WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej

Ocena

pracy doktorskiej mgr Karoliny Śmietańskiej pt.:

„Ocena humoralnej odpowiedzi na toksoid tężcowy u dzieci i młodzieży immunizowanych skojarzonymi szczepionkami oraz ochronnego poziomu przeciwciał dla tego antygenu u osób dorosłych w Polsce"

promotor prof. dr hab. Waldemar Rastawicki

Praca wykonana w Zakładzie Bakteriologii i Zwalczania Skażeń Biologicznych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH- Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie

Tematem pracy doktorskiej mgr Karoliny Śmietańskiej jest skuteczność różnych schematów szczepień oraz szczepionek przeciwko tężcowi, stosowanych w Polsce. Tężec, niezmiernie groźna i często śmiertelna choroba zakaźna, jest obecnie rzadko spotykany właśnie dzięki powszechnie stosowanym szczepieniom. Ze względu na to, że głównym czynnikiem powodującym objawy choroby jest toksyna, w odporności na tężec największą rolę odgrywa odpowiedni poziom przeciwciał, a więc odporność humoralna. Czynnikiem stosowanym do uodpornienia przeciwko tężcowi jest niezmiennie anatoksyna tężcowa, która stosowana może być w postaci szczepionki monowalentnej lub w różnych konfiguracjach jako składnik szczepionek skojarzonych. W profilaktyce u dzieci i młodzieży stosowane są różne szczepionki skojarzone. Autorka w swojej pracy badała również wpływ na poziom przeciwciał jaki mogą mieć różne czynniki poza samą szczepionką, takie jak wiek (w tym istotną rolę odgrywał czas jaki upłynął od ostatniego szczepienia) oraz płeć osób szczepionych.

ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa
tel.: 0-22 628-27-39, faks: 0-22 628-27-39
e-mail: mikrobiologia.lekarska@wum.edu.pl
http://mikrobiologia.lekarska.wum.edu.pl

Praca doktorska mgr Karoliny Śmietańskiej ma charakter typowej rozprawy, ma objętość 143 stron, składają się na nią poza stronami tytułowymi: spis treści, spis stosowanych skrótów, wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody (do którego dołączona jest zgoda komisji bioetycznej), wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie, streszczenie w języku angielskim, piśmiennictwo oraz spis rycin i spis tabel.
Wstęp liczy 17 stron i autorka charakteryzuje w nim sam drobnoustrój, przedstawia rys historyczny, pokrótce opisuje tężec i jego postacie. Szczególnie cenne jest zamieszczenie tabeli ze schematami szczepień przeciwko tężcowi stosowanymi w Polsce od 1960 roku. Natomiast szkoda, że w rozdziale stosowane skróty, oprócz objaśnienia typowych skrótów autorka nie zamieściła nazw handlowych szczepionek, których używa w tekście. Warto byłoby zrobić takie zestawienie, gdzie uwzględniono by skład każdego preparatu wymienionego w pracy. W tabeli 2, gdzie zestawiono liczbę zachorowań na tężec w poszczególnych krajach europejskich nie znalazłam Niemiec.

W rozdziale założenia i cel pracy, autorka przedstawia dwa główne cele, z których pierwszy dotyczy oceny humoralnej odpowiedzi na toksoid tężcowy u dzieci i młodzieży immunizowanych skojarzonymi szczepionkami, a drugi oceny ochronnego poziomu przeciwciał dla toksoidu tężcowego u osób należących do różnych grup wiekowych populacji polskiej.

Rozdział Materiał i Metody liczy 10 stron i autorka charakteryzuje w nim poszczególne grupy badane. Łącznie badaniem objęto 1526 dzieci i młodzieży, które podzielono na III grupy, w zależności od zastosowanych szczepionek. Ten materiał został wykorzystany do realizacji pierwszego celu, tj. ustalenia odpowiedzi humoralnej w zależności od zastosowanych szczepionek. Do realizacji drugiego celu tj. oceny ochronnego poziomu przeciwciał dla toksoidu tężcowego u osób należących do różnych grup wiekowych populacji polskiej, zastosowano surowice pochodzące od łącznie 2842 osób, zarówno dzieci jak i dorosłych. Tak więc autorka przebadała

reprezentatywna liczbę osób. Autorka opisuje również szczegółowo metodykę, jaką posłużyła się przy badaniu poziomu przeciwciał. W badaniach zastosowała test komercyjny, określający ogólny poziom przeciwciał klasy G oraz odczyny opracowane we własnym zakresie w celu określenia poziomu przeciwciał klasy G w poszczególnych podklasach oraz współczynnika awidności poszczepiennych przeciwciał klasy G.

Rozdział wyniki liczy 59 stron, wyniki zostały zebrane w 27 tabelach oraz zaprezentowane w postaci 22 rycin.

W pierwszej części autorka badała poziom przeciwciał przeciwko toksoidowi tężcowemu u różnych badanych grup osób, i dla każdej grupy przedstawiała wyniki w rozbiciu tylko na grupy wiekowe (8 grup) oraz w rozbiciu na grupy wiekowe oraz płeć. Podstawą rozbicia na grupy, był cel uzyskania surowicy do badań, a więc czy surowica została pobrana specjalnie w celu określenia poziomu przeciwciał przeciwko toksoidowi tężcowemu, czy HCV lub innych patogenów. Ponadto w tej części autorka oceniała poziom przeciwciał przeciwko toksoidowi tężcowemu u 243 osób z upośledzeniami odporności. Porównywała również poziom przeciwciał u 86 kobiet ciężarnych z grupą kontrolną, a także określała poziom przeciwciał uzyskanych od matki u 113 noworodków do 31 dnia życia. Na końcu zamieszczono wyniki sumaryczne. Wszystkie wyniki zostały przedstawione zarówno w formie tabel jak i wykresów. Taki sposób prezentacji nie stanowi wady, ale raczej zaletę pracy, jako że umożliwia analizę wyników na różnych poziomach szczegółowości. W tej części pracy ze względu na ogromną różnorodność populacji nie wnikano, jak i kiedy poszczególne osoby były szczepione. Natomiast w drugiej części pracy autorka badała poziom przeciwciał IgG u dzieci i młodzieży poddanych różnym schematom szczepienia, a zwłaszcza u tych którym podano różne rodzaje szczepionek, przy czym wszystkie szczepionki zawierały podobny toksoid błoniczy, a różnica dotyczyła innych składników szczepionek skojarzonych, a głównie komponenty krztuścowej, która występowała w postaci pełnokomórkowej lub bezkomórkowej. Wszystkie dzieci były szczepione w schemacie 4 dawki jednej ze szczepionek skojarzonych, zawierających różną liczbę komponent, w tym zawsze

anatoksynę tężcową, błoniczą oraz komórkową lub bezkomórkową postać komponenty krztuścowej, plus piątą dawką szczepionki trójwalentnej lub czterowalentnej, zawierającą oprócz anatoksyn tężcowej i błoniczej, bezkomórkową komponentę krztuścową. Porównywano efektywność szczepionek stosowanych w szczepieniu podstawowym z różną liczbą zawartych w nich składników (DTPw, Infanrix, Infanrix6), a także od tego, jaki preparat zastosowano jako dawkę przypominającą (Tripacel, Boostrix, Tetraxim, Infanrix3). Autorka wyodrębniła 16 schematów szczepienia, a poszczególne grupy badane liczyły od 29 do 221 dzieci. Uzyskane wyniki okazały się trudne do interpretacji i dość zbliżone dla różnych schematów szczepień, ale autorka wykazała, że statystycznie najczęściej poziom przeciwciał równy lub wyższy niż 1,0 IU/ml uzyskiwano po zastosowaniu schematu szczepień 4xPentaxim + 1xTetraxim. Należy uwzględnić, że surowice do badań były pobierane w różnym czasie od podania ostatniej dawki szczepionki, co mogło wpływać na wynik. Rozumiem, że chociaż badana grupa obejmowała dzieci w wieku od 5 do 15 lat, to żadne nie otrzymało jeszcze 6 dawki szczepionki, przewidzianej w kalendarzu na 14 rok życia. Autorka podaje czas w tygodniach jaki upłynął od 5 dawki.

W następnej części pracy autorka badała awidność przeciwciał IgG poszczepiennych u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 15 lat. Badała zależność indeksu awidności od wieku oraz płci dzieci. Jako że na efektywność odporności humoralnej wpływa nie tylko ilość, ale również siła wiązania przeciwciała z antygenem, badanie takie wydaje się bardzo celowe. W tym przypadku autorka nie badała zależności od stosowanej szczepionki, ale tylko od wieku i płci.

W ostatniej części pracy mgr Śmietańska w tej samej co poprzednio grupie badanej określała ilościowo występowanie poszczególnych podklas przeciwciał IgG (IgG1, IgG2, IgG3 i IgG4). Wykazała, że istnieją statystycznie znamienne różnice w występowaniu podklas IgG4 i IgG1 w poszczególnych grupach wiekowych oraz między płciami.

Dyskusja liczy 18 stron i autorka zebrała w niej dostępne wyniki uzyskane w podobnych badaniach przez innych autorów z innych krajów. Badania te dotyczyły

nieco innych szczepionek i schematów szczepień, dlatego tym bardziej ciekawe było porównanie wyników z literatury z wynikami doktorantki, dotyczącymi Polski.

Na podstawie uzyskanych wyników doktorantka wyciągnęła 8 wniosków. Wnioski zostały sformułowane prawidłowo i wyczerpująco odpowiadają na pytania zawarte w rozdziale założenia i cel pracy.

Piśmiennictwo liczy 198 pozycji, i zostało zaprezentowane w kolejności alfabetycznej. Piśmiennictwo zostało zarówno dobrane jak i zacytowane prawidłowo.

Zaprezentowana przez doktorantkę praca stanowi istotny przyczynek do zrozumienia bardzo istotnego problemu, jakim jest efektywność uodpornienia czynnego, a w tym przypadku wywołania odporności humoralnej. Szczepienia są niezwykle ważna bronią w zapobieganiu chorobom zakaźnym i wiadomo, że powszechność szczepień spowodowała znaczne ograniczenie lub praktycznie całkowite wyeliminowanie niektórych, potencjalnie śmiertelnych chorób. Większość szczepionek indukuje odporność zarówno komórkową jak i humoralną i oba typy odporności są istotne w zwalczaniu większości patogenów. Tężec jest szczególną chorobą zakaźną, w zapobieganiu której kluczową rolę odgrywa odporność humoralna, ponieważ czynnikiem patogenności drobnoustroju jest toksyna. Podobnie sytuacja wygląda w przypadku błonicy. Obecnie opracowywanych i wprowadzanych na rynek jest co raz więcej szczepionek, przeciwko różnym chorobom zakaźnym i opartych o różne technologie. Proces rozwijania się odporności u osoby zaszczepionej jest złożony i wpływa na niego cały szereg czynników. Ze względu na tę mnogość często trudno znaleźć przyczynę, dla której mimo podania takiej samej szczepionki, jedna osoba uodparnia się silniej, a druga słabiej lub wcale. Praca mgr Karoliny Śmietańskiej próbuje rzucić światło na ten problem. Poza tym szczególnie interesujące są wyniki dotyczące poziomu przeciwciał u osób starszych, które były zaszczepione wiele lat wcześniej i prawdopodobnie nie doszczepiane później (tego nie wiadomo). I rzeczywiście, u osób powyżej 50 roku życia znacznie rzadziej występował poziom przeciwciał uznawany za wystarczający do zapewnienia ochrony.

Byłoby to zgodne z względnie wysoką zapadalnością i śmiertelnością na tężec w Polsce na tle innych krajów europejskich.

Rozprawa doktorska mgr Karoliny Śmietańskiej została przygotowana starannie, grupy badane są wystarczająco liczne i zostały odpowiednio scharakteryzowane, praca jest napisana poprawnym językiem, a tabele i ryciny są przejrzyste.

Dlatego na podstawie art. 13 ust.1 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 późniejszymi zmianami, stosowanego na podstawie art 176 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. – Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, wnoszę do o przyjęcie pracy pt. „Ocena humoralnej odpowiedzi na toksoid tężcowy u dzieci i młodzieży immunizowanych skojarzonymi szczepionkami oraz ochronnego poziomu przeciwciał dla tego antygenu u osób dorosłych w Polsce" oraz zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH- Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie autorki w/w pracy, mgr Karoliny Śmietańskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Grażyna Młynarczyk

Warszawa, 08.01.2022