

OCENA

pracy doktorskiej lek. Katarzyny Toczek-Kubickiej pt.:
„Prospektywne obserwacje następstw grypy i chorób grypopodobnych w populacji zaszczepionej i
niezaszczepionej przeciwko grypie”
Promotor: prof. dr hab. Leszek Szenborn

Praca wykonana w Katedrze i Klinice Pediatrii i Chorób Infekcyjnych we Wrocławiu

Rozprawa doktorska lek. Katarzyny Toczek-Kubickiej poświęcona jest ocenie konsekwencji grypy i chorób grypopodobnych w populacji zaszczepionej i niezaszczepionej przeciwko grypie. Obejmuje również tematykę diagnostyki i postrzegania łagodnego, ostrego dziecięcego zapalenia mięśni (BACM), jako jednego z następstw w przebiegu grypy u dzieci. Podjęta przez doktorantkę tematyka bez wątpienia jest istotna z punktu widzenia zdrowia publicznego i dotyczy obszaru, który wciąż w Polsce oczekuje na szczegółową analizę, dlatego należy uznać, że praca posiada istotny walor poznawczy.

Zaprezentowana przez doktorantkę praca stanowi istotny przyczynek do zrozumienia bardzo istotnego problemu jakim jest niedoceniany, a czasami nawet lekceważony przez pacjentów i środowisko pracowników ochrony zdrowia obszar związany z chorobami zakaźnymi jakimi są grypa i choroby grypopodobne. Cały czas przeważa społeczne postrzeganie grypy jako „raczej przeziębienia”, podczas gdy dane epidemiologiczne pokazują w każdym sezonie epidemicznym, że grypa jest najgroźniejszym wirusowym zakażeniem dróg oddechowych. Chorobotwórczość grypy jest ogromna, zwłaszcza dla najłabszych: dzieci, osób starszych i przewlekle chorych. W krajach rozwiniętych na grypę corocznie choruje: 5-10% dorosłych oraz 20-30% dzieci. Szacuje się, że na świecie odnotowuje się rocznie 1 mld zachorowań na grypę, 3 - 5 mln powikłań w przebiegu grypy oraz 300 000 – 500 000 zgonów z powodu grypy i jej powikłań. Tylko w UE co roku ponad 3,5 millionów osób jest hospitalizowanych z powodu grypy, a ponad 170 000 osób umiera.

Cały czas zbyt mała jest świadomość ciężkości przebiegu i skali powikłań w przebiegu grypy, tj. zaostrzenie współistniejącej choroby przewlekłej, ostrego zapalenia ucha środkowego, zapalenia oskrzeli, pierwotnego wirusowego zapalenia płuc, wtórnego bakteryjnego zapalenia płuc, zapalenia tchawicy, podgłośniowego zapalenia krtani, łagodnego zapalenia, zapalenia mięśnia sercowego i osierdzia, powikłań ze strony ośrodkowego układu nerwowego tj. drgawki gorączkowe, encefalopatia, poprzeczne zapalenie rdzenia, zespoły Guillain-Barre oraz Reye’a,

radziej zespołu wstrząsu toksycznego, zespołu Goodpasture'a, algezji i zaburzeń równowagi.

A przecież od wielu lat dysponujemy narzędziem kontroli grypy jaka są szczepienia, które zapobiegają, a przynajmniej łagodzą przebieg grypy oraz zmniejszają jej zaraźliwość. Szczepionki przeciw grypie mają jeden z najlepszych profili bezpieczeństwa wśród wszystkich dostępnych na rynku tego typu preparatów. Szczepienie zapobiega grypie, jednak główny jego cel to złagodzenie jej przebiegu (30-40% redukcja zachorowań) oraz zmniejszenie ryzyka powikłań, co ilustrują dane o hospitalizacji (skuteczność 50-60%) i zgonu (skuteczność 80%). Pomimo tego, w Polsce odnotowujemy marginalne zainteresowanie tą drogą profilaktyki, co ilustruje stan zaszczepienia na poziomie poniżej 4% społeczeństwa, poniżej 1% dzieci do 15 lat, a więc znacząco poniżej poziomu EU oraz zaleceń eksperckich (optymalny poziom 75%). Tak słaba akceptacja dla szczepień przeciw grypie utrzymuje się nawet w ostatnich sezonach, gdzie znacząco podniesiono dostępność do tych szczepień propagując szczepienia w aptekach, rozszerzając zakres refundacji, rozszerzając listę zawodów uprawnionych do kwalifikacji do szczepień przeciw grypie.

