



dr hab. n. med. Hanna Czajka, prof. UR

**Uniwersytet Rzeszowski – Kolegium Nauk Medycznych
Instytut Nauk Medycznych – Katedra Pediatrii**

06-02-2025

Recenzja

rozprawy na stopień na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

w dyscyplinie nauki medyczne autorstwa lek. Joanny Mańdziuk

pt. *Rola dzieci w transmisji SARS-CoV-2 i leczenie COVID-19 w populacji pediatrycznej*

Niniejsza recenzja została sporządzona na podstawie pisma Wiceprzewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie pani prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Marty Strugi z dnia 09.12.2024 znak: RDNM/D/421/2024 w oparciu o uchwałę Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM z dn. 04.12.2024 roku.

W marcu 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła pandemię *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Od tej daty zgłoszonych zostało blisko 700 milionów zachorowań i ponad 6,5 miliona zgonów z powodu tej choroby w skali całego globu. Od początku pandemii pojawiały się doniesienia, że przebieg zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci jest łagodny, często bezobjawowy. Dzieci stanowiły początkowo 1-2% pacjentów z COVID-19 i rzadko wymagały hospitalizacji lub leczenia w oddziałach intensywnej terapii. Było to jedną z przyczyn prowadzenia badań nad skutecznością i bezpieczeństwem szczepionek przeciw tej chorobie dla dzieci w drugiej kolejności. Wraz z pojawieniem się bardziej zakaźnych wariantów wirusa o zmienionych właściwościach biologicznych oraz po wprowadzeniu już w roku 2020 szczepień dorosłych, wzrastała liczba chorujących dzieci.

Przedstawiona do zrecenzowania rozprawa na stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie nauki medyczne została opracowana pod opieką promotora prof. dr. hab. n. med. Ernesta Kuchara oraz promotora pomocniczego dr hab. n. med. Magdaleny Okarskiej-Napierały w Klinice Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie.

Autorka rozprawy podejmuje temat roli dzieci w transmisji wirusa SARS-Cov-2 oraz przebiegu leczenia choroby COVID-19 w populacji pediatrycznej.

Rozprawa obejmuje łącznie 80 stron i składa się z typowych części: strony tytułowej, spisu treści, wykazu skrótów użytych w pracy, streszczeń w języku polskim i w języku

angielskim, wstępu uzasadniającego połączenie wskazanych publikacji w jeden cykl, założeń i celu pracy, kopii trzech publikacji, które Doktorantka jako ich współautor, zaliczyła do cyklu stanowiącego pracę doktorską, podsumowania i wniosków, opinii Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 22 lipca 2020 i z dnia 14 grudnia 2020, oświadczeń wszystkich współautorów trzech publikacji zaliczonych do cyklu oraz bibliografii zawierającej 36 pozycji. Wymienione części recenzowanej rozprawy zostały napisane w prawidłowych proporcjach oraz w przejrzysty sposób.

Przytoczone w treści rozprawy trzy publikacje w języku angielskim, zatytułowane:

- a) *SARS-CoV-2 Cluster in Nursery, Poland;*
- b) *Monte Carlo Regression for Evaluating Children's Role in the Pandemic Spread on the Example of Delta COVID-19 Wave;*
- c) *How international guidelines recommend treating children who have severe COVID-19 or risk disease progression;*

zostały zamieszczone w recenzowanych zagranicznych czasopismach naukowych *Emerging Infectious Diseases*, *Pediatric Infectious Disease Journal* i *Acta Paediatrica* w latach 2021-24 i uzyskały łącznie 340 pkt w punktacji MNiSW, a sumaryczny wskaźnik oddziaływania (Impact Factor) publikacji tworzących pracę doktorską wynosi 21.426 punktów.

Podkreślić należy, że Doktorantka jest pierwszym autorem dwóch z ww. publikacji, a dołączone do rozprawy oświadczenia ich Współautorów wskazują na znaczący indywidualny wkład Doktorantki w opracowanie koncepcji badań, rekrutację pacjentów, zbieranie, analizę i interpretację danych oraz przygotowanie manuskryptów do druku.

