

Załącznik nr 2A

do wniosku z dnia 21.11.2018r. o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

Autoreferat w języku polskim

1.Imię i nazwisko: Maciej Bura

2.Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

-dyplom lekarza – Poznań, 2004 rok

-list gratulacyjny od Dziekana Wydziału Lekarskiego I Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu za „wzorowe wypełnianie obowiązków studenckich przez cały okres studiów uwieńczone średnią 4,8 za wszystkie egzaminy” – Poznań, 2004 rok

-dyplom potwierdzający uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych w zakresie medycyny – Poznań, 2010 rok

Tytuł rozprawy doktorskiej: „**Czynniki kliniczne, wirusologiczne i biochemiczne u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C wpływające na wyniki leczenia przeciwwirusowego**”; promotor: prof. dr hab. n. med. Iwona Mozer-Lisewska.

-dyplom potwierdzający uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie chorób zakaźnych – Łódź, 2011 rok

-Certyfikat Hepatologa (nr 59) Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego – nie podano miejsca, 2016 rok

3.Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

Po odbyciu stażu podyplomowego w 111 Szpitalu Wojskowym w Poznaniu rozpocząłem szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie chorób zakaźnych na Oddziale Zakaźnym Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu, na bazie którego funkcjonowała Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (UMP). Ordynatorem Oddziału oraz Kierownikiem Kliniki był wówczas Pan prof. dr hab. n. med. Jacek Juszczyk, a opiekunem mojego szkolenia specjalizacyjnego był Pan dr n. med. Jacek Adamek.

BURA.

Od 01.03.2009r. jestem zatrudniony w tej jednostce UMP, obecnie działającej jako Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Nabytych Niedoborów Odporności UMP – początkowo jako asystent, a od 28.05.2012r. – jako adiunkt.

We wrześniu 2014 roku, jako stypendysta Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego odbyłem miesięczny staż w szpitalu Beaujon w Paryżu, w jednostkach (poradnie, oddział) należących do pionu hepatologicznego tej placówki. Moimi opiekunami naukowymi w czasie tego pobytu byli: Pan Profesor Patrick Marcellin oraz Pan Profesor Tarik Asselah.

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego

Osiągnięciem będącym podstawą wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego jest cykl pięciu prac dotyczący „**Zagadnień związanych z zakażeniami wirusem zapalenia wątroby typu A (HAV) na terenie Wielkopolski w XXI wieku**”. Obejmuje on prace oryginalne, których jestem pierwszym autorem. Łączna wartość współczynnika oddziaływania (ang. impact factor, IF) dla składowych tego osiągnięcia wynosi 7.002, a odpowiadająca jej punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) to 85. Wszystkie te prace powstały po uzyskaniu przeze mnie stopnia doktora nauk medycznych.

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)

1. **Bura Maciej**, Bura Aleksandra, Adamek Agnieszka, Michalak Michał, Marszałek Andrzej, Hryckiewicz Katarzyna, Mozer-Lisewska Iwona. Seroprevalence of hepatitis A virus antibodies (anti-HAV) in adult inhabitants of Wielkopolska region, Poland – the role of simple demographic factors. Ann. Agric. Environ. Med. **2012**; Vol. 19, nr 4, s. 738-741.

Wartość IF: 3.060

Punktacja MNiSW: 25.000

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: zaplanowaniu badania, wiodącym udziale w zebraniu materiału badawczego, istotnym udziale w opracowaniu wyników, napisaniu

BURA

wstępnej wersji manuskryptu, przygotowaniu manuskryptu do druku. Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 85%.

2.Bura Maciej, Michalak Michał, Chojnicki Michał, Czajka Arkadiusz, Kowala-Piaskowska Arleta, Mozer-Lisewska Iwona. Seroprevalence of anti-HEV IgG in 182 Polish patients. *Postępy Hig. Med. Dośw.* **2015**; T. 69, s. 320-326.

Wartość IF: 0.769

Punktacja MNiSW: 15.000

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: zaplanowaniu badania, wiodącym udziale w zebraniu materiału badawczego, istotnym udziale w opracowaniu wyników, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu, przygotowaniu manuskryptu do druku. Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 85%.

3.Bura Maciej, Michalak Michał, Chojnicki Michał, Kowala-Piaskowska Arleta, Mozer-Lisewska Iwona. Viral hepatitis A in 108 adult patients during an eight-year observation at a single center in Poland. *Adv. Clin. Exp. Med.* **2015**; Vol. 24, nr 5, s. 829-836.

Wartość IF: 1.127

Punktacja MNiSW: 15.000

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: opracowaniu jej koncepcji, wiodącym udziale w zebraniu materiału badawczego, istotnym udziale w opracowaniu wyników, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu, przygotowaniu manuskryptu do druku. Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 90%.

4.Bura Maciej, Bukowska Alicja, Michalak Michał, Bura Aleksandra, Nawrocki Mariusz J., Karczewski Marek, Mozer-Lisewska Iwona. Exposure to hepatitis E virus, hepatitis A virus and *Borrelia* spp. infections in forest rangers from a single forest district in western Poland. *Adv. Clin. Exp. Med.* **2018**; Vol. 27, nr 3, s. 351-355.