Stąd też przedstawiona przez lek. Katarzynę Toczek-Kubicką rozprawa doktorska dotycząca tematu następstw grypy i chorób grypopodobnych wśród pracowników ochrony zdrowia i dzieci jest niezwykle aktualna. Doktorantka jako bezpośredni model swoich badań wybrała ocenę konsekwencji i następstw choroby dla pojedynczych osób, w tym głównie pracowników ochrony zdrowia, co ma ważne znaczenie, ponieważ ta właśnie grupa jest szczególnie narażona na kontakt z wirusem grypy i co ważne może stanowić również źródło zakażenia dla swoich pacjentów, którzy często należą do grup ryzyka ciężkiego przebiegu choroby. Warty podkreślenia jest, że o ile ocena następstw i obciążenia grypą oraz infekcjami grypopodobnymi na poziomie oceny populacji i oceny farmakoekonomicznej, zostały szeroko odnotowane, to już brakuje danych dotyczących oceny konsekwencji infekcji dróg oddechowych i grypy wśród poszczególnych osób. W Polsce znamy zaledwie pojedyncze publikacje opisujące ten problem. Podobnie w polskiej literaturze medycznej brakuje kompleksowego omówienia łagodnego ostrego dziecięcego zapalenia mięśni (BACM), które to powikłanie jest stosunkowo częste w praktyce pediatrycznej, ale słabo rozpoznawane i budzi silny niepokój wśród rodziców i lekarzy.

Wśród szczegółowych celów pracy doktorantka założyła: 1/ Prospektywną ocenę częstości występowania infekcji górnych dróg oddechowych, chorób grypopodobnych oraz grypy u pracowników ochrony zdrowia w porównaniu do grupy kontrolnej; 2/ Analizę wpływu na pracę zawodową oraz życie prywatne infekcji górnych dróg oddechowych u pracowników medycznych; 3/ Ocenę dynamiki odpowiedzi humoralnej przeciwko grypie u pracowników medycznych na początku sezonu epidemicznego grypy i po sezonie oraz określenie zależności pomiędzy poziomem przeciwciał, a liczbą zgłaszanych epizodów infekcji górnych dróg oddechowych; 4/ Zbadanie percepcji łagodnego, ostrego dziecięcego zapalenia mięśni (BACM) wśród rodziców i lekarzy oraz stosowanych w praktyce metod diagnostycznych i leczniczych; 5/ Przybliżenie lekarzom charakterystycznych objawów BACM oraz rekomendowanego postępowania w przypadku podejrzenia choroby na podstawie przeglądu piśmiennictwa, przedstawienia serii przypadków BACM oraz związku choroby z zakażeniem wirusem grypy typu B.

Rozprawa doktorska została oparta o spójny tematycznie cykl 3 publikacji o łącznej wartości Impact Factor 3, 184, pkt MNiSW/KBN:110, które stanowią podsumowanie kilkuletnich badań poruszających problematykę szeroko pojętych następstw grypy. Zbiór publikacji oryginalnych został poprzedzony ogólną oceną sytuacji oraz merytorycznym wyjaśnieniem zjawiska i pojęcia grypy i jej następstw, szczepień przeciw grypie, diagnostyki serologicznej grypy, grypy u pracowników ochrony zdrowia oraz łagodnego ostrego dziecięcego zapalenia mięśni (BACM), z podkreśleniem wieloaspektowości tego zjawiska.

