



Prof. dr hab. n. med. Ryszard Gellert
Klinika Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
Szpital Bielański, Ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa

Warszawa, 21 maj 2019

**Recenzja rozprawy doktorskiej
na stopień naukowy doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o
zdrowiu - dyscyplina nauk o zdrowiu**

mgr Patrycji Zając

**n.t.: „Ocena zakażenia wirusem EBV i CMV u pielęgniarek pracujących w
oddziałach zabiegowych i zachowawczych”.**

Recenzję niniejszą sporządziłem w następstwie zawarcia ze mną w dniu 04.03.2019, przez prof. dr. hab. Piotra Małkowskiego, Dziekana Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Umowy ANZ-6/D/R/19 o opracowanie recenzji w przewodzie doktorskim w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu – dyscyplina nauk o zdrowiu mgr Patrycji Zając.

H

Przedmiotem recenzji jest przede wszystkim stwierdzenie czy osiągnięcia naukowe

Doktorantki:

- spełniają kryteria określone w art. 13 Ustawy z dnia 14.03.2003 o stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zmianami) oraz
- stanowią podstawę do nadania stopnia naukowego doktora

Stwierdzam, po zapoznaniu się z przedłożoną monografią, że dysertacja mgr Patrycji Zając w pełni spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim, a jej tematyka mieści się w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

UZASADNIENIE

Rozprawa doktorska mgr Patrycji Zając została przygotowana pod opieką promotora prof. dr hab. n.med. Bożeny Czarkowskiej-Pączek, Kierownika Zakładu Pielęgniarstwa Klinicznego, Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Badanie dotyczy niezwykle istotnego problemu narażenia personelu medycznego na kontakt z biologicznymi czynnikami ryzyka, na jakie jest on wystawiany przez kontakt z chorymi. Istnieje uzasadnione podejrzenie, że znakomita większość personelu medycznego, a być może także niemedycznego, jednostek opieki zdrowotnej choruje subklinicznie. Wyrazem takiej przebytej infekcji jest obecność w osoczu przeciwciał przeciwko antygenom zakaźnego materiału biologicznego, które dowodzą wzbudzenia przez nie swoistej odpowiedzi immunologicznej. Brak w wywiadach typowych objawów choroby sugeruje w takich przypadkach przebieg subkliniczny. Konsekwencje przebycia takiej infekcji nie są zwykle znane. Niezbyt jest też jasne jak duże jest ryzyko zainfekowania personelu medycznego a tym samym rozpowszechnienie serokonwersji wśród personelu medycznego. Badania na ten temat nie są częste z powodu wielu ograniczeń metodologicznych dotyczących przede wszystkim czasu i miejsca kontaktu personelu z patogenem, czasu trwania infekcji, oraz uprzednich szczepień.

Tym bardziej należy podkreślić wagę podjętego przez Doktorantkę tematu i celowość przeprowadzenia tego ambitnie zamierzonego badania.

Mgr Patrycja Zając założyła, że indykatorem stopnia narażenia na infekcje jakie stwarza personelowi medycznemu kontakt z chorymi może być większa w tej grupie częstość występowania markerów przebytej infekcji w porównaniu do populacji ogólnej i do niemedycznych pracowników opieki zdrowotnej. Założyła też, słusznie, że dla zaobserwowania istotności tego fenomenu konieczne będzie stwierdzenie go w małej grupie badanych. Przyjęła zatem, że aby zweryfikować tezę o zwiększonym narażeniu personelu medycznego na działanie biologicznych czynników ryzyka w środowisku pracy konieczne jest jednoczesne spełnienie dwóch warunków – dużego, ale nie powszechnego, rozpowszechnienia utajonego zakażenia w populacji oraz duża zaraźliwość czynnika przy jego małej patogenności. Doktorantka słusznie uznała, że kryteria te spełniają między innymi dwa wirusy z rodziny Herpesviridae HHV 4 i HHV5, odpowiednio zwyczajowo zwane wirusem Epsteina-Barr (EBV) i wirusem cytomegalii (CMV). Oba wykazują się dużym rozpowszechnieniem w populacji, dla obu brak powszechnie dostępnych szczepionek, choć badania kliniczne nad nimi są w toku. Oba wirusy mają też ogromne znaczenie dla zdrowia publicznego ze względu na to, że choć nie wywołują żadnych objawów, to mogą się uaktywniać w okresie zmniejszonej odporności organizmu nosiciela, także w trakcie leczenia immunosupresyjnego. Wirus CMV u 10% zarażonych płodów może wywoływać różnorodne zaburzenia układu nerwowego, a u dorosłych zapalenie siatkówki i ślepotę, zwłaszcza u chorych na AIDS. Z kolei wirus Epsteina-Barr jest powiązany z chorobami nowotworowymi. Oba są przyczyną znacznej chorobowości, zwłaszcza w krajach słabo rozwiniętych. W Polsce seroprewalencja anty-CMV u ciężarnych sięga 77%, a EBV około 90%.

Oceny seroprewalencji EBV ICMV Doktorantka dokonała w grupie 90 pielęgniarek i 30 pracowników ochrony zdrowia nie mających bezpośredniego kontaktu z pacjentami.

Pielęgniarki były rekrutowane do badania z dwóch środowisk o dużym narażeniu na kontakt z CMV i EBV (pediatria i transplantologia) oraz pośrednim narażeniu na działanie biologicznych czynników ryzyka środowiskowego (ambulatoryjna opieka zdrowotna).

Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej, opisane warunki rekrutacji były zgodne ze standardami dla podobnych badań, a wszyscy badani wyrazili dobrowolną zgodę na ich przeprowadzenie. Pobraną od badanych krew oceniano pod względem obecności:

- przeciwciał dla:
 - kapsydu wirusa EBV (VCA) w klasach IgM i IgG
 - antygeny jądrowego EBNA-1 w klasie IgG
 - CMV w klasie IgM i IgG

- DNA CMV i EBV

Wyniki opracowano z użyciem standardowych metod statystycznych, których dobór oceniam jako prawidłowy.

Uzyskane wyniki ujawniły, że w POZ częściej niż w szpitalnych oddziałach pediatrii i transplantologii pracują starsze pielęgniarki, co wskazuje na ich dłuższy czas ekspozycji na biologiczne czynniki ryzyka. Potwierdziła to analiza stażu pracy w zawodzie. Żadna z badanych osób, z wyjątkiem jednej osoby w grupie kontrolnej nie miała przeciwciał anty CMV klasy IgM, natomiast seroprewalencja antyCMV klasy IgG wynosiła 80-90% i była podobna we wszystkich grupach zatrudnionych. Przeciwciała te występowały częściej w grupie starszej, i nieznamienne częściej wśród dłużej pracujących. Miano tych przeciwciał korelowało znamienne dodatnio zarówno z wiekiem jak i stażem pracy, tak w całej badanej grupie jak i u pracujących w oddziałach pediatrycznych. Zależności tej nie zaobserwowano ani w grupie kontrolnej ani wśród pielęgniarek pracujących w POZ lub w oddziałach transplantologicznych. Materiał genetyczny wirusa CMV wyizolowano jedynie u 2

pielęgniarek - jednej z oddziału perdiatrycznego i jednej z oddziału transplantologicznego.

Osoby te miały zdecydowanie wyższe miano anty-CMV IgG niż pozostałe.

Wszyscy badani mieli obecne przeciwciała przeciwko antgenowi kapsydy EBV (VCA) klasy IgG i tylko jedna klasy IgM. Częstość występowania przeciwciał antyEBNA-1 IgG była bardzo wysoka (90-100%), niezależna od wieku i stażu pracy, oraz porównywalna we wszystkich czterech badanych grupach zatrudnienia. Także miana przeciwciał anty EBV VCA i anty EBNA-1 były porównywalne we wszystkich czterech grupach. Podobnie jak w przypadku CMV - miano przeciwciał anty EBV VCA korelowało z wiekiem i stażem pracy u całej grupie i u zatrudnionych w oddziałach pediatrycznych, ale zależność ta nie osiągała znamienności statystycznej w trzech pozostałych miejscach zatrudnienia. ani od wieku ani od miejsca zatrudnienia. Obecność materiału genetycznego EBV wykazano u 5 osób, w tym 3 zatrudnionych w oddziale pediatrycznym. Żadna z tych 5 osób nie miała przeciwciał anty EBNA-1, co by wskazywało na nieodległą w przeszłości serokonwersję.

Po bardzo krytycznej dyskusji, opartej o znakomicie dobraną literaturę przedmiotu, Doktorantka podkreśla, że uzyskane przez nią wyniki mogą stanowić jedynie punkt wyjścia do dalszych badań w tym temacie, jako że niezbyt duża liczebność próby, sposób jej doboru i ogromne rozpowszechnienie serokonwersji utrudniają interpretację. Jednak nawet przy tak znacznym krytycyzmie wobec uzyskanych wyników, Doktorantka słusznie zauważa, że sugerują one istotny związek serokonwersji EBV i CMV u pielęgniarek z długotrwałością zawodowej ekspozycji, zwłaszcza w oddziałach pediatrycznych. Tym samym można uznać, że tezę swojej dysertacji udowodniła, choć nie ponad wszelką wątpliwość. Na szczególne uznanie recenzenta zasługuje przede wszystkim pomysłowy dobór metod madaucznych, adekwatny do udowodnienia postawionej tezy badawczej, właściwy dobór metod analitycznych, opisanych z niezwykłą starannością, wszechstronność przeprowadzonych analiz statystycznych i klarowność semantyczna i logiczna dyskusji wyników. Wstęp

dysertacji ujawnia przy tym doskonałą znajomość badanego obszaru oparta o zacytowane, dobrze dobrane 174 pozycje cytowanego piśmiennictwa. Wszystko to świadczy do dużej dojrzałości badawczej Doktorantki.

Monografia liczy 99 stron i jest poprzedzona zarówno wykazem użytych skrótów, jak i spisem treści.. Praca ma układ typowy, a proporcje rozdziałów są właściwe – 9 stron WPROWADZENIE, 7 stron MATERIAŁ i METODY, 23 strony WYNIKI, 12 stron DYSKUSJA. Wszystkie wnioski znajdują uzasadnienie w przeprowadzonych analizach i są zgodne z założeniami pracy. Praca jest bogato ilustrowana 22 rycinami, a część zestawień przedstawiono w 22 tabelach. Zwraca też uwagę dbałość o precyzję sformułowań i staranny dobór wyrażeń. Praca zawiera niezbędne streszczenia w języku polskim i angielskim i ma jedynie nieliczne, pomijalne niedociągnięcia redakcyjne.

WNIOSEK

Z prawdziwą przyjemnością stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Patrycji Zajac spełnia w pełni kryteria określone w art. 13 Ustawy z dnia 14.03.2003 o stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zmianami) i wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.

Dziękuję także Wysokiej Radzie za wybór do roli recenzenta w niniejszym postępowaniu.