Wartość IF: 1.262

Punktacja MNiSW: 15.000

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: zaplanowaniu badania, wiodącym udziale w zebraniu materiału badawczego, istotnym udziale w opracowaniu wyników, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu, przygotowaniu manuskryptu do druku. Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 75%.

BURA

5. **Bura Maciej**, Łagiedo-Żelazowska Małgorzata, Michalak Michał, Sikora Jan, Mozer-Lisewska Iwona. Comparative seroprevalence of hepatitis A and E viruses in blood donors from Wielkopolska region, west-central Poland. *Pol. J. Microbiol.* **2018**; Vol. 67, nr 1, s. 113-115.

Wartość IF: 0.784

Punktacja MNiSW: 15.000

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: zaplanowaniu badania, istotnym udziale w opracowaniu wyników, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu, przygotowaniu manuskryptu do druku. Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 80%.

Łączna wartość współczynnika oddziaływania (IF) powyższych prac: 7.002

Łączna punktacja MNiSW powyższych prac: 85

W załączeniu:

-oświadczenia współautorów powyższych publikacji o ich indywidualnym wkładzie w powstanie odpowiedniej pracy (**Załącznik nr 4**)

-kopie prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego (**Załącznik nr 5**)

-potwierdzenie wskaźnika IF udokumentowane poświadczeniem wydanym przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (**Załącznik nr 6**)

c) omówienie celu naukowego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Wirus zapalenia wątroby typu A (ang. hepatitis A virus, HAV) to jeden wirusów pierwotnie hepatotropowych. Jego wirion to mała (27nm), sferyczna struktura o symetrii ikozaedralnej, zawierająca jednoniciowy RNA o dodatniej polarności – cechy te odpowiadają charakterystyce rodziny *Picornaviridae*, do której należy HAV. Zakażenia tym wirusem mogą przebiegać bezobjawowo (subklinicznie) – przede wszystkim w wieku dziecięcym, natomiast rozmaite formy jawne klinicznie (typowo – z towarzyszącą żółtaczką jako ważnym objawem choroby) są powszechne u osób dorosłych. Skrajnie ciężką postacią tego rozległego *continuum* klinicznego choroby jest bardzo rzadkie, potencjalnie śmiertelne nadostre (określane niekiedy mianem piorunującego, *hepatitis fulminans*) zapalenie wątroby. Ponadto, objawy wirusowego zapalenia wątroby typu A (WZW A) niekiedy bywają urozmaicone

BURA

występowaniem różnych manifestacji pozawątrobowych (zaburzenia hematologiczne, ostra niewydolność nerek, zapalenie trzustki, zespoły neurologiczne).

W pierwszych kilkunastu latach XXI wieku w Polsce rozpoznawano i rejestrowano dużo mniej zachorowań powodowanych przez HAV niż w ostatnich dekadach poprzedniego stulecia. Taki stan rzeczy odzwierciedlał oczywistą poprawę warunków życia w naszym kraju w stosunku do minionej epoki.

Podstawowym celem prac wchodzących w skład cyklu była analiza dwóch zagadnień związanych z zakażeniami HAV:

- I – występowania przeciwciał anti-HAV (całkowitych lub w klasie IgG) jako surogatu uodpornienia w odniesieniu do tego wirusa (na skutek przebytej infekcji lub szczepienia) w różnych populacjach mieszkańców Wielkopolski (zdrowi krwiodawcy, pacjenci hospitalizowani / konsultowani przez lekarzy Oddziału Zakaźnego dla dorosłych w Poznaniu, pracownicy leśni jednego z nadleśnictw w zachodniej części regionu; **Publikacje 1, 2, 4 i 5**)
- II – przebiegu objawowych infekcji tym wirusem w kilkuletnim doświadczeniu ośrodka referencyjnego dla terenu Wielkopolski (**Publikacja 3**).

Dodatkowym aspektem była próba odniesienia częstości narażenia na HAV do powszechności ekspozycji na innego wirusa o potencjale do szerzenia się na drodze pokarmowej, mianowicie – na wirusa zapalenia wątroby typu E (hepatitis E virus, HEV; **Publikacje 2 i 5**).

Publikacja 1 – **Bura M**, Bura A, Adamek A, Michalak M, Marszałek A, Hryckiewicz K, Mozer-Lisewska I. Seroprevalence of hepatitis A virus antibodies (anti-HAV) in adult inhabitants of Wielkopolska region, Poland – the role of simple demographic factors. *Ann. Agric. Environ. Med.* **2012**; Vol. 19, nr 4, s. 738-741.

