

Gdańsk, dnia 12.01.2025

Dr hab. n. med. Katarzyna Plata-Nazar

Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Alergologii i Żywienia Dzieci

Gdański Uniwersytet Medyczny

Recenzja

pracy na stopień doktora nauk medycznych

w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

lek. Joanny Mańdziuk

„Rola dzieci w transmisji SARS-CoV-2 i leczenie COVID-19 w populacji pediatrycznej”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Ernest Kuchar

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Magdalena Okarska-Napierała

W związku z uchwałą Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM z dnia 04.12.2024 o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy doktorskiej, mam zaszczyt przedstawić niniejszą recenzję.

Z przyjemnością przyjąłem przedstawioną mi do oceny pracę doktorską lek. lek. Joanny Mańdziuk „Rola dzieci w transmisji SARS-CoV-2 i leczenie COVID-19 w populacji pediatrycznej”, gdyż temat ten uważam za bardzo ważny i aktualny, zarówno w aspekcie poznawczo-naukowym, jak i (co jest szczególnie warto podkreślić) praktycznym. W Klinice, w której pracuję, w czasie pandemii, leczylimy licznych pacjentów pediatrycznych chorujących na COVID-19, stąd temat jest mi niezwykle bliski i z wielką ciekawością zapoznałam się z doniesieniami wchodzącymi w skład niniejszej rozprawy doktorskiej.

Chciałabym jeszcze dodać, że promotorzy pracy: prof. dr hab. n. med. Ernest Kuchar oraz dr hab. n. med. Magdalena Okarska-Napierała to uznane autorytety w powyższej dziedzinie, autorzy wytycznych, z których korzystali wszyscy lekarze w Polsce w czasie ostatniej pandemii. Pozostaje pogratulować doktorantce, że miała możliwość, którą skrętnie wykorzystała i za którą we wstępie sama dziękuje, czerpać wsparcie merytoryczne oraz koncepcyjne, od swoich znamienitych promotorów.

Rozprawę doktorską stanowią trzy publikacje w języku angielskim, których tematyka dotyczy COVID-19 u dzieci. Łączna punktacja MNiSW wynosi 340 pkt, natomiast Impact Factor: 21.426, co również zasługuje na uznanie.

Celem całości rozprawy doktorskiej było zbadanie roli dzieci w transmisji wirusa SARS-CoV-2 w środowisku żłobkowym i domowym oraz podsumowanie wytycznych dotyczących leczenia COVID-19 u dzieci. Praca miała na celu odpowiedź na kluczowe pytania dotyczące epidemiologii i terapii stawiane przez badaczy i lekarzy podczas pandemii.

Cele szczegółowe:

1. Analiza epidemiologiczna ogniska COVID-19 w żłobku, gdzie dzieci mogły zakazić innych dzieci oraz dorosłych, co podważyło wcześniejsze przekonania o ich ograniczonej roli w transmisji wirusa (publikacja 1).
2. Charakterystyka rodzin dzieci hospitalizowanych z powodu COVID-19, w tym analiza częstotliwości, z jaką dzieci były pierwszymi zakażonymi domownikami, oraz identyfikacja czynników ryzyka za pomocą metody Monte Carlo (publikacja 2).
3. Podsumowanie i porównanie wytycznych NICE, NIH, IDSA oraz australijskich dotyczących leczenia dzieci z COVID-19, zaprezentowane w przystępnej formie dla lekarzy-praktyków (publikacja 3).

PUBLIKACJA NR 1

Jednym z kluczowych elementów tej pracy jest analiza przedstawiona w publikacji „SARS-CoV-2 Cluster in Nursery, Poland” – pierwszej z cyklu trzech prac składających się na rozprawę.

W omawianej publikacji autorka podejmuje niezwykle aktualny i trudny temat związany z rolą dzieci w transmisji SARS-CoV-2, koncentrując się na ognisku zachorowań w żłobku w Polsce. Praca ta wniosła istotny wkład do międzynarodowej debaty naukowej, ponieważ zakwestionowała dotychczasowe przekonania, które sugerowały, że dzieci odgrywają jedynie marginalną rolę w rozprzestrzenianiu wirusa. Autorka w sposób rzetelny i szczegółowy przedstawiła przebieg transmisji wirusa wśród dzieci oraz ich rodzin, wskazując, że bliskie kontakty dzieci z opiekunami, trudności w zachowaniu zasad higieny oraz czas spędzany w zamkniętych pomieszczeniach mogły znacząco przyczynić się do szerzenia się zakażenia.

Przeprowadzone badanie objęło analizę 106 osób, z których 27% miało dodatni wynik testu PCR, co znacząco przewyższało odsetek pozytywnych testów w skali kraju, wynoszący w tamtym czasie zaledwie 0,01%. To pozwoliło na postawienie hipotezy, że osoby zakażone zaraziły się w ramach tego ogniska. Szczegółowe dane dotyczące przenoszenia wirusa między dziećmi a ich rodzinami, jak również ograniczone kontakty pracowników żłobka z rodzicami

dzieci, zostały zaprezentowane w sposób jasny i przekonujący, co podkreśla naukowy warsztat autorki.

Warto zaznaczyć, że wyniki tej pracy zostały opublikowane w prestiżowym czasopiśmie *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, co świadczy o ich wysokiej jakości i znaczeniu na arenie międzynarodowej. Publikacja spotkała się z dużym zainteresowaniem środowiska naukowego, co potwierdza wagę poruszonych w niej zagadnień.

