



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

ZAKŁAD MEDYCYNY SPOŁECZNEJ I ZDROWIA PUBLICZNEGO

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych por. mgr Moniki Konior „Analiza nosicielstwa *Neisseria meningitidis* z identyfikacją sero-i genogrup oraz określeniem kompleksów klonalnych w środowisku wojskowym w Polsce”

W 1996 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wydała raport o „chorobach nowych i ponownie pojawiających się”, tzw. „*emerging and re-emerging diseases*”, zwracając uwagę na fakt, iż choroby zakaźne są nadal groźne, stanowiąc w skali globalnej drugą przyczynę zgonów, a plasując się na owym drugim, niechlubnym, miejscu tuż po zgonach z powodu chorób układu krążenia.

Wiadomym jest także, iż zakażenia inwazyjne wywołane przez dwóinkę *Neisseria meningitidis* wzbudzają szczególne zainteresowanie oraz niepokój z powodu możliwego ciężkiego, wręcz piorunującego, przebiegu oraz śmiertelności szacowanej na 10%. Źródłem zakażenia może być chory, ale także nosiciel, stąd istnieje potrzeba prowadzenia badań mających na celu określenie częstości występowania nosicielstwa w populacji generalnej oraz w grupach ryzyka. W kontekście omawianych wyżej aspektów, uważam wybór tematu rozprawy doktorskiej por. mgr Moniki Konior za interesujący oraz aktualny.

Recenzowana praca zawarta jest na 90 stronach maszynopisu i ma układ standardowy, składa się ze wstępu, opisu założeń, celów, materiału i metody, wyników, dyskusji, wniosków, streszczeń w języku polskim i angielskim, piśmiennictwa oraz spisu tabel i rycin. Układ i proporcje pracy są prawidłowe.

We wstępie Autorka przedstawia charakterystykę drobnoustroju chorobotwórczego *Neisseria meningitidis*, problematykę nosicielstwa opisywanej bakterii, epidemiologię inwazyjnej choroby meningokokowej oraz metody identyfikacji dwóinki zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Za szczególnie wartościowe uznają elementy wstępu opisujące częstość występowania nosicielstwa *N. meningitidis* wśród żołnierzy służby zasadniczej w latach 1998-1999 oraz w środowisku żołnierzy zawodowych w 2013 roku, ze względu na fakt, iż owe wyniki mogą służyć do porównań z uzyskanymi wynikami własnymi.

W założeniach pracy Autorka słusznie wskazuje, iż rozprawa jest „próbą oceny aktualnej sytuacji epidemiologicznej i charakterystyki mikrobiologicznej *N. meningitidis* w środowisku wojskowym, w kontekście wprowadzenia racjonalnej immunoprofilaktyki przeciwmeningokokowej”.

Autorka sformułowała prawidłowo i w sposób jasny cztery cele pracy obejmujące ustalenie częstości występowania oraz struktury nosicielstwa *Neisseria meningitidis* w wybranym środowisku, ustalenie czynników ryzyka występowania czynników nosicielstwa oraz ocenę zasadności wprowadzenia obowiązkowych szczepień przeciwko zakażeniom meningokokowym w Siłach Zbrojnych RP.

Badania przeprowadzono w latach 2015-2016, wyniki dostarczają więc aktualnych informacji. Grupą badaną byli żołnierze pełniący służbę w 10. Brygadzie Kawalerii Pancernej w Świętoszowie, a materiał biologiczny do badań stanowił wymaz z jamy nosowo-gardłowej. W badaniu uczestniczyło 1744 żołnierzy, co należy uznać za grupę liczną i reprezentatywną w przypadku badań przekrojowych. Materiał biologiczny był oceniany makroskopowo i mikroskopowo, wszystkie izolaty poddano typowaniu serologicznemu, zakres badań obejmował serogrupy A, B, C, E 29, W 135, X, Y, Z. Określono także, na podstawie reakcji PCR, genogrupy izolatów A, B, C, E 29, W 135, Y. Przeprowadzenie badań w ośrodku referencyjnym zapewnia ich wiarygodność, co należy podkreślić. Metody statystyczne zastosowane w analizie wyników obejmują m.in. test Shapiro-Wilka, test Levena, t-Studenta, U Manna-Whitneya, chi-kwadrat, model regresji logistycznej jednoczynnikowej i wieloczynnikowej. Testy statystyczne dobrano i zinterpretowano prawidłowo.

Prezentacja wyników stanowi najobszerniejszą część pracy, wzbogacona jest o tabele (25) i ryciny (3). Za najistotniejszy poznawczo uznają wynik wskazujący na częstość występowania nosicielstwa w jamie nosowo-gardłowej wywołanego przez *Neisseria meningitidis* wśród badanych żołnierzy na 4,9% - 8,6%, a więc wartość ta jest porównywalna z opisywaną w populacji generalnej krajów europejskich. Interesująca jest także obserwacja, iż w badanej grupie najczęściej stwierdzana była obecność meningokoków serogrupy B (40,3%), rzadziej C (10,4%) oraz Y (7,8%), co zdecydowanie może mieć implikacje przy planowaniu akcji szczepień ochronnych. Również kolejny wynik, wskazujący na występowanie u 15,8% nosicieli kompleksów klonalnych charakterystycznych dla szczepów

wywołujących inwazyjną chorobę meningokokową, ma znaczenie praktyczne. Szczegółowa analiza wyników pozwoliła Autorce na zidentyfikowanie czynników ryzyka występowania nosicielstwa *Neisseria meningitidis* w badanej grupie, do których zaliczyła: młody wiek, niski stopień wojskowy i nikotynizm.