Praca ta była pierwszą (po blisko dwóch dekadach przerwy) oceną seroprewalencji HAV w Wielkopolsce, jedną z nielicznych prac na ten temat w Polsce. Ustalono (zgodnie z oczekiwaniami), że najważniejszym czynnikiem determinującym obecność przeciwciał anti-HAV (w klasie IgG) jest wiek badanych osób (głównie dlatego, że odzwierciedla on kumulatywną długość potencjalnego narażenia na zakażenie HAV). Co ważne, ponad 95% uczestników badania w wieku 18-30 lat oraz blisko 90% osób w czwartej dekadzie życia należało uznać za podatnych na zachorowanie na WZW A w przypadku ekspozycji na omawianego wirusa. Nawet wśród badanych po 50 roku życia ten odsetek był istotny. Z drugiej strony, wśród osób seropozytywnych u najwyżej 10% z nich odnotowano

BURA

żółtaczkowy przebieg choroby. Było to związane najprawdopodobniej z przebyciem zakażenia w wieku dziecięcym.

Uzyskane wyniki ugruntowywały pogląd na aktualną sytuację epidemiologiczną kraju, sytuujący Polskę wśród państw o bardzo niskiej endemiczności dla WZW A.

W dyskusji podkreślono, że kompleksowa analiza zjawisk związanych z epidemiologią tych zakażeń nakazuje czujność w związku z dużą podatnością społeczności o takiej charakterystyce na wybuch (w odpowiednich okolicznościach) epidemii.

Publikacja 2 – Bura M, Michalak M, Chojnicki M, Czajka A, Kowala-Piaskowska A, Mozer-Lisewska I. Seroprevalence of anti-HEV IgG in 182 Polish patients. *Postepy Hig. Med. Dośw.* **2015**; T. 69, s. 320-326.

W tej pracy, będącej pierwszym powszechnie dostępnym dla środowiska medycznego w Polsce doniesieniem, w którym zasugerowano obecność lokalnie nabytych zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu E (HEV) w Polsce, porównano ponadto częstość ekspozycji na HAV i HEV w populacji pacjentów Oddziału Zakaźnego w Poznaniu pochodzących z terenu Wielkopolski. Ku zaskoczeniu autorów, w grupie młodszych dorosłych (w wieku do 50 lat) nie stwierdzono różnicy w ekspozycji na te dwa wirusy. Paradygmat narastania odsetka seropozytywności względem HAV wraz z wiekiem znalazł potwierdzenie także w tym badaniu, przy czym rozpowszechnienie tych przeciwciał w grupie wiekowej 18-40 lat wynosiło 11%. WZW A mogło być przyczyną żółtaczki najwyżej u 9% pacjentów anty-HAV IgG-dodatnich.

Publikacja 3 – Bura M, Michalak M, Chojnicki M, Kowala-Piaskowska A, Mozer-Lisewska I. Viral hepatitis A in 108 adult patients during an eight-year observation at a single center in Poland. *Adv. Clin. Exp. Med.* **2015**; Vol. 24, nr 5, s. 829-836.

W pracy podsumowano ośmioletnie (2005-2013) doświadczenie poznańskiego ośrodka referencyjnego w zakresie chorób zakaźnych dotyczące objawowych zachorowań na WZW A u osób dorosłych. Analiza dotyczyła wszystkich 108 pacjentów hospitalizowanych w podanym okresie na Oddziale Zakaźnym dla osób dorosłych (Szpital Miejski im. Józefa Strusia, potem Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia) w Poznaniu z powodu WZW A. Tylko w 3 przypadkach przebieg infekcji był beżżółtaczkowy. Blisko dwie trzecie chorych stanowili młodzi dorośli (18-40 lat), a 13% uczestników badania przekroczyło 50 rok

życia (najstarszy z nich miał 65 lat). Pomimo występowania oczywistych czynników ryzyka (podróże zagraniczne, kontakt z osobą chorą w tygodniach poprzedzających zachorowanie) u połowy badanych – pacjenci nie korzystali z możliwości czynnego zapobiegania (szczepienie) WZW A. Zaobserwowano powszechne występowanie (33% chorych z dostępnym opisem USG jamy brzusznej) niekamiczego zapalenia pęcherzyka żółciowego, które ponad dwukrotnie częściej dotyczyło osób po 40 roku życia i wiązało się z większym nasileniem lizy hepatocytów (wyrażonej szczytową aktywnością aminotransferazy alaninowej, ALAT). Zwrócono uwagę na konieczność postrzegania WZW A jako choroby związanej z relacjami intymnymi, również w aspekcie traktowania jej jako potencjalnego wskaźnika obecności takich zakażeń przenoszonych drogą płciową (ang. sexually-transmitted infections, STI) jak infekcja ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) czy kiła u mężczyzn. Zidentyfikowano dwie, dobrze zdefiniowane epidemie: jedną – o zasięgu europejskim (ze skontaminowanymi owocami jagodowymi jako źródłem zakażeń), oraz drugą – lokalną (o nieustalonym źródle). Ponadto, poczyniono spostrzeżenia kazuistyczne dotyczące: przebiegu WZW A u kobiety ciężarnej, zakończonego zgonem przypadku najstarszej pacjentki oraz charakterystyki choroby u osób z towarzyszącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Publikacja 4 – Bura M, Bukowska A, Michalak M, Bura A, Nawrocki MJ, Karczewski M, Mozer-Lisewska I. Exposure to hepatitis E virus, hepatitis A virus and *Borrelia* spp. infections in forest rangers from a single forest district in western Poland. *Adv. Clin. Exp. Med.* **2018**; Vol. 27, nr 3, s. 351-355.

