



Poznań 04.06.2020

Ocena

rozprawy doktorskiej w formie monografii
Pani lek. med. Sainjargal Byambasuren
z Zakładu Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru
oraz Zakładu Badania Wirusów Grypy
Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – PZH
w dyscyplinie nauki medyczne

pt. „Charakterystyka epidemiologiczno-wirusologiczna sezonów grypy
w Polsce w ostatnim dziesięcioleciu 2008/2009-2017/2018”.

W XXI wieku wirusy z różnych rodzin dają coraz bardziej „znać o sobie” nie tylko w aspekcie medycznym ale i ekonomicznym. Grypa była i nadal jest bardzo istotnym problemem zarówno z punktu widzenia zdrowia publicznego. Coraz częściej staje się ona problemem bardzo zindywidualizowanym. Można upatrywać kilka powodów powstania takiej sytuacji – takiego podejścia do tego problemu zdrowotnego. Zdaniem wielu badaczy – głównie farmakoekonomistów i epidemiologów, jest bardzo duże obciążenie ekonomiczne i społeczne związane z poważną absencją w szczytach zachorowania oraz ogromnym obciążeniem placówek służby zdrowia, nie tylko w Polsce, ale i na całym świecie.

Na terenie Polski nadzór prowadzi obecnie 16 Wojewódzkich Stacji Sanitarno-Epidemiologicznych koordynowanych przez Zakład Badania Wirusów Grypy, Krajowy Ośrodek ds. Grypy w Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny. Całym monitoringiem wirusologicznym opartym na metodach biologii molekularnej zajmują się stacje WSSE oraz Zakład Badania Wirusów Grypy w Krajowym Ośrodku ds. Badania Grypy w NIZP-PZH.

Biorąc pod uwagę dużą zmienność sezonową grypy, jej mechanizmy adaptacyjne oraz potencjalną zjadliwość przekładającą się na dużą ilość zachorowań wraz ze skutkami śmiertelnymi w skutek występujących cyklicznie sezonów zachorowań, musimy liczyć się z występowaniem cyklicznym epidemii, bądź pandemii w określonych odstępach czasowych.

Wartym zauważenia jest fakt, iż wirus grypy występuje nie tylko u ludzi, ale także jest obecny w świecie zwierzęcym, co może i prowadzi do powstawania nowych odmian wirusa grypy typu A, o różnym potencjale wirusologiczno-epidemicznym, na które populacja ludzka nie jest uodporniona.

Zachorowania wywołane wirusem grypy bardzo często są lekceważone – nie tylko przez „statystycznego Kowalskiego”, ale także przez medyków, przede wszystkim z powodu sezonowości i łączenia lub mylenia z innymi zachorowaniami powodowanymi np. tzw. wirusami atakującymi układ oddechowy.

W XX wieku wystąpiły trzy poważne pandemie: „hiszpanka” (A/H1N1/) – pandemia w 1918-1919 r. (50-100 mln ofiar), „grypa azjatycka” (A/H2N2/) - pandemia z 1957-1958 r. (2-4 mln ofiar) oraz w 1968-1969 r. tzw. „grypa Hong Kong” (A/H3N2) - (1-4 mln ofiar). Liczby te są bardzo znaczące – szczególnie w porównaniu z obecnie ogłoszoną pandemią „koronawirusa” – SARS-CoV-2 (COVID-19) i liczbą ofiar jaka jest z nią obecnie utożsamiana wraz z efektami ekonomiczno-gospodarczymi i zdrowotnymi) 6.697.742 zachorowań vs ok. 388.441 ofiar śmiertelnych na świecie – dane na dzień 04.06.2020 za <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.

Oczywiście należy tutaj wziąć pod uwagę aspekt całkowitego braku odporności populacji ludzkiej na podstawową formę SARS-CoV-2 w odniesieniu do nabytej już (w sposób straszny) znaczącej odporności na wirus grypy niezależnie od obecnie istniejących mutacji.

Dodatkowo w przypadku wirusa grypy od lat lansuje się konieczność masowych szczepień – niestety z niskim efektem końcowym, które pikują do góry w momencie poszczególnych epidemii np. wirusa ptasiej grypy, czy powracającej non-stop dyskusji szczepień w przypadku SARS-CoV-2.

Trzeba również pamiętać, iż w 1963 r. pozyskaliśmy pierwszy lek przeciwgrypowy – amantadynę, później jej pochodną rimantadynę (1980 r.). Niestety w przeciągu lat ze względu na swoją zmienność wirus grypy stał się na nie oporny. Powstały nowe generacje leków – inhibitory neuraminidazy: zanamivir, oseltamivir oraz ostatnio (2014 r.) peramivir, które są tylko dodatkiem do walki z grypą i z całą pewnością nie zastąpią szczepionki (podobnie jak będzie to w przypadku COVID-19). W tym całym układzie zawsze na końcu powracają aspekty finansowe – te bezpośrednie związane z leczeniem oraz te pośrednie związane z nieobecnością w pracy oraz zmniejszoną wydajnością w czasie i po chorobie (absenteizm i prezenteizm).