„SARS-CoV-2 Cluster in Nursery, Poland” jest jednak tylko pierwszą częścią cyklu trzech prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, co dodatkowo podkreśla kompleksowość i wielowymiarowość badań przeprowadzonych przez lek. Joannę Mańdziuk. Ta konkretna publikacja stanowi solidny fundament dla dalszych analiz i wniosków, które autorka rozwija w kolejnych pracach.

PUBLIKACJA NR 2

Druga publikacja z cyklu rozprawy doktorskiej autorstwa lek. Joanny Mańdziuk, zatytułowana „*Monte Carlo Regression for Evaluating Children's Role in the Pandemic Spread on the Example of Delta COVID-19 Wave*”, stanowi kolejny, wyjątkowo wartościowy element tego kompleksowego dzieła naukowego. Praca ta w nowatorski sposób analizuje rolę dzieci w transmisji SARS-CoV-2, koncentrując się na fali zakażeń wywołanej wariantem Delta, i przynosi cenne wnioski zarówno dla naukowców, jak i praktyków zdrowia publicznego.

Badanie przeprowadzone w tej publikacji objęło 515 rodzin, w których udało się ustalić pierwszego zakażonego domownika („index case”). Analiza wykazała, że w niemal 70% przypadków to dziecko było pierwszym zakażonym członkiem rodziny, co podkreśla istotną rolę dzieci w transmisji SARS-CoV-2 w środowisku domowym. Szczególnie interesujące jest zastosowanie metody Monte Carlo, która pozwoliła wyeliminować zależności między danymi dziećmi w ramach jednej rodziny i precyzyjnie określić niezależne czynniki ryzyka bycia „index case”. Wykorzystanie tej zaawansowanej metody analizy stanowi przełom w badaniach epidemiologicznych, podkreślając innowacyjny charakter pracy.

Autorka wykazała, że uczęszczanie dzieci do placówek edukacyjnych i opiekuńczych było istotnym predyktorem bycia pierwszym zakażonym domownikiem we wszystkich grupach wiekowych. Co więcej, starszy wiek dziecka również początkowo wydawał się istotnym czynnikiem ryzyka, jednak po zawężeniu grupy badanej (do rodzin, w których wszyscy domownicy byli przetestowani), znaczenie tego czynnika zanikło. Te wyniki podkreślają potrzebę ostrożności w interpretacji danych i pokazują, jak starannie autorka podchodzi do analizy wyników.

W publikacji porównano również rolę dzieci w transmisji SARS-CoV-2 w dwóch różnych okresach pandemii – podczas dominacji wariantu Delta oraz w czasie, gdy przeważały inne warianty wirusa. Wykazano, że znaczenie uczęszczania do placówek edukacyjnych jako czynnika ryzyka było szczególnie widoczne w okresie dominacji wariantu Delta, co sugeruje, że rola dzieci w pandemii może się zmieniać w zależności od cech konkretnego wariantu wirusa.

Dodatkowym atutem pracy było scharakteryzowanie przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 wśród dzieci objętych badaniem. Wyniki potwierdziły wcześniejsze doniesienia o stosunkowo łagodnym przebiegu COVID-19 u dzieci. Większość z nich nie wymagała hospitalizacji, a u dzieci hospitalizowanych COVID-19 był główną przyczyną leczenia jedynie w 13% przypadków. Te obserwacje są ważnym uzupełnieniem wiedzy na temat klinicznych aspektów zakażenia w populacji pediatrycznej.

Publikacja ta wyróżnia się nie tylko zaawansowaną metodologią, ale także praktycznym znaczeniem uzyskanych wyników. Wskazuje na konieczność uwzględniania roli dzieci w strategiach kontroli pandemii, szczególnie w kontekście placówek edukacyjnych i opiekuńczych. Co więcej, autorka słusznie zauważa, że metoda Monte Carlo może znaleźć zastosowanie także w badaniach nad innymi chorobami zakaźnymi, co czyni tę pracę wyjątkowo cenną nie tylko w kontekście SARS-CoV-2, ale także w perspektywie przyszłych epidemii.

Druga publikacja z cyklu rozprawy doktorskiej lek. Joanny Mańdziuk jest dowodem na jej umiejętność łączenia zaawansowanej analizy statystycznej z praktycznym podejściem do problemów zdrowia publicznego. Praca ta nie tylko dostarcza nowatorskich danych na temat roli dzieci w pandemii COVID-19, ale także otwiera nowe możliwości badawcze i wprowadza innowacyjne podejścia do analizy zjawisk epidemiologicznych. W połączeniu z innymi pracami z cyklu, stanowi solidny fundament dla całości rozprawy, która z pewnością przyczyni się do dalszego rozwoju wiedzy medycznej.

PUBLIKACJA NR 3

Trzecia publikacja z cyklu rozprawy doktorskiej lek. Joanny Mańdziuk, zatytułowana „*How international guidelines recommend treating children who have severe COVID-19 or risk disease progression*”, stanowi cenne kompendium wiedzy na temat aktualnych międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia COVID-19 u dzieci. Jej głównym celem było porównanie zaleceń czterech kluczowych organizacji: brytyjskiego National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), amerykańskiego National Institutes of Health (NIH), amerykańskiego Infectious Diseases Society of America (IDSA) oraz wytycznych australijskich.

Wytyczne te są zgodne w kluczowych aspektach, co podkreśla spójność podejścia na poziomie międzynarodowym. Wszystkie zalecają rozważenie leczenia u dzieci z ciężkim przebiegiem COVID-19 lub u tych, które są obarczone wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby. Autorka przeanalizowała szczegóły dotyczące wyboru terapii, wskazując na istotne różnice i podobieