptację artykułu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michała Rzęda.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Womolus, 01/11/17
(miejsowość, data)

Magdalena Bogdan
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Congenital herpes simplex virus infection among hospitalized infants in Poland” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncept badania, krytyczna weryfikacja manuskryptu , finalna akceptacja artykułu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ..5.. %.

Wkład Michała Rzęda w powstawanie publikacji określam jako...70.. %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji i metodyki, wykonanie badania, analiza danych, interpretacja wyników, pisanie artykułu, krytyczna weryfikacja manuskryptu, finalna akceptacja artykułu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michała Rzęda.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

M. Bogdan
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 13.03.2024
(miejsowość, data)

Katarzyna Lewtak
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Congenital herpes simplex virus infection among hospitalized infants in Poland” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncept badania i metodyki, krytyczna weryfikacja manuskryptu, finalna akceptacja artykułu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ..5.. %.

Wkład Michała Rzęda w powstawanie publikacji określam jako...70.. %,


(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji i metodyki, wykonanie badania, analizę danych, interpretację wyników, pisanie artykułu, krytyczną weryfikację manuskryptu, finalną akceptację artykułu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michała Rzęda.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Radom, 14.03.2024
(miejsowość, data)

Krzysztof Kanecki
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Congenital herpes simplex virus infection among hospitalized infants in Poland” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncept badania i metodyki, analiza danych, interpretacja wyników, pisanie artykułu, krytyczna weryfikacja manuskryptu, finalna akceptacja artykułu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ..5.. %.

Wkład Michała Rzęda w powstawanie publikacji określam jako...70.. %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji i metodyki, wykonanie badania, analizę danych, interpretację wyników, pisanie artykułu, krytyczną weryfikację manuskryptu, finalną akceptację artykułu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michała Rzęda.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Krzysztof Kanecki

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Radom, 14.03.2024
(miejsowość, data)

Krzysztof Kanecki
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Human Respiratory Syncytial Virus Infections among Hospitalized Children in Poland during 2010–2020: Study Based on the National Hospital Registry” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncept badania i metodyki, analiza danych, pisanie artykułu, krytyczna weryfikacja manuskryptu, zarządzanie projektem, finalna akceptacja artykułu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ..5.. %.

Wkład Michała Rzęda w powstawanie publikacji określam jako...70.. %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji i metodyki, wykonanie badania, analiza danych, interpretacja wyników, pisanie artykułu, wizualizacja wyników, zarządzanie projektem, krytyczna weryfikacja manuskryptu, finalna akceptacja artykułu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michała Rzęda.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 13.03.2024
(miejsowość, data)

Katarzyna Lewtak
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Human Respiratory Syncytial Virus Infections among Hospitalized Children in Poland during 2010–2020: Study Based on the National Hospital Registry” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncept badania i metodyki, pisanie artykułu, krytyczna weryfikacja manuskryptu,
finalna akceptacja artykułu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ..5.. %.

Wkład Michała Rzęda w powstawanie publikacji określam jako...70.. %,


(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji i metodyki, wykonanie badania, analizę danych, interpretację wyników, pisanie artykułu, wizualizację wyników, zarządzanie projektem, krytyczną weryfikację manuskryptu, finalną akceptację artykułu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michała Rzęda.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 13.03.2024
(miejsowość, data)

Piotr Tyszko
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Human Respiratory Syncytial Virus Infections among Hospitalized Children in Poland during 2010–2020: Study Based on the National Hospital Registry” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncept badania i metodyki, analiza danych, finalna akceptacja artykułu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ..5.. %.

Wkład Michała Rzęda w powstawanie publikacji określam jako...70.. %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji i metodyki, wykonanie badania, analiza danych, interpretacja wyników, pisanie artykułu, wizualizacja wyników, zarządzanie projektem, krytyczna weryfikacja manuskryptu, finalna akceptacja artykułu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstaniu publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michała Rzęda.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonania badań, interpretacji wyników

Warszawa, 01.03.2024
(miejsowość, data)

Martyna Szwejkowska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Human Respiratory Syncytial Virus Infections among Hospitalized Children in Poland during 2010–2020: Study Based on the National Hospital Registry” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncept badania i metodyki, pisanie i krytyczna weryfikacja manuskryptu , finalna akceptacja artykułu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ..5.. %.

Wkład Michała Rzęda w powstawanie publikacji określam jako...70.. %,

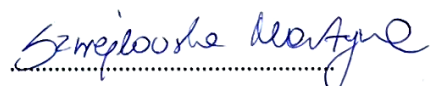
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji i metodyki, wykonanie badania, analiza danych, interpretacja wyników, pisanie artykułu, wizualizacja wyników, zarządzanie projektem, krytyczna weryfikacja manuskryptu, finalna akceptacja artykułu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michała Rzęda.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 13.03.2024
(miejsowość, data)

Paweł Goryński
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Human Respiratory Syncytial Virus Infections among Hospitalized Children in Poland during 2010–2020: Study Based on the National Hospital Registry” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncept badania i metodyki, analiza danych, walidacja wyników, krytyczna weryfikacja manuskryptu, finalna akceptacja artykułu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ..5.. %.