Tutaj pozwolę sobie zaczerpnąć dane bezpośrednio w ocenianej pracy, iż do 1900 roku odnotowano 16 dużych epidemii (w okresie 200 lat ich rejestracji) bez określania ich bezpośrednich przyczyn na podstawie np. badań molekularnych. Wykrycie wirusa grypy w 1931 r. spowodowało skokowy rozwój badań kierunkowych – serologicznych, molekularnych i wirusologicznych. Występowanie sezonowe grypy jest również poważnym problemem na terenie Polski.

Biorąc powyższe pod uwagę uważam, że zagadnienia, które porusza w swojej pracy Doktorantka Pani lek. med. Sainjargal Byambasuren są nader istotne, zarówno pod względem epidemiologicznym, terapeutycznym jak i wirusologicznym, nie tylko dla obszaru Polski, ale i w aspekcie oddziaływania na całym świecie – ze względu na potencjalną siłę „epidemiologiczną” wirusa grypy (okresy pandemii).

Przedstawiona do oceny praca liczy dokładnie 100 stron w układzie standardowym przewidzianym dla tego typu dysertacji – Spis rycin i tabel, Wykaz skrótów, Streszczenia w języku polskim i angielskim (15 stron), wstęp stanowiący 2 rozdziały – 1. Wprowadzenie i 2. Aspekty grypy (w wielorakim podejściu – problem społeczny, struktura i klasyfikacja wirusów grypy, typy wirusów, ich zmienność, mechanizmy adaptacyjne czy profilaktyka zachorowań) – razem 33 strony. Dalej następują Założenia i cele pracy, Materiał i metodyka pracy, Wyniki (20 stron), Omówienie wyników (5 stron), Dyskusja (6 stron) oraz Wnioski w liczbie 8.

Na bibliografię pracy składa się 101 pozycji piśmiennictwa, z czego 19 tworzą pozycje internetowe z renomowanych baz i stron WWW z datami pobrań.

We wstępie Doktorantka przedstawiła informacje dotyczące grypy jako problemu ludzkości, z którym borykamy się już od czasów najdawniejszych. Następnie skupiła się na problematyce wykrycia wirusa grypy oraz opisu największych pandemii, jakie wystąpiły na świecie. Na kolejnych stronach dysertacji opisane zostały bardzo dokładnie epidemie grypy,

jakie występowały na terenie Polski oraz została wyjaśniona struktura i klasyfikacja wirusów grypy. Następnie Autorka skupiła się na typach wirusa grypy, opisała wyczerpująco mechanizmy adaptacyjne oraz metody i znaczenie tych metod w aspekcie wykrywania wirusów grypy. Kończąc tę część pracy Pani lek. med. Sainjargal Byambasuren opisała całą profilaktykę grypy, zarówno tę swoistą jak i nieswoistą uwypuklając występujące różnice. Wyjaśniła także system nadzoru nad grypą w Polsce opisując system Sentinel oraz zasady tzw. nadzoru biernego. W ostatnim rozdziale części teoretycznej zostały wyjaśnione zakażenia wirusem grypy i powikłania w aspekcie kliniczno-społecznym.

Podstawowym celem przedstawionej do recenzji pracy była charakterystyka epidemiologiczno-wirusologiczna sezonów grypowych w Polsce w ostatnim dziesięcioleciu tzn. w sezonach 2008/2009-2017/2018, w oparciu o dane pochodzące z krajowego nadzoru.

Materiał i metody badania zostały opisane bardzo skrótowo, lecz wystarczająco z uwzględnieniem podstaw badanych danych.

Niestety zabrakło tutaj choćby podstawowych informacji dotyczących formy przedstawianych wyników oraz podjętych działań statystycznych.

Właśnie brak statystyki jest jednym z poważniejszych niedociągnięć ocenianej pracy, gdyż to właśnie ona pozwala nam na rzetelne określenie (ocenę) otrzymanych wyników i wyciągnięcie prawidłowych i potwierdzonych statystycznymi różnicami końcowych wniosków – szczególnie przy tak dużej ilości badanego materiału źródłowego.

Wyniki badań przedstawione w oparciu o analizę liczbową materiału badawczego w postaci 13 tabel stanowią dowód na ogrom włożonej pracy i są za razem mocną stroną ocenianego opracowania. W skład tych danych wchodzi zarówno dane epidemiczne poszczególnych sezonów z oznaczeniem liczby zgłoszeń, zapadalności, zgonów, skierowań do szpitali i wykrycia antygeny wirusowego, jak i charakterystyka wirusologiczna badanych prób, odsetek potwierdzonych infekcji wraz z określeniem dominującego typu wirusa grypy czy wirusów grypopochodnych. Tabele te zasadniczo kończą się tzw. funkcją podsumowania poszczególnego sezonu.