W pracy oceniono wskaźniki narażenia na drobnoustroje o różnych źródłach pochodzenia (HAV, HEV, *Borrelia* spp.), w specyficznej populacji (pracownicy leśni jednego z nadleśnictw w zachodniej Wielkopolsce).

W badanej grupie osób stwierdzono powszechne przebycie zakażenia krętkami z rodzaju *Borrelia*, ekspozycja na wirusa zapalenia wątroby typu A (HAV) odpowiadała sytuacji obserwowanej w regionie, natomiast nie dowiedziono jednoznacznie przebycia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu E (HEV) wśród badanych.

Na uwagę zasługuje fakt, że ocena seroprewalencji HEV została przeprowadzona przy użyciu testu, w odniesieniu do którego producent dokonał w kolejnych latach zmiany zasad interpretacji jego wyników (co zaowocowało poprawą czułości tego testu).

Publikacja 5 – Bura M, Łagiedo-Żelazowska M, Michalak M, Sikora J, Mozer-Lisewska I. Comparative seroprevalence of hepatitis A and E viruses in blood donors from Wielkopolska region, west-central Poland. *Pol. J. Microbiol.* **2018**; Vol. 67, nr 1, s. 113-115.

W pracy porównano rozpowszechnienie subklinicznej lub skąpoobjawowej ekspozycji na wirusy zapalenia wątroby typu A (HAV) i E (HEV) w grupie 110 zdrowych krwiodawców z terenu Wielkopolski wyrażonej obecnością przeciwciał w klasie IgG przeciwko odpowiednim drobnoustrojom. W badaniu wykorzystano powszechnie akceptowane narzędzia diagnostyczne uznanych producentów; do oceny przebiecia zakażenia HEV użyto testów mających status referencyjnych (wysoka czułość, dobra swoistość).

Uzyskano zaskakująco wysoki odsetek seropozytywności w zakresie anti-HEV – istotnie przewyższający wartości uzyskane dla HAV. Wyniki te dobrze korespondowały z wiedzą odnośnie zasadniczo bezobjawowego przebiegu zakażeń tym wirusem (HEV) w krajach uprzemysłowionych oraz – odnośnie przeciwciał anti-HAV – potwierdzały status Polski jako kraju o bardzo niskiej endemiczności dla zakażeń HAV.

Wnioski opracowane na podstawie cyklu prac

1. W zakresie podatności na zakażenie HAV sytuacja w Wielkopolsce wskazuje, że region ten stanowi obszar o bardzo niskiej endemiczności dla WZW A.
2. W przypadku ekspozycji na tego wirusa zagrożenie objawową chorobą maleje wraz z wiekiem, ale w obecnej sytuacji epidemiologicznej nawet osoby w starszym wieku nie są bezpieczne – przy braku obecności przeciwciał ochronnych ryzyko ciężkiego przebiegu WZW A u tych osób jest realne.
3. Objawowym zakażeniom HAV często towarzyszy zapalenie pęcherzyka żółciowego.
4. W XXI wieku typowe sposoby transmisji omawianego pikornawirusa mogą ulegać modyfikacjom, prowadząc do wcześniej niedocenianych w Polsce zjawisk epidemiologicznych (epidemie o zasięgu międzynarodowym, rola relacji intymnych w przenoszeniu HAV, WZW A jako wskaźnik zagrożenia chorobami przenoszonymi drogą płciową u mężczyzn).
5. Poglądy na porównawczą ocenę narażenia na zakażenia wirusami pierwotnie hepatotropowymi przenoszonymi na drodze pokarmowej (HAV i HEV) uzależnione są w znacznej mierze od zastosowanego narzędzia diagnostycznego.

Użyteczność wyników badań będących przedmiotem opisu w pracach tworzących cykl

Przeglądowe badania serologiczne uzupełniają dane ze zgłoszeń zachorowań na choroby zakaźne podlegające obowiązkowemu raportowaniu do służb sanitarnych (do takich chorób należy WZW A), współtworząc bardziej wiarygodny obraz bieżącej sytuacji epidemiologicznej w regionie / kraju.

Podkreślane w pracach tworzących cykl kwestie podatności populacji mieszkańców Wielkopolski na zakażenie HAV zostały niespodziewanie szybko (w przypadku **prac 4 i 5** – z uwagi na długość cyklu wydawniczego w Polsce – jeszcze przed ich opublikowaniem !) potwierdzone wydarzeniami z 2017 roku, w którym zaobserwowano bezprecedensowy wzrost zachorowań na WZW A – zarówno w regionie, jak i w Polsce. W samym tylko ośrodku poznańskim rozpoznano ich w tym czasie ponad 300, tj. więcej niż w latach 2005-2016 łącznie. Ostatecznie okazało się, że w całym kraju zarejestrowano kilkudziesięciokrotnie więcej przypadków WZW A niż w każdym z kilku poprzednich lat.

Również pozostałe wnioski z prac wchodzących w skład cyklu, dotyczące objawowych zakażeń HAV dobrze korespondowały z obserwacjami z tej epidemii. Choć zachorowania dotyczyły głównie tzw. młodych dorosłych, to obserwowano je również wśród osób w szóstej, a nawet siódmej dekadzie życia. Odnotowano pojedyncze przypadki szczególnie ciężkiego przebiegu zakażenia HAV, zakończone transferem pacjentów do ośrodków transplantologicznych lub zgonem. Często stwierdzano ultrasonograficzne cechy niekamiczego zapalenia pęcherzyka żółciowego i niekiedy na tej tylko podstawie lekarze Szpitalnego Oddziału Ratunkowego Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu zlecali badanie w kierunku *hepatitis A* lub konsultację specjalisty w dziedzinie chorób zakaźnych.

Choć analiza omawianej epidemii na poziomie krajowym nadal trwa (w 2018 roku zachorowań jest wciąż istotnie więcej niż przed 2017 rokiem), istnieje wiele argumentów przemawiających za tym, że wzrost zachorowań na WZW A w Polsce był związany z podobnymi wydarzeniami w Europie Zachodniej we wcześniejszym okresie.

W 2017 roku, w związku z testowaniem pod kątem zakażenia HAV w ośrodku poznańskim wykryto co najmniej 18 nowych infekcji ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) oraz 20 przypadków kiły u mężczyzn z WZW A. Było to możliwe na skutek wypracowania (m.in. w oparciu o dane z lat 2005-2013) i zastosowania w trakcie tej epidemii schematu diagnostycznego (rutynowe badania przesiewowe) pozwalającego zwiększyć skuteczność identyfikacji pacjentów obciążonych subklinicznymi postaciami tych

zakażeń (HIV, kiła) o potencjale transmisyjnym. Dzięki temu można było szybko rozpocząć skuteczne leczenie tych chorych i ograniczyć dalsze szerzenie się tych drobnoustrojów.

5.Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Do pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych zaliczam także prace dotyczące problematyki związanej z innymi wirusami pierwotnie hepatotropowymi, tj. HCV (wirus zapalenia wątroby typu C) i HEV (wirus zapalenia wątroby typu E). Poza tym – w spektrum moich zainteresowań naukowych znajdują się również kwestie diagnostyki i leczenia jednego z najpowszechniejszych zespołów chorobowych w medycynie, jakim są zapalenia gardła.

I.Zakażenie HCV

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) stanowiło pierwszy przedmiot moich zainteresowań naukowych. Było to w okresie, kiedy standardem postępowania leczniczego były jeszcze terapie oparte o stosowanie preparatów interferonu – o umiarkowanej skuteczności (mierzonej trwałą niewykrywalnością materiału genetycznego wirusa w surowicy krwi) oraz istotnych działaniach niepożądanych, niekiedy poważnie utrudniających (czy wręcz uniemożliwiających) przeprowadzenie leczenia. Do istotnych zagadnień należała wówczas analiza różnych czynników prognostycznych pozwalających na szacowanie szans konkretnego pacjenta na sukces terapii przeciwwirusowej.

Bura Maciej, Kowala-Piaskowska Arleta, Adamek Agnieszka, Bura Aleksandra, Czajka Arkadiusz, Hryckiewicz Katarzyna, Bereszyńska Iwona, Mozer-Lisewska Iwona. Results of antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C: experience of Poznan centre. Postepy Hig. Med. Dośw. (online) **2012**; T. 66, s. 339-347.

IF: 0.552

Punktacja MNiSW: 15.000

W pracy przedstawiono wyniki leczenia 169 pacjentów z ośrodka poznańskiego z zastosowaniem standardowego (w owym czasie: lata 2007-2008) schematu terapeutycznego (pegylowane interferony i rybawiryna). Wykazano, że wyniki tej terapii w warunkach codziennej praktyki w Polsce są podobne jak w innych krajach rozwiniętych. Eradykację HCV osiągnięto u 90 chorych (53,2%). Poza tym, zidentyfikowano szereg czynników związanych z uzyskaniem trwałej negatywizacji wirerii (SVR) u uczestników badania. Były

to: zakażenie genotypem 3 HCV, wiek poniżej 40 rż., masa ciała poniżej 75 kg, prawidłowy wskaźnik masy ciała (BMI), niska aktywność GGTP, normalizacja aktywności ALAT po 12 tygodniach leczenia, minimalne zaawansowanie włóknienia wątroby, negatywizacja wirerii po 12 tygodniach leczenia (u chorych zakażonych genotypem 1 HCV).

Mozer-Lisewska Iwona, Kowala-Piaskowska Arleta, **Bura Maciej**, Adamek Agnieszka, Bereszyńska Iwona, Pauli Anna, Samara Husam, Żeromski Jan. Tissue localization of NS3 protein and NK cells in HCV infected liver biopsies. *Exp. Clin. Hepatol.* **2013**; Vol. 9, s. 23-26.

Bez IF

Punktacja MNiSW: 4.000

W powyższej pracy przedstawiono wyniki badania ekspresji jednego z niestrukturalnych białek HCV (NS3) oraz antygenów komórek NK, tj. CD56 oraz NKG2D w biopsjach wątroby pochodzących od 61 (30 w przypadku NKG2D) nieleczonych pacjentów zakażonych HCV oraz od 2 osób HCV-ujemnych (kontrola). Obecność NS3 stwierdzono w niespełna połowie przypadków (44%), podczas gdy znaczniki komórek cytotoksycznych – w około 3/4 badanych preparatów. Jedynie w pojedynczych biopsjach uwidoczniło się wszystkie trzy swoistości jednocześnie. Choć nie obserwowano topograficznej bliskości ekspresji NS3 i CD56, to w biopsjach NS3+ zawsze stwierdzano również komórki CD56+. Podstawowe wnioski z tego badania to zaobserwowanie niesystematycznej ekspresji NS3 u osób zakażonych HCV oraz pewnych (zapewne pośrednich) interakcji między tą ekspresją a lokalną obecnością komórek NK w wątrobie.

Bura Maciej, Mozer-Lisewska Iwona. Następstwa kliniczne nadkażeń wirusami pierwotnie hepatotropowymi u chorych na przewlekłe zapalenia wątroby typu B lub C. *Pol. Merk. Lek.* **2014**; T. 36, nr 212, s. 125-128.

Bez IF

Punktacja MNiSW: 7.000

W tej pracy poglądowej na podstawie analizy aktualnego piśmiennictwa przeanalizowano typowe oraz kazuistyczne skutki nadkażenia innym wirusem pierwotnie hepatotropowym u pacjentów z przewlekłymi WZW B lub C.

Kuśnierczyk Piotr, Mozer-Lisewska Iwona, Zwolińska Katarzyna, Kowala-Piaskowska Arleta E., **Bura Maciej**, Bereszyńska Iwona, Pauli Anna, Żeromski Jan. Contribution of genes for killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) to the susceptibility to chronic hepatitis C virus infection and to viremia. Hum. Immunol. **2015**;Vol. 76, nr 2-3, s. 102-108.

IF: 2.127

Punktacja MNiSW: 20.000

W powyższej pracy, przeprowadzonej na grupie 301 chorych z PZW C przedstawiono wyniki badania występowania genów różnych immunoglobulinopodobnych receptorów komórek NK (KIR) w tej populacji, w odniesieniu do grupy kontrolnej. Najistotniejszym wnioskiem z tych dociekań było ustalenie potencjalnego znaczenia genów *KIR2DS2* i *KIR2DL2* w zwiększaniu ryzyka chroniczacji zakażenia HCV u mężczyzn, co dobrze wpisuje się w znane zależności pomiędzy uwarunkowaniami genetycznymi, a przebiegiem omawianej infekcji. W dobie leczenia preparatami interferonów pewne znaczenie mogło mieć także zaobserwowanie niższych wartości wirerii (czynnik rokowniczy sukcesu terapeutycznego) u osób, które nabyły wirusa w młodszym wieku i posiadały gen *KIR2DS3*.

Mozer-Lisewska Iwona, Zwolińska Katarzyna, Kowala-Piaskowska Arleta Elżbieta, **Bura Maciej**, Rozpłochowski Błażej, Pauli Anna, Żeromski Jan, Piasecki Egbert, Kuśnierczyk Piotr. Genetic (KIR, HLA-C) and some clinical parameters influencing the level of liver enzymes and early virologic response in patients with chronic hepatitis C. Arch. Immun. Ther. Exp. **2016**;Vol. 64, nr 1, s. 65-73.

IF: 2.040

Punktacja MNiSW: 25.000

Przedmiotem analizy w tej pracy były potencjalne związki pomiędzy wybranymi parametrami, rutynowo wykorzystywanymi w ocenie przebiegu zakażenia HCV a obecnością genów immunoglobulinopodobnych receptorów komórek NK (KIR) oraz ich ligandów. Badanie przeprowadzono na grupie 292 chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C poddanych terapii przeciwwirusowej opartej o preparaty interferonów. Stwierdzono związek szczególnego wariantu *KIR2DS4* (*KIR2DS4-del*) z wyższymi przedterapeutycznymi aktywnościami aminotransferaz (zarówno ALAT, jak i AspAT), którego mechanizm jest trudny do wyjaśnienia. Dodatkowym wartym uwagi spostrzeżeniem była odwrotna zależność między czasem trwania nieleczzonego zakażenia HCV, a prawdopodobieństwem uzyskania

wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (EVR) (dłuższe zakażenie – niższa szansa uzyskania EVR), szczególnie wyraźna u kobiet.

