



Poznań, dn. 21 września 2015 roku

## RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

**pt.: „Potrzeba stosowania dawek przypominających po przebytych w okresie niemowlęcym szczepieniu przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B oraz skuteczność szczepień przypominających u przewlekle chorych dzieci i młodzieży z grup ryzyka.”**

**Autor: lek. med. Julia Seniuta**

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW B) stanowiło poważny problem zdrowia publicznego w Polsce w latach osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych XX wieku. Wysoka zapadalność, szerzenie się zakażenia w placówkach ochrony zdrowia oraz transmisja w rodzinach wywoływały duże zaniepokojenie zarówno wśród pacjentów, jak i wśród personelu medycznego. Obawy, dotyczące odległych skutków zakażeń wirusem B zapalenia wątroby, związane były przede wszystkim z dużą liczbą zachorowań w grupie niemowląt i małych dzieci, u których występuje duże ryzyko rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby, ze wszystkimi jego możliwymi następstwami, m.in. marskością wątroby i rakiem pierwotnym tego narządu. W tych okolicznościach w latach 1994-1996 wprowadzono w naszym kraju powszechne szczepienia przeciw wirusowi B dla noworodków i niemowląt. Uzyskano spektakularny sukces w postaci szybkiego spadku zapadalności.

Od tych ważnych wydarzeń minęło ponad 20 lat. Nie ma już wątpliwości, co do skuteczności szczepień przeciwko WZW B, powtarza się jednak pytanie, czy szczepienie wykonane przed wieloma laty nadal chroni przed zachorowaniem.

Naprzeciw tej niepewności wychodzi rozprawa doktorska lek. Julii Seniuty, która to jedno pytanie znacznie rozszerzyła, badając nie tylko osoby zdrowe, ale także przewlekle chore oraz wzbogacając swoje badania o elementy związane z pamięcią immunologiczną. Z całym przekonaniem można stwierdzić, że przedmiot

rozprawy doktorskiej jest bardzo ważny zarówno dla postępu nauki, jak i dla zbudowania racjonalnych podstaw praktyki klinicznej dotyczącej szczepień przeciw WZW B.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska liczy wraz z załącznikami 123 strony, zawiera 24 tabele, 3 wykresy i 2 ryciny. Układ pracy jest typowy dla rozpraw doktorskich z dziedziny medycyny.

Rozdział I stanowi dosyć obszerny wstęp do rozprawy, w którym autorka przedstawia podstawową wiedzę na temat wirusowego zapalenia wątroby typu B, od etiopatogenezy, poprzez klinikę, aż do zapobiegania ze szczególnym zwróceniem uwagi na szczepienia ochronne. W rozdziale tym przedstawiono także wybrane, analizowane w pracy grupy ryzyka zakażenia HBV lub gorszej odpowiedzi na szczepienie przeciwko temu wirusowi. Rozdział ten, chociaż dosyć obszerny objętościowo w stosunku do całej rozprawy, napisany został bardzo zwięźle i rzeczowo z umiejętnym wyeksponowaniem rzeczy istotnych.

W rozdziale II autorka przedstawiła cele pracy, którymi były:

1. zbadanie aktualnego stanu odporności poszczepiennej po przeprowadzonym w okresie noworodkowo-niemowlęcym szczepieniu przeciwko WZW B:
  - a) porównanie odporności poszczepiennej u dzieci zdrowych i pacjentów z chorobami przewlekłymi
  - b) ocena seroprotekcji w poszczególnych grupach i pomiędzy grupami pacjentów z chorobami przewlekłymi, uwzględniając grupy ryzyka wymieniane w PSO, jako wymagające rewakcytacji oraz grupy osób z chorobami przewlekłymi niewymieniane w PSO
2. zbadanie pamięci immunologicznej na podstawie odpowiedzi na podanie jednej przypominającej dawki szczepionki przeciwko WZW B
  - a) ustalenie, czy istnieje potrzeba stosowania dawek przypominających szczepionki przeciwko wzw B w sytuacji stwierdzenia stężenia przeciwciał poniżej tzw. poziomu ochronnego, zwłaszcza u dzieci i młodzieży z wybranymi chorobami przewlekłymi
  - b) ustalenie znaczenia aktualnego stężenia przeciwciał anti-HBs < 10 IU/l w prognozowaniu reakcji anamnestycznej



Przedstawione cele pracy są interesujące i warte podjęcia pracy badawczej. Ujęcie w pracy także osób z chorobami przewlekłymi, a zwłaszcza cel II dotyczący odpowiedzi po dawce przypominającej stanowią o oryginalności pracy i znacznie podnoszą jej wartość. Można zastanowić się, czy celem pracy było „zbadanie aktualnego stanu odporności” i „zbadanie pamięci immunologicznej”, czy raczej ocena obu tych elementów, ale jest to uwaga dotycząca sformułowania, a nie zarzut merytoryczny.

W rozdziale III autorka przedstawiła materiał i metody. Dobrze zdefiniowała kryteria włączenia do grupy badanej i grupy kontrolnej. Zwraca uwagę dosyć duża w porównaniu z innymi autorami grupa badana, składająca się ze 120 osób zdrowych oraz 269 przewlekle chorych z 6 różnymi chorobami. Ta ostatnia grupa została nieco szerzej scharakteryzowana, a ponadto podano w tabeli 6 dane dotyczące czasu, jaki upłynął od szczepienia podstawowego do chwili badania w poszczególnych grupach pacjentów. W rozdziale tym przedstawiono także zastosowane metody analizy statystycznej.

Rozdział 4 zawiera szczegółowe wyniki badań, które podzielono na trzy części: „Ocenę stanu odporności poszczepiennej w badanej populacji”, „Badanie pamięci immunologicznej na podstawie odpowiedzi na podanie jednej przypominającej dawki szczepionki w badanej populacji” oraz „Szczepienie pacjentów nieodpowiadających na jedną dawkę przypominającą szczepionki”. Taka konstrukcja badania jest bardzo wartościowa i nie tylko zgodna z przyjętymi celami pracy, ale także istotna merytorycznie, służąc rozwiązaniu wybranego problemu badawczego. Odpowiedź na podanie jednej dawki przypominającej szczepionki daje okazję do oceny pamięci immunologicznej, bardzo istotnej w przypadku realnego kontaktu osoby szczepionej z wirusem. Wyniki pracy zostały przedstawione bardzo przejrzysto w tabelach i na wykresach z zaznaczeniem zachodzących istotności statystycznych, a także zostały krótko omówione w tekście rozdziału.

W rozdziale 5. Autorka przedstawiła w trzech częściach, według podziału przyjętego w rozdziale 4. dyskusję uzyskanych wyników badań. Poddała szczegółowej analizie wyniki własne i porównała je z publikacjami innych autorów, umiejętnie wskazując silne i słabe strony poszczególnych badań. Dla zwiększenia przejrzystości tego rozdziału omówiła szczegółowo w podrozdziałach odporność poszczepienną poszczególnych grup chorych będących przedmiotem badań. Dyskusja jest bardzo wartościowa merytorycznie i dowodzi dobrej znajomości



aktualnego stanu wiedzy w badanym obszarze nauki. Dodatkową wartością jest analizowanie uzyskanych wyników pod kątem praktyki w zakresie szczepień przeciwko WZW B. Interesującą częścią dyskusji jest przedstawienie wątpliwości dotyczących przyjętego arbitralnie na całym świecie stężenia przeciwciał anti-HBs  $\geq 10$  IU/l, jako ochronnego. Bardzo pomocny dla czytelnika jest podrozdział 5.4 „Podsumowanie”, w którym Autorka krótko przedstawiła zebrane wyniki, zaznaczając, które z nich mają oryginalny charakter, a które są przedłużeniem badań innych autorów. Dodatkowym walorem tej części rozprawy jest propozycja schematu postępowania po szczepieniu podstawowym przeciwko WZW B w przypadku stwierdzenia niskiego stężenia przeciwciał anti-HBs u pacjentów, u których rozpoznano chorobę lub stan kwalifikujący do monitorowania stanu seroprotekcji (rycina 2).

Rozdział 6. zawiera 6 wniosków, które odpowiadają przedstawionym celom rozprawy. Wszystkie znajdują uzasadnienie w uzyskanych wynikach i dyskusji przedstawionej w rozdziale 5. Wnioski mają duże znaczenie praktyczne. Wskazują, że po wielu latach od szczepienia w okresie noworodkowym i niemowlęcym u znacznej części badanych utrzymuje się dobra odporność przeciwko WZW B. Interesująca jest obserwacja, że na utrzymanie się odporności nie mają decydującego wpływu ani czas, jaki upłynął od szczepienia podstawowego, ani też rodzaj choroby przewlekłej. Oryginalny jest wniosek wskazujący, że stężenie przeciwciał anti-HBs  $\geq 1$  IU/l może mieć znacznie prognostyczne.

Do rozprawy dołączony jest wykaz piśmiennictwa obejmujący 138 pozycji, przede wszystkim pracy oryginalnych, pojedynczych monografii i stron internetowych. Piśmiennictwo zostało dobrze dobrane pod kątem celów rozprawy, a przede wszystkim dobrze wykorzystane w pracy.

Podsumowując uważam rozprawę doktorską lek. med. Julii Seniuty za bardzo wartościową, o dużym znaczeniu poznawczym i praktycznym. Do niewątpliwych mocnych stron tej rozprawy należy dość duża grupa badana, składająca się zarówno z dzieci zdrowych jak i przewlekle chorych, poprawność metodologiczna, interesujące wnioski omówione wyżej, a także dobra redakcja dysertacji – logiczna i jasna prezentacja wyników i ich dyskusja.

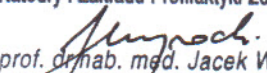
Z obowiązku recenzenta muszę zwrócić uwagę na drobne potknięcia językowe, jak na przykład sformułowanie „pamięć anamnestyczna” (str.19), nieprecyzyjne użycie pojęć szczepienie pierwotne, uzupełniające i przypominające

na str. 26 i 27, a także niekiedy wymienne stosowanie pojęć „miano” i „stężenie”, które nie są jednoznaczne. Są to jednak pomyłki łatwe do usunięcia i niewpływające na wartość pracy.

Biorąc pod uwagę całość wyżej przedstawionej recenzji stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska niewątpliwie świadczy o dojrzałości naukowej Autorki oraz kompetencji w zakresie przeprowadzonych badań. Spełnia także wszystkie wymagania stawiane dysertacjom na ten stopień naukowy i dlatego wnoszę do wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego o dopuszczenie lek. med. Julii Seniuty do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto biorąc pod uwagę wartość poznawczą pracy oraz jej przydatność dla praktyki klinicznej wnoszę o wyróżnienie tej pracy doktorskiej.

KIEROWNIK  
Katedry i Zakładu Profilaktyki Zdrowotnej

  
prof. dr hab. med. Jacek Wysocki