Omówienie wyników zostało przez Autorkę przedstawione w dość specyficzny sposób w postaci 18 punktów wspartych dodatkowo 5-cioma rycinami zbiorczymi. Muszę przyznać, iż rzadko spotyka się taką formę opisu, ale w tym przypadku jest ona dość jasna i precyzyjna.

Autorka pracy przeprowadziła interesującą i zdaniem recenzenta dojrzałą naukowo dyskusję, która jest dowodem, iż Doktorantka orientuje się dobrze w podjętej tematyce. W dyskusji będącej najtrudniejszą częścią pracy wykorzystano w prawidłowy sposób szereg tzw. meldunków epidemiologicznych czy publikacji obcojęzycznych (w formie raportów np. MRC).

Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie 8 wniosków końcowych zasadniczo (poza jednym wyjątkiem – zdaniem recenzenta) adekwatnych do postawionego celu badania i uzyskanych wyników. Na szczególną uwagę i poparcie zasługuje wniosek nr 8 dotyczący profilaktyki szczepień.

Warto podkreślić, iż przeprowadzone badania mają – w opinii recenzenta – znaczący charakter innowacyjny w formie zebrania danych w jednym logicznym opracowaniu i powinny być kontynuowane dalej np. w ramach projektów naukowych czy badawczych

mających na celu racjonalizację nie tylko samego leczenia, ale przede wszystkim zapobiegania skutkom grypy zarówno tym klinicznym jak i ekonomicznym.

Z obowiązku recenzenta chciałbym zwrócić uwagę na pewne dostrzeżone podczas czytania niniejszej dysertacji nieścisłości:

1. W pracy zawarto ogromną ilość danych – niestety bez podstawowego badania statystycznego, które można byłoby przeprowadzić wielopoziomowo. Sama interpretacja słowna tabel może być różnorodna i bardzo subiektywna – z tego powodu może zostać w niektórych elementach podważana, jako ocena nierzetelna. Wartości procentowe można było poddać analizie różnic pomiędzy wskaźnikami struktury uzyskując zapewne potwierdzenie wniosków już na etapie pojedynczych porównań.
2. Pandemia Hong Kong – w całym tekście pracy jest pisana na różne sposoby: HongKong, Hongkong itd. – wszystkie te formy są dopuszczalne – choć w pracy nazwę tą można byłoby ujedynolnić.
3. Wniosek nr 1 jest bardzo ogólny, subiektywny i nie posiada on podstaw matematyczno-statystycznych, gdyż nie dokonano żadnej oceny ekonomicznej badań.
4. Piśmiennictwo należałoby ujedynolnić do jednej formy cytowania prac oryginalnych, raportów, czy stron www. Przykładem mogą być pozycje 5, 8, 9 itd. – każda w innym stylu piśmiennictwa.
5. Większość cytowań stron www jest prawidłowa, ale część z nich nie posiada daty wejścia np. poz. 7 i 101, czy też dokładnego adresu http np. poz. 7. odnosi się tylko do ogólnej strony WHO bez danych przytaczanych w pracy.
6. Brak wyrównania – ujedynolicenia tekstu – nawet do lewej strony literatury – wskazuje na pewien pospiech Autorki przy redagowaniu pracy np. poz. 8-9; 12-15 itd.
7. W pracy występują drobne błędy edytorskie np. Cel pracy: 6 linia od góry – słowo „ekomstów” – zamiast ekonomistów czy strona tytułowa Warszawa 2020 – a powinno być Warszawa 2020 r.
8. Autorka pozostawiła pojedyncze kropki i przecinki po słowach czy zdaniach np. str. 15 „44%.” – niedociągnięcia tego typu nie wpływają zasadniczo na wartość ocenianej pracy.
9. Na końcach linii zostały również pozostawione pojedyncze litery np. str. 11 – z; występują połączenia skrótów np. str. 32 - (cyt.za...
10. We wnioskach słowo „Kraju” powinno być napisane z małej litery.

Niezależnie od wskazanych powyżej drobnych niedociągnięć pracę oceniam wysoko. Pragnę podkreślić, iż przedstawiona do oceny dysertacja mająca charakter monografii wykazuje niezaprzeczalną wartość poznawczą przedstawionych badań.

Stawiam wniosek i proszę Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani lek. med. Sainjargal Byambasuren do dalszych etapów przewodu doktorskiego, gdyż uważam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. 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 art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.).

Łączę wyrazy szacunku i poważania

dr hab. n. farm.
Krzysztof Kus