W publikacji 1 (Toczek-Kubicka K., Szenborn F., Kuchar E., Szenborn L. *Upper respiratory tract infections and influenzae-like illnesses among healthcare workers: are serological tests useful in monitoring influenzae and influenza-like illness? Medycyna Pracy, 2022, 73, 6, 441-447*), przeprowadzono prospektywną ocenę następstw chorób górnych dróg oddechowych chorób grypopodobnych i grypy u pracowników ochrony zdrowia Kliniki Pediatrii i Chorób Infekcyjnych we Wrocławiu podczas dwóch sezonów epidemicznych grypy: 2016/2017 i 2017/2018. Wyniki porównywano z grupą kontrolną. Wykazano, że infekcje górnych dróg oddechowych i choroby grypopodobne były częste w badanej grupie pracowników medycznych i miały istotny wpływ na ich zdrowie, pracę i życie prywatne. Wykonywanie zawodu medycznego nie jest czynnikiem ryzyka częstszych infekcji górnych dróg oddechowych. Wśród personelu medycznego odnotowano zjawisko „prezentyzmu” – pracy pomimo objawów chorobowych i nadużywania antybiotyków w leczeniu chorób grypopodobnych. Wykazano również, że badania serologiczne mają podrzędne znaczenie w diagnostyce zakażeń wirusami grypy, a ich powtarzanie nie pozwala na śledzenie dynamiki infekcji, ani na identyfikację osób odpornych na chorobę grypopodobną. Zaszczepieni pracownicy ochrony zdrowia są bardziej skoncentrowani na swoim zdrowiu, chętniej poddają się testom na grypę i oczekują pozytywnych efektów szczepienia. Niezszczeni pracownicy niechętnie przyznają się do objawów infekcyjnych. Stąd też w tym środowisku badanie skuteczności (bez efektu zaślepienia) jest obciążone ryzykiem uzyskania zafałszowanych wyników.

W publikacji 2 (Toczek-Kubicka K., Szenborn L. *Ostre łagodne dziecięce zapalenie mięśni. Okiem lekarza i okiem rodzica. Pediatra Polska 2017, 92, 1, 28-32*) opisano percepcję ostrego łagodnego dziecięcego zapalenia mięśnia (BACM) wśród rodziców i lekarzy oraz stosowanego postępowania diagnostyki i leczenia. W pracy analizowano ankiety zebrane od rodziców dzieci z podejrzeniem tej jednostki chorobowej. Zaproponowano zalecenia postępowania przy podejrzeniu tej jednostki chorobowej na podstawie przeglądu piśmiennictwa. Wskazano, że znajomość objawów BACM oraz występowania tej choroby jako powikłania grypy jest mało znana wśród lekarzy pediatrów i lekarzy rodzinnych w Polsce, co może prowadzić do błędnego postępowania i potęgowania niepokoju rodziców. Podkreślono również niską świadomość rodziców dotyczącą szczepień przeciw grypie, co wskazuje na ciągłą potrzebę edukacji rodziców i przeprowadzania z nimi rozmów dotyczących profilaktyki grypy. Autorzy wskazali również, że rozpropagowanie wiedzy o



niepodlega

grypie i jej powikłaniach (w tym BACM) będzie sprzyjać właściwej percepcji grypy jako istotnej choroby zaburzającej zdrowie i komplikującej życie rodzinne.

W publikacji 3 (Szenborn L., Toczek-Kubicka K., Zaryczański J., marchwka-Kowalik M., Miskiewicz K. Kuchar E. *Benign acute childhood myositis during influenzae B outbreak. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2018, 1039, 29-34*) przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy dokumentacji 13 pacjentów hospitalizowanych z powodu podejrzenia BACM. Wyniki porównano z grupą kontrolną złożoną z dzieci hospitalizowanych w tym samym czasie i regionie z powodu chorób nieinfekcyjnych. Żaden z pacjentów z objawami BACM nie był szczepiony przeciw grypie. Specyficzne IgG przeciwko wirusowi grypy B wykryto u 10/12 (83%) dzieci hospitalizowanych z powodu BACM oraz u 9/29 (31%) dzieci z grupy kontrolnej. Sugerowany związek BACM z grypą typu B wskazuje na potrzebę szczepienia dzieci przeciw grypie i może być argumentem zachęcającym rodziców do takiej formy profilaktyki u dzieci. Co ważne rozpowszechnienie szczepień przeciw grypie może korzystnie wpłynąć na epidemiologię tego powikłania.