Wkład Michała Rzęda w powstawanie publikacji określam jako...70.. %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji i metodyki, wykonanie badania, analizę danych, interpretację wyników, pisanie artykułu, wizualizację wyników, zarządzanie projektem, krytyczną weryfikację manuskryptu, finalną akceptację artykułu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michała Rzęda.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 13.03.2024
(miejsowość, data)

Aneta Nitsch-Osuch
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Human Respiratory Syncytial Virus Infections among Hospitalized Children in Poland during 2010–2020: Study Based on the National Hospital Registry” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncept badania i metodyki, nadzór i zarządzanie projektem, finalna akceptacja artykułu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ..5.. %.

Wkład Michała Rzęda w powstawanie publikacji określam jako...70.. %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji i metodyki, wykonanie badania, analiza danych, interpretacja wyników, pisanie artykułu, wizualizacja wyników, zarządzanie projektem, krytyczna weryfikacja manuskryptu, finalna akceptacja artykułu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michała Rzęda.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Radom, 14.03.2024
(miejsowość, data)

Krzysztof Kanecki
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Congenital toxoplasmosis among hospitalized infants in Poland in the years 2007–2021: study based on the national hospital registry” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncept badania i metodyki, analiza danych, pisanie artykułu, wizualizacja wyników, krytyczna weryfikacja manuskryptu, finalna akceptacja artykułu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ..5.. %.

Wkład Michała Rzęda w powstawanie publikacji określam jako...70.. %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji i metodyki, wykonanie badania, analizę danych, interpretację wyników, pisanie artykułu, wizualizację wyników, krytyczną weryfikację manuskryptu, finalną akceptację artykułu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michała Rzęda.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Krzysztof Kanecki

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 13.03.2024
(miejsowość, data)

Katarzyna Lewtak
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Congenital toxoplasmosis among hospitalized infants in Poland in the years 2007–2021: study based on the national hospital registry” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncept badania, pisanie artykułu, wizualizacja wyników, krytyczna weryfikacja manuskryptu, finalna akceptacja artykułu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ..5.. %.

Wkład Michała Rzęda w powstawanie publikacji określam jako...70.. %,


(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji i metodyki, wykonanie badania, analizę danych, interpretację wyników, pisanie artykułu, wizualizację wyników, krytyczną weryfikację manuskryptu, finalną akceptację artykułu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michała Rzęda.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 13.03.2024
(miejsowość, data)

Paweł Goryński
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Congenital toxoplasmosis among hospitalized infants in Poland in the years 2007–2021: study based on the national hospital registry” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncept badania i metodyki, analiza danych, wizualizacja wyników, krytyczna weryfikacja manuskryptu, finalna akceptacja artykułu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ..5.. %.

Wkład Michała Rzęda w powstawanie publikacji określam jako ...70.. %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji i metodyki, wykonanie badania, analizę danych, interpretację wyników, pisanie artykułu, wizualizację wyników, krytyczną weryfikację manuskryptu, finalną akceptację artykułu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michała Rzęda.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 13.03.2024
(miejsowość, data)

Piotr Tyszko
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Congenital toxoplasmosis among hospitalized infants in Poland in the years 2007–2021: study based on the national hospital registry” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncept badania i metodyki, analiza danych, wizualizacja wyników, krytyczna weryfikacja manuskryptu, finalna akceptacja artykułu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ..5.. %.

Wkład Michała Rzęda w powstawanie publikacji określam jako...70.. %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji i metodyki, wykonanie badania, analizę danych, interpretację wyników, pisanie artykułu, wizualizację wyników, krytyczną weryfikację manuskryptu, finalną akceptację artykułu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michała Rzęda.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 01.03.2024
(miejsowość, data)

Izabela Lewandowska-Andruszuk
(imie i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Congenital toxoplasmosis among hospitalized infants in Poland in the years 2007–2021: study based on the national hospital registry” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncept badania, krytyczna weryfikacja manuskryptu, finalna akceptacja artykułu
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ..5.. %.

Wkład Michała Rzęda w powstawanie publikacji określam jako... 70.. %.

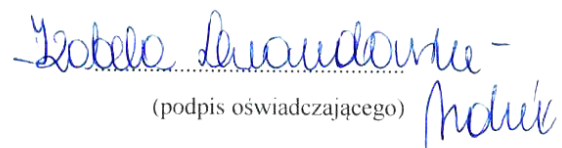
(imie i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji i metodyki, wykonanie badania, analiza danych, interpretacja wyników, pisanie artykułu, wizualizacja wyników, krytyczna weryfikacja manuskryptu, finalna akceptacja artykułu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michała Rzęda.

(imie i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 13.03.2024
(miejsowość, data)

Aneta Nitsch-Osuch
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Congenital toxoplasmosis among hospitalized infants in Poland in the years 2007–2021: study based on the national hospital registry” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncept badania, nadzór i zarządzanie projektem, krytyczna weryfikacja manuskryptu, finalna akceptacja artykułu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ..5.. %.

Wkład Michała Rzęda w powstawanie publikacji określam jako...70.. %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji i metodyki, wykonanie badania, analizę danych, interpretację wyników, pisanie artykułu, wizualizację wyników, krytyczną weryfikację manuskryptu, finalną akceptację artykułu

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michała Rzęda.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników