



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

ZAKŁAD MEDYCZYNY SPOŁECZNEJ I ZDROWIA PUBLICZNEGO

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Agaty Sławin
pt. „Stężenie witaminy D w surowicy a immunogenność szczepienia przeciw grypie
u pacjentów w wieku 60-75 lat”

Grypa nazywana jest „ostatnią niekontrolowaną plagą ludzkości”, co wynika z jej potencjału epidemicznego oraz pandemicznego. Szacuje się, iż co sezon na grypę choruje w skali globalnej 5-10% populacji dorosłych oraz 10-20% populacji dzieci. Zachorowania na grypę wiążą się z ryzykiem poważnych powikłań, które występują głównie w grupach ryzyka (w tym u osób w wieku podeszłym). U seniorów notowane jest także w przebiegu grypy wyższe ryzyko hospitalizacji i zgonu. Szczepienia stanowią jedyną skuteczną metodę zapobiegania grypie, są zalecane osobom, które chcą uniknąć zachorowania i nie mają przeciwwskazań do ich wykonania, w tym osobom w wieku podeszłym. Niestety, w naszym kraju realizacja w/w zaleceń, sformułowanych zarówno przez WHO, jak i zawartych w Programie Szczepień Ochronnych, pozostaje na skrajnie niskim poziomie (3,4% w populacji generalnej i 14% wśród osób po 65 roku życia). Przyczyn niskiego stanu zaszczepienia przeciw grypie w populacji polskiej jest bardzo wiele, wymienia się wśród nich m.in. brak rekomendacji lekarza, a także obawy związane z bezpieczeństwem szczepionki i jej skutecznością.

Podkreślić należy także, iż w ostatnich latach udowodniono plejotropowe działanie witaminy D, stwierdzając obecność receptora VDR w niemal każdej jądrzastej komórce, podkreślany jest w piśmiennictwie możliwy związek pomiędzy stężeniem witaminy D w surowicy a występowaniem zakażeń wirusowych układu oddechowego, w tym grypy.

W świetle przedstawionych wyżej danych, podjęcie tematu nawiązującego do oceny immunogenności szczepionki przeciw grypie u seniorów, w zależności od stężenia witaminy D w surowicy, uważam za niezwykle aktualne i praktyczne.

Praca ma strukturę standardową, składa się z wstępu, założeń i celów, opisu materiału i metod, wyników, dyskusji, wniosków, spisów rycin oraz tabel, piśmiennictwa oraz streszczeń w języku polskim i angielskim. Proporcje pracy są prawidłowe.

We wstępie Autorka przedstawiła aktualne dane na temat epidemiologii grypy na świecie i w Polsce, obraz kliniczny choroby, zasady jej diagnostyki oraz leczenia, a także zalecenia dotyczące szczepień przeciw grypie. We wstępie zamieszczone zostały także podstawowe informacje o witaminie D, w tym opisujące ją jako czynnik modulujący odpowiedź poszczepienną.

Do badania włączono 103 pacjentów w wieku 60- 75 lat, ostatecznej analizie poddano 96 pacjentów. Autorka uznała liczebność grupy badanej za ograniczenie pracy, jednak w mojej opinii jest to wystarczająca wielkość próby, pozwalająca na poczynienie prawidłowych obserwacji i wysnucie wniosków. Podkreślić należy, iż w wielu pracach prowadzonych w warunkach lecznictwa otwartego nie udaje się włączyć do badania wielu pacjentów, a jeśli nawet deklarują oni chęć uczestnictwa, to w późniejszych etapach z niego rezygnują. W tym aspekcie oceniam zebranie grupy badanej przez Autorkę w kategoriach sukcesu.

Pacjentom oznaczano wyjściowy poziom witaminy D w surowicy oraz poziom przeciwciał przeciw hemaglutyninie H1, H3, HB. Po wykonaniu szczepienia przeciw grypie z użyciem szczepionki trójwartościowej z rozszczepionym wirionem (typu „split”), oznaczono poziom przeciwciał przeciw hemaglutyninie (H1, H3 i HB), a odpowiedź immunologiczną oceniano na podstawie parametrów takich jak: średnie geometryczne mian przeciwciał (GMT), średni wzrost mian przeciwciał (MFI), współczynnik protekcji (PROT) i współczynnik serokonwersji (RESP). Badania immunogenności szczepionki przeprowadzono w laboratorium referencyjnym: Krajowym Ośrodku ds. Grypy w Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego - Państwowym Zakładzie Higieny, co należy uznać za znaczący walor pracy, warunkujący wiarygodność uzyskanych oznaczeń.

Prezentacja wyników, obok dyskusji, stanowi najobszerniejszą część pracy. Opisując uzyskane wyniki, Autorka odniosła się do oceny wpływu stężenia witaminy D w surowicy na immunogenność szczepienia, uwzględniając wartości GMT i MFI oraz PROT i RESP, nie stwierdzając istotnej statystycznie zależności pomiędzy ww. parametrami.

Dodatkowo, Autorka dokonała analizy wpływu stężenia witaminy D w surowicy na immunogenność szczepienia przeciw grypie w wyodrębnionej podgrupie pacjentów z cukrzycą typu 2 (20 osób), wykazując iż odpowiedź immunologiczna była lepsza u pacjentów z niedoborem witaminy D.

Za bardzo wartościowy uznaję kolejny wynik opisany przez Autorkę, a mianowicie wykazanie prawidłowej i wystarczającej odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu przeciw grypie u pacjentów w wieku 60-75, niezależnie od dodatkowych czynników mogących wpływać modulująco na odpowiedź poszczepienną. Jest to bardzo ważne spostrzeżenie, zwłaszcza wobec powtarzającego się przekonania, iż u seniorów szczepionka nie zapewnia należytej ochrony przed zachorowaniem.

W pracy dokonano także analizy wpływu szczepienia przeciw grypie w poprzednich sezonach na odpowiedź immunologiczną w badanej grupie, wskazując na fakt iż większy przyrost przeciwciał obserwowany jest u pacjentów, którzy nie byli wcześniej szczepieni, co jest interesującą obserwacją, opisywaną także w literaturze, choć nie udaje się znaleźć satysfakcjonującego wytłumaczenia tego zjawiska, nazywanego „*efektem szklanego sufitu*”.

Wyniki zostały zaprezentowane w sposób uporządkowany, z użyciem 38 tabel i 8 rycin, co dodatkowo zwiększa ich atrakcyjność graficzną i przyczynia się do bardzo czytelnego ich odbioru przez czytelnika.

Analizy wyników dokonano z użyciem właściwie dobranych testów statystycznych, prawidłowo je interpretując.

Analizując uzyskane wyniki, Autorka wykazała się umiejętnością krytycznej ich interpretacji, na przykład wskazując na fakt, iż słabsza odpowiedź immunologiczna na szczepienie u pacjentów z cukrzycą obserwowana w grupie badanej nie stanowi wystarczającej podstawy do jednoznacznej konkluzji i nie uprawnia do ekstrapolacji uzyskanej obserwacji na całą populację, chociażby ze względu na wielkość próby badanej oraz fakt, iż w wielu pracach wykazano porównywalną skuteczność immunologiczną szczepienia przeciw grypie u pacjentów z i bez cukrzycy. Ta umiejętność krytycznej analizy oraz odniesienia wyników własnych do danych z piśmiennictwa światowego świadczy o dojrzałości naukowej i badawczej Autorki.

Dyskusja przeprowadzona jest w sposób interesujący, Autorka odnosi się w niej do wyników innych badaczy podnoszących kwestie ewentualnego wpływu stężenia witaminy D na skuteczność immunologiczną szczepienia przeciw grypie, słusznie wskazując na fakt, iż wiele wcześniejszych badań dotyczyło populacji dzieci, ale także dorosłych z chorobami nowotworowymi, pacjentów hemodializowanych, ze schorzeniami metabolicznymi, lub zakażonych wirusem HIV. Za szczególnie wartościowy fragment dyskusji uznaję ten odnoszący się do wspomnianego wyżej efektu uzyskiwania niższego poziomu przeciwciał poszczepiennych u pacjentów szczepionych w kilku poprzednich sezonach. Autorka

jednoznacznie podkreśliła bowiem fakt, iż pacjenci regularnie szczepieni byli chronieni przed grypą, nawet gdy poziom przeciwciał nie osiągał u nich oczekiwanych definicją wartości.

Na podstawie analizy uzyskanych wyników, Autorka wysnuła osiem wniosków, z których za najważniejszy należy uznać wniosek pierwszy, wskazujący na brak związku pomiędzy stężeniem witaminy D a immunogennością szczepienia przeciw grypie u pacjentów w wieku 60-75 lat. Proponowałabym usunięcie wniosku numer osiem, wskazującego na niższe stężenia witaminy D u osób otyłych, jako iż cele pracy nie obejmowały oceny takiej potencjalnej zależności.

Piśmiennictwo liczy 241 pozycji, głównie z ostatnich 10 lat i przede wszystkim anglojęzycznych, choć należy w aspekcie pozytywnym podkreślić cytowania prac polskich badaczy w zakresie skuteczności szczepień przeciw grypie. Piśmiennictwo zostało prawidłowo dobrane i zacytowane, jego zakres świadczy o dobrej znajomości Autorki aktualnych wyników badań, które dotyczą omawianej w pracy problematyki.

Zwraca uwagę nienaganne, staranne i estetyczne opracowanie graficzne rozprawy.

Jakie są zatem niedociągnięcia w ocenianej pracy?

Rozprawa napisana jest poprawnie pod względem językowym, jednak Autorka nie ustrzegła się drobnych błędów, głównie interpunkcyjnych (np. na str. 16). Sugerowałabym także unikanie sformułowań typu „*duże metaanalizy*” (str. 80). Piśmiennictwo powinno zostać ujednolicone w zakresie stosowania jedynie skrótów czasopism (zdarzają się pełne wielocłonowe nazwy, np. poz. 230), wskazane jest także usunięcie daty i miesiąca publikacji (wystarczy podanie roku, numeru woluminu i stron).

Korzystne byłoby podczas przygotowywania pracy do publikacji w czasopiśmie o wysokim współczynniku oddziaływania, dokładne opisanie czasu trwania badania (stwierdzenie „*od września do listopada 2016*” jest zbyt ogólnikowe), należałoby także uzasadnić dlaczego właśnie w tym, a nie innym czasie zaplanowano badanie (co najprawdopodobniej wiązało się z dostępnością szczepionki przeciw grypie oraz faktem, iż szczepienia te wykonywane są najczęściej w okresie jesiennym, choć oczywiście mogą być także wykonywane już w sezonie zimowym, nawet wtedy, gdy wiadomo o bardziej nasilonym krążeniu wirusów grypy w populacji).

Proponowałabym także dokładniejsze opisanie pacjentów, którzy po pierwotnym włączeniu do badania, zostali z niego wykluczeni (dotyczy to 7 osób); wskazane byłoby podanie przyczyny rezygnacji (brak zgody na kolejne pobrania krwi? brak zgody na wykonanie szczepienia?).

Opisane wyżej niedociągnięcia nie wpływają znacząco na pozytywną merytoryczną ocenę pracy, choć uwzględnienie uwag przyczyni się do podniesienia walorów manuskryptu.

Praca stanowi wyczerpujące, staranne i oryginalne opracowanie problemu naukowego, znacząco przyczynia się do zaktualizowania wiedzy o związku pomiędzy stężeniem witaminy D a immunogennością szczepionki przeciw grypie u osób w wieku podeszłym.

Praca miała na celu zbadanie wpływu stężenia witaminy D w surowicy na immunogenność szczepienia przeciw grypie u osób starszych, w polskiej populacji, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu cukrzycy, wskaźnika BMI, wieku i faktu wcześniejszych szczepień na odpowiedź poszczepienną – wszystkie założone cele udało się Autorce zrealizować.

W mojej opinii, ze względu na unikatowe walory poznawcze, a także oryginalność problemu badawczego oraz istotne znaczenie wyników dla zdrowia indywidualnych pacjentów, jak i dla zdrowia publicznego, praca zasługuje na wyróżnienie.

Podsumowując, stwierdzam iż przedstawiona do oceny praca spełnia wszystkie kryteria stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarz Agaty Sławin do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa, dnia 27 lipca 2017 roku

dr hab. n. med. Aneta Nitsch-Osuch

KIEROWNIK
Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego

dr hab. n. med. Aneta Nitsch-Osuch