Doktorantka wykazała dbałość w doborze kontroli do przeprowadzonych badań. Przeprowadzona analiza statystyczna i dobór testów nie budzi zastrzeżeń. Na podstawie uzyskanych wyników doktorantka wyciągnęła 7 wniosków, które zostały sformułowane prawidłowo i wyczerpująco odpowiadają na pytania zawarte w rozdziale założenia i cele pracy.

Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na następujące elementy, których uwzględnienie może zwiększyć wymowę rozprawy.

Uwaga recenzenta (1) W rozdziale 8 Wnioski przedstawiono 7 wniosków szczegółowych stanowiących podsumowanie wniosków wskazanych w 3 publikacjach stanowiących rozprawę. Wniosek 1 powinien odnosić się (zgodnie ze sformułowanym celem) do częstości występowania infekcji górnych dróg oddechowych, chorób grypopodobnych oraz grypy, a odnosi się do infekcji górnych dróg oddechowych i chorób grypopodobnych. Wśród wniosków zabrakło w mojej ocenie odniesienia się do słabej akceptacji szczepień przeciw grypie wśród rodziców, potrzeby edukacji i prowadzenia rozmów lekarzy z rodzicami dotyczących profilaktyki grypy. Uwypuklenie takiego wniosku ma znaczenie wobec uzyskanych wyników badań, w których aż 75% ankietowanych rodziców nie planowało zaszczepić swojego dziecka przeciw grypie w kolejnym sezonie, pomimo wskazania grypy jako przyczyny dolegliwości dziecka.

Uwaga recenzenta (2) We wstępie rozprawy zabrakło odniesienia w dyskusji do wątku poziomu stanu zaszczepienia przeciw grypie w poszczególnych grupach wiekowych, w tym u dzieci.

Uwaga recenzenta (3) We wstępie p.4.2 Szczepienie przeciw grypie doktorantka użyła określenia: „Szczepienie przeciw grypie to najbardziej skuteczny sposób ochrony przed zakażeniem wirusem grypy i rozwinięciem powikłań”. W odniesieniu do wskazań warto

niepodległa

konsekwentnie używać określenia szczepienia przeciw grypie, w miejsce zakażenia wirusem grypy i podkreślać rolę szczepień w łagodzeniu objawów grypy oraz zmniejszania ryzyka ciężkiego przebiegu grypy i powikłań.


Uwaga recenzenta (4) We wprowadzeniu w punkcie 4.1. zabrakło odniesienia do skali zachorowań na grypę i podejrzeń zachorowań na grypę w Polsce zgodnie z danymi NIZP PZH-PIB (<http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm>).

Podkreślam, że moje krytyczne uwagi nie wpływają na ocenę jakości pracy.

Podsumowując, uważam, że założenia i cel pracy zostały w pełni zrealizowane, a uzyskane wyniki mogą posłużyć jako cenne narzędzie do oceny częstości występowania grypy i chorób grypopodobnych oraz ich konsekwencji i możliwości wzmocnienia profilaktyki poprzez szczepienia wśród personelu ochrony zdrowia w Polsce. Podjęte przez doktorantkę dokładne opisanie jednostki chorobowej łagodnego ostrego dziecięcego zapalenia mięśni (BACM) oraz stworzenie zalecanego postępowania może pomóc lekarzom w jego diagnostyce i leczeniu oraz korzystnie wpłynąć na epidemiologię tego powikłania.

Wyrażam opinię, że przedstawiona rozprawa doktorska lek Katarzyny Toczek-Kubickiej pt. „Prospektywne obserwacje następstw grypy i chorób grypopodobnych w populacji zaszczepionej i niezaszczepionej przeciwko grypie”, spełnia warunki określone w art. 13, ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

W związku z powyższym wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Katarzyny Toczek-Kubickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. Ewa Augustynowicz, Profesor NIZP PZH-PIB
Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru
Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-
Państwowy Zakład Higieny