II. Wirus zapalenia wątroby typu E

Obecnie główny przedmiot mojego zainteresowania naukowego i popularyzatorskiego stanowią zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu E (WZW E). Po opublikowaniu pierwszej pracy, w której na podstawie dowodów pośrednich (obecność swoistych przeciwciał anti-HEV u osób, które nigdy nie wyjeżdżały z Polski; **Publikacja 2** z cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe – opisano wcześniej) zasugerowaliśmy, że lokalnie nabyte zakażenia tym wirusem występują w naszym kraju, niedawno pojawiły się solidne dowody z innych źródeł, przemawiające za słusznością tej tezy (Grabarczyk P, Sulkowska E, Gdowska J, Kopacz A, Liszewski G, Kubicka-Russel D, Baylis SA, Corman VM, Noceń E, Piotrowski D, Antoniewicz-Papis J, Łętowska M. Molecular and serological infection marker screening in blood donors indicates high endemicity of hepatitis E virus in Poland. *Transfusion*. **2018**; 58(5):1245-1253. doi: 10.1111/trf.14531).

Co więcej, badania przeprowadzone z wykorzystaniem testów o wysokiej czułości (stosowanych również powszechnie przez uznanych badaczy tego tematu na całym świecie) doprowadziło nas do wniosku, że zakażenia HEV występują w Wielkopolsce bardzo często. Wykładniki przebytego narażenia na dyskutowanego wirusa stwierdza się powszechnie w różnych populacjach mieszkańców regionu (zdrowi krwiodawcy, osoby żyjące z HIV, pacjenci w trakcie leczenia nerkozastępczego hemodializami).

Wnioski te zostały dostrzeżone i uwzględnione w opisie sytuacji epidemiologicznej w Europie w dokumencie Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL) (European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*. **2018**;68(6):1256-1271. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.005).

Pomimo częstego narażenia na zakażenie HEV w regionie, znaczenie praktyczne tego zjawiska nie jest dostatecznie poznane. W mojej opinii, choć z pewnością infekcja ta nie należy do wiodących problemów hepatologicznych w Polsce (w znakomitej większości przypadków przebiega bezobjawowo lub z niecharakterystycznymi, krótkotrwałymi objawami) to jednak wymaga uwagi i intensywnych badań w populacjach pacjentów obciążonych jatrogennym upośledzeniem odporności (leczenie immunosupresyjne). Uważam, że ten aspekt zakażeń HEV jest poważnie niedoceniany w Polsce. Istnieje potrzeba jego pilnego wyjaśnienia. Z dostępnej na ten temat wiedzy wynika, że dobrze zdefiniowana grupa chorych po przeszczepieniu narządów oraz część pacjentów poddawanych terapiom istotnie

BURA

osłabiającym działanie układu odpornościowego (zwłaszcza limfocytów T) może uzyskać wymierną korzyść z upowszechnienia testowania w kierunku obecności materiału genetycznego omawianego wirusa i leczenia przetrwałej infekcji HEV.

Z przeprowadzonych przez nas badań wynika także, że bardzo ważny dla właściwej oceny sytuacji u osób immunokompetentnych jest wybór odpowiedniego narzędzia diagnostycznego (testy serologiczne).

Zagadnienia te omówiono w (bardzo nielicznych w rodzimym piśmiennictwie) publikacjach:

1.**Bura Maciej**, Bukowska Alicja, Bura Aleksandra, Michalak Michał, Mozer-Lisewska Iwona. Hepatitis E virus antibodies in HIV-infected patients and blood donors from western Poland: a preliminary report. *Adv. Clin. Exp. Med.* **2017**; Vol. 26, nr 4, s. 577-579.

IF: 1.262

Punktacja MNiSW: 15.000

2.**Bura Maciej**, Łagiedo Małgorzata, Michalak Michał, Sikora Jan, Mozer-Lisewska Iwona. Hepatitis E virus IgG seroprevalence in HIV patients and blood donors, west-central Poland. *Int. J. Infect. Dis.* **2017**; Vol. 61, s. 20-22.

IF: 3.202

Punktacja MNiSW: 25.000

3.**Bura Maciej**, Michalak Michał, Łagiedo-Żelazowska Małgorzata, Bukowska Alicja, Bura Aleksandra, Mozer-Lisewska Iwona. HEV seroprevalence can significantly change after re-assessment. *J. Med. Virol.* **2018**; Vol. 90, nr 5, s. 783-785.

IF: 1.988

Punktacja MNiSW: 20.000

4.**Bura Maciej**, Bura Aleksandra, Mozer-Lisewska Iwona. Underestimation of hepatitis E virus seroprevalence in soldiers from the Polish Special Forces. *Int. Marit. Health.* **2018**; Vol. 69, nr 3, s. 213.

Bez IF

Bez punktacji MNiSW

5.GrzegorzewskaAlicja E., Świderska Monika K., Niepolski Leszek, **BuraMaciej**, Mostowska Adrianna, Łagiedo-Żelazowska Małgorzata, Jagodziński Piotr P. Interferon λ - 4 gene polymorphisms, circulating interferon λ 3, and clinical variables in hemodialysis patients exposed to hepatitis E virus. Pol. Arch. Med. Wew. (Pol. Arch. Intern. Med.) **2018**; Vol. 128, nr 6, s. 344-353.