Celem pracy było zbadanie roli dzieci w transmisji SARS-CoV-2 w środowisku żłobkowym i domowym oraz podsumowanie wytycznych dotyczących leczenia COVID-19 w populacji dziecięcej. Autorka dysertacji określiła także cele szczegółowe:

- 1) Opracowanie epidemiologiczne ogniska COVID-19 w żłobku, w którym dzieci prawdopodobnie zakaziły swoich dorosłych domowników i inne dzieci – wbrew panującemu wówczas przekonaniu, że dzieci nie przenoszą efektywnie wirusa SARS-CoV-2. Opisanie roli dzieci w transmisji zakażenia w żłobku (publikacja nr 1).
- 2) Scharakteryzowanie rodzin dzieci zakażonych SARS-CoV-2 hospitalizowanych w DSK UCK WUM od września 2021 do stycznia 2022: określenie, jak często dzieci były zakażane jako pierwsze w rodzinie i zidentyfikowanie czynników ryzyka bycia pierwszym

zakażonym domownikiem w rodzinie przy użyciu metody Monte Carlo. Zbadanie roli dzieci w transmisji zakażenia w środowisku domowym (publikacja nr 2).

- 3) Podsumowanie wytycznych dotyczących leczenia COVID-19 u dzieci (na podstawie wytycznych NICE, NIH, IDSA oraz wytycznych australijskich) i przedstawienie ich w formie przyjaznej lekarzom-praktykom (publikacja nr 3).

Tematy prac badawczych odzwierciedlają zagadnienia, które stanowiły przedmiot zainteresowania zarówno naukowców, jak i lekarzy praktyków w miarę postępu pandemii. Jak wyżej wspomniano w pierwszych miesiącach pandemii dominował pogląd, że dzieci prawdopodobnie rzadko zakażają inne dzieci i dorosłych wirusem SARS-CoV-2, a na COVID-19 chorują rzadziej i łagodniej niż dorośli. W piśmiennictwie pojawiały się doniesienia o znikomej roli dzieci w przenoszeniu wirusa m.in. w środowisku szkolnym.

W pierwszej z cyklu ocenianych publikacji pt. „*SARS-CoV-2 Cluster in Nursery, Poland*”, autorzy opisali ognisko COVID-19 zlokalizowane w żłobku. Na podstawie wyników dochodzenia epidemiologicznego oraz po zapoznaniu się z zasadami dotyczącymi zapobiegania zakażeniom w żłobku wykazano, że dzieci musiały być źródłem infekcji wirusem SARS-CoV-2 osób dorosłych w domach rodzinnych.

W drugiej publikacji pt. „*Monte Carlo Regression for Evaluating Children's Role in the Pandemic Spread on the Example of Delta COVID-19 Wave*” oceniono, jak często dzieci były pierwszymi zakażonymi osobami w swoich domach oraz przy użyciu metody Monte-Carlo zidentyfikowano także czynniki ryzyka bycia pierwszym zakażonym domownikiem. Wśród pacjentów przetestowanych do końca 2021 roku 87% zostało zakażonych przez wariant Delta wirusa SARS-CoV-2, natomiast od stycznia 2022 roku 91% pacjentów przez wariant nie-Delta. Pozwoliło to autorom na podzielenie rodzin na 2 podgrupy: z dominującym wariantem Delta (rodziny włączone w 2021 roku) i z dominującym wariantem innym niż Delta (rodziny włączone w 2022 roku). Wykazano, że uczęszczanie do placówek edukacyjnych i opiekuńczych korelowało z byciem pierwszym zakażonym domownikiem we wszystkich grupach wiekowych w podgrupie rodzin, w których Delta była przeważającym wariantem, w przeciwieństwie do podgrupy rodzin z dominującymi innymi wariantami wirusa. Wykazano także, że uczęszczanie przez dzieci do placówek edukacyjnych i opiekuńczych może być znaczącym predyktorem bycia pierwszym zakażonym domownikiem w rodzinie. Kolejnym wnioskiem, jest to, że rola dzieci w pandemii COVID-19 prawdopodobnie zmienia się wraz z pojawianiem się następnych wariantów tego wirusa.

Dodatkowym wynikiem tej pracy było scharakteryzowanie przebiegu zakażenia SARSCoV-2 wśród dzieci włączonych do badania. Większość dzieci miała zakażenie o łagodnym przebiegu. Połowa dzieci z dodatnim wynikiem testu w kierunku SARS-CoV-2 nie wymagała pobytu w szpitalu. Spośród dzieci przyjętych do szpitala prawie 45% zostało przyjętych z innych powodów niż COVID-19. Jedynie 13% hospitalizowanych wymagało swoistego leczenia przeciwko COVID-19, w tym 1 chory był leczony na Oddziale Intensywnej Terapii Dziecięcej (OITD). Wyniki zgadzają się z danymi z literatury o stosunkowo łagodnym przebiegu COVID-19 w populacji dziecięcej.