Dyskusja przeprowadzona jest w sposób interesujący i dojrzały, Autorka udowodniła iż zna wyniki prac innych badaczy zajmujących się problematyką nosicielstwa *Neisseria meningitidis*, zarówno polskich jak i zagranicznych, dowiodła też, iż umie krytycznie odnieść się do swoich wyników, wskazać zalety oraz ograniczenia swojego badania (w tym np. rezygnację z oceny statusu ekonomicznego badanych). Autorka słusznie wskazała, iż częstość nosicielstwa w badanej przez nią populacji jest porównywalna do populacji generalnej, przypuszczając iż ma to związek ze zmianą w ostatnich latach charakteru służby wojskowej w naszym kraju.

Autorka sformułowała cztery wnioski, spośród których dwa pierwsze są w zasadzie syntezą najważniejszych wyników własnych. W mojej opinii, najbardziej interesujący jest wniosek czwarty, wskazujący na potrzebę wykonywania badań przesiewowych określających aktualną sytuację epidemiologiczną w zakresie nosicielstwa *Neisseria meningitidis* w środowisku wojskowym przed wprowadzeniem obowiązkowych szczepień przeciw zakażeniom meningokokowym w tej grupie zawodowej. Sugerowałabym, przygotowując publikację w recenzowanym czasopiśmie, rozszerzenie tego wniosku i/lub dyskusji o korzyści z prowadzenia w/w badań przesiewowych w przyszłości. Wniosek trzeci dotyczy czynników ryzyka nosicielstwa *Neisseria meningitidis* w środowisku wojskowym, Autorka słusznie wskazuje dwa czynniki ryzyka typowe także dla populacji generalnej (młody wiek oraz nikotynizm). Uważam, iż niski stopień wojskowy, wskazany przez Autorkę jako czynnik ryzyka nosicielstwa, jest raczej powiązany z młodszym wiekiem badanych, nie jest natomiast samodzielnym czynnikiem ryzyka, co *nota bene* Autorka sama zauważyła i omówiła w dyskusji.

Piśmiennictwo składa się z 126 pozycji, zarówno polsko- jak i anglojęzycznych, w znaczącej większości z ostatnich 10 lat. Pozycje piśmiennictwa są prawidłowo dobrane i cytowane w tekście pracy. Przy cytowaniu źródeł internetowych podano datę dostępu, nie podano jednak adresu strony, z której czerpano informacje – należy to uzupełnić.

Jakie są zatem niedociągnięcia ocenianej pracy?

Praca stanowi obszerne opracowanie zagadnienia badawczego, Autorka nie ustrzegła się drobnych błędów interpunkcyjnych oraz stylistycznych, np. proponowałabym stosowanie określenia „częstość nosicielstwa” zamiast „poziom nosicielstwa”, „zapadalność” zamiast „poziom zapadalności”. Za niefortunne można uznać także sformułowanie „duża epidemia” (str. 53).

Wskazane byłoby utworzenie wykazu skrótów stosowanych w pracy, co wpłynie korzystnie na jej przejrzystość. Z tego samego powodu sugerowałabym wstawienie etykiet danych do rycin stanowiących ilustrację wyników.

W opisie metod statystycznych znajduje się informacja o obliczaniu 95% przedziałów ufności (95% CI), należałoby doprecyzować jaką dokładnie metodą przedziały te były obliczane. W tabelach przedstawiających uzyskane wyniki, obok wartości p oraz OR, powinny także znaleźć się wartości 95% CI, bo taka forma zapewnia kompletne przedstawienie wyników oraz umożliwia ich prawidłową interpretację.

Przy opisie grupy badanej wskazane byłoby bardziej szczegółowe wyjaśnienie dlaczego do badań wybrano właśnie tę jednostkę wojskową oraz dokładne opisanie czasu i miejsca wykonywania badań, a także kryteriów włączenia oraz wyłączenia z badania (obecnie z treści pracy wynika, iż kryterium wyłączenia były zmiany anatomopatologiczne w jamie nosowo-gardłowej, choć należy się domyślać, że np. brak zgody na udział w badaniu również dyskwalifikował z udziału w nim).

We wstępie (str. 8) Autorka przytacza bardzo interesujące dane epidemiologiczne o zachorowaniach na inwazyjną chorobę meningokokową w polskim środowisku wojskowym (występujące u żołnierzy pełniących służbę w Polsce i w Afganistanie), niestety brakuje odniesienia do odpowiedniej pozycji piśmiennictwa, co należy uzupełnić.

Jeden z aspektów branych pod uwagę podczas analizy wyników stanowiły wykonane wcześniej szczepienia przeciw zakażeniom wywołanym przez *Neisseria meningitidis*, jednak w celu pełnej oceny ewentualnego wpływu na częstość nosicielstwa bakterii w jamie nosowogardłowej, konieczne byłoby dokładne ustalenie, która szczepionka została u badanego podana (monowalentna, wielowalentna, skoniugowana, polisacharydowa?).

Opisane wyżej niedociągnięcia nie wpływają znacząco na pozytywną merytoryczną ocenę pracy, choć uwzględnienie uwag przyczyni się do podniesienia walorów manuskryptu wysyłanego do czasopisma o wysokim współczynniku oddziaływania.

Praca stanowi wyczerpujące, staranne i oryginalne opracowanie problemu naukowego, znacząco przyczynia się do zaktualizowania wiedzy o sytuacji epidemiologicznej związanej z wybranym czynnikiem chorobotwórczym.

Podsumowując, stwierdzam iż przedstawiona do oceny praca spełnia wszystkie kryteria stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i wnioskuję do Wysokiej Rady Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie por. mgr Moniki Konior do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa, 20.06.2017

KIEROWNIK
Zakładu Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego

dr hab. n. med. Aneta Nitsch-Osuch