IF: 2.658

Punktacja MNiSW: 30.000

Moja działalność badawcza związana z tą tematyką jest kontynuowana.

III.Zapalenia gardła

Zapalenia gardła stanowią jeden z najpowszechniejszych problemów codziennej praktyki lekarskiej. Jest to ważna przyczyna nieprawidłowego stosowania antybiotyków, związanego z istotnymi z punktu widzenia zdrowia publicznego następstwami (szerzenie się lekooporności bakterii, działania niepożądane, obciążenie ekonomiczne dla systemu opieki zdrowotnej).

Bura Maciej, Michałak Michał, Padzik Magdalena, Gowin Ewelina, Celczyńska-Bajew Liliana, Mozer-Lisewska Iwona.The carriage of potentially pathogenic β -haemolytic streptococci (β -HS) in healthy adult inhabitants of Wielkopolska, Poland. Fam. Med. Prim. Care Rev. **2016**; Vol. 18, nr 3, s. 221-224.

Bez IF

Punktacja MNiSW: 12.000

W powyższej pracy wykazaliśmy, że choć możliwe jest nosicielstwo potencjalnie patogennych paciorkowców β -hemolizujących grupy A (GAS) u zdrowych młodych (18-44 lata) osób dorosłych, to jest ono rzadkie. Zauważyliśmy, że większe problemy interpretacyjne może sprawiać izolacja częściej stwierdzanych u uczestników badania paciorkowców należących do innych (nie-GAS) grup serologicznych (nie-GAS: 14,1% vs. GAS: 1.5%). Ponadto, użycie szybkich testów antygenowych u osób bez objawów zapalenia gardła może prowadzić do niewłaściwych wniosków (wyniki fałszywie dodatnie) i niepotrzebnej antybiotykoterapii.

Bura Maciej, Michalak Michał, Chojnicki Michał, Padzik Magdalena, Mozer-Lisewska Iwona. Moderate and severe pharyngitis in young adult inhabitants of Poznan, western Poland. *Fam. Med. Prim. Care Rev.* **2017**; Vol. 19, nr 1, s. 12-17.

Bez IF

Punktacja MNiSW: 12.000

Celem badania opisanego w tej pracy była ocena udziału paciorkowców w wywoływaniu zapaleń gardła o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu (zdefiniowanym jako obecność co najmniej 2 kryteriów Centora) oraz użyteczność klinicznej skali Centora i szybkich testów antygenowych (RADT) dla prawidłowej kwalifikacji chorych z tym zespołem klinicznym do antybiotykoterapii. Oceniono 101 pacjentów spełniających kryteria włączenia do analizy, konsultowanych przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej na terenie Poznania. Diagnostykę mikrobiologiczną przeprowadzono także u sparowanych z pacjentami pod względem płci i wieku (± 2 lata) zdrowych ochotników.

W hodowli wymazu z gardła wzrost paciorkowców uzyskano tylko w 1/3 przypadków, przy czym dominującą etiologię stanowiły paciorkowce grupy A (GAS; 70%). Wykazano wysoką skuteczność RADT w prawidłowym (i szybkim – podczas pierwotnej konsultacji) ustalaniu wskazań do antybiotykoterapii. Ponadto, zauważono dobrze znaną z codzienności skłonność do niepotrzebnego stosowania leków przeciwbakteryjnych. Co więcej, często wybór lekarza padał na antybiotyk o zbyt szerokim spektrum w stosunku do zapotrzebowania podyktowanego sytuacją.

To badanie z grupą kontrolną ma ważne implikacje praktyczne – pokazuje lekarzom praktykującym w Polsce, że sytuacja w zakresie zapaleń gardła w naszym kraju nie różni się istotnie od zjawisk opisywanych w innych krajach Unii Europejskiej, a dostępne rekomendacje postępowania w tym zakresie są jak najbardziej aktualne i zasługują na rzetelne korzystanie z nich w codzienności.

Warto dodać, że powyższy artykuł został zacytowany w dokumencie wydanym przez brytyjski National Institute for Health and Care Excellence (NICE) pod tytułem „Point-of-care diagnostic testing in primary care for strep A infection in sore throat”, dostępnym pod adresem: [nice.org.uk/guidance/mib145](https://www.nice.org.uk/guidance/mib145).

Moja działalność badawcza związana z zapaleniami gardła jest kontynuowana.

Podsumowując: mój dorobek naukowy obejmuje 48 publikacji, z których 15 stanowią prace oryginalne (których łączny IF wynosi 20.831), 9 to prace pogładowe lub kazuistyczne, a kolejne 24 to rozdziały w podręczniku lub rekomendacjach; ponadto, jestem współautorem 26 doniesień zaprezentowanych na zjazdach ogólnokrajowych (23 doniesienia) i zagranicznych (3 doniesienia).

Indeks Hirscha powyższych publikacji (wg Web of Science, stan na 30.10.2018r.) wynosi 6, a liczba cytowań (bez autocytowań, wg Web of Science, stan na 30.10.2018r.) – 80.

M. J. B. J. R. A.

21. 11. 2018r.