Należy w tym miejscu podkreślić, że zastosowanie metody Monte-Carlo dla przeprowadzenia oceny czynników ryzyka było rozwiązaniem nowatorskim. Recenzowana praca zawiera pierwszą publikację, w której skorzystano z metody Monte Carlo w celu oceny roli dzieci w pandemii COVID-19 i Doktorantka wraz z pozostałymi współautorami tej publikacji zachęca do wykorzystania tej metody w przyszłych badaniach epidemiologicznych dotyczących innych chorób i pandemii.

Celem trzeciej publikacji z cyklu, pt. *„How international guidelines recommend treating children who have severe COVID-19 or risk disease progression”* było podsumowanie czterech międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia COVID-19 u dzieci. Porównano brytyjskie wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* z dwoma amerykańskimi z *National Institutes of Health (NIH)*, oraz z *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* a także wytyczne australijskie *National Clinical Evidence Taskforce*.

Wnioski sformułowane przez Autorkę recenzowanej dysertacji są następujące:

- 1) małe dzieci mogą skutecznie zakażać swoich dorosłych domowników i inne dzieci wirusem SARS-CoV-2. Za przenoszenie wirusa mogą być odpowiedzialne szczególnie bliskie kontakty między małymi dziećmi i ich opiekunami, także zachodzące w instytucjach opiekuńczych, np. w żłobkach.
- 2) uczęszczanie do placówek opiekuńczych i edukacyjnych we wszystkich grupach wiekowych jest czynnikiem ryzyka przeniesienia zakażenia do środowiska domowego. W razie wystąpienia kolejnych fal COVID-19 w przyszłości zasadne jest rozważenie czasowego zamknięcia placówek opiekuńczych i edukacyjnych. Rola dzieci w transmisji zakażenia SARS-CoV-2 prawdopodobnie zmienia się wraz z pojawianiem się kolejnych wariantów wirusa.

- 3) analiza Monte Carlo okazała się dobrą metodą, którą można zastosować do identyfikacji czynników ryzyka rozprzestrzeniania się innych drobnoustrojów chorobotwórczych, w przyszłym epidemiach.
- 4) wytyczne dotyczące leczenia COVID-19 u dzieci opublikowane przez gremia naukowe o międzynarodowym zasięgu (NICE, NIH, IDSA, NCE Taskforce) są spójne i wskazują, że należy rozważyć leczenie COVID-19 u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 i zakażonych dzieci obarczonych wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby.
- 5) wybór właściwego leczenia jest uzależniony od czasu od rozpoczęcia choroby do wdrożenia leczenia oraz przebiegu choroby.

Wnioski powyższe sformułowane są poprawnie i wynikają z przeprowadzonej analizy i dyskusji. Bardzo dokładnie i w sposób nie budzący wątpliwości przedstawione zostały odpowiedzi na zadane pytania kliniczne. Przedmiot pracy ma charakter nowatorski a potencjalne implikacje kliniczne są znaczące. Jakość badań przeprowadzonych w ramach działań Autora jest wysoka. W pełni zrealizowano stawiane cele dysertacji oraz przedstawiono słuszne wnioski. Dobór literatury z uwzględnieniem aktualnego piśmiennictwa jest poprawny a przeprowadzona dyskusja świadczy o znajomości i zrozumieniu poruszanych tematów.

W podsumowaniu uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia formalne wymagania stawiane pracy doktorskiej, określone w art.1 pkt. 1) Ustawy z dnia 21.04.2017 r. o zmianie ustawy o stopniach naukowych oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz niektórych innych ustaw (Dz.U. z 2017 r. poz. 859) w związku z art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t. jednolity Dz.U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zmianami).

Mam jednocześnie zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o przyjęcie opiniowanej rozprawy doktorskiej autorstwa lek. Joanny Mańdziuk pt. *Rola dzieci w transmisji SARS-CoV-2 i leczenie COVID-19 w populacji pediatrycznej* oraz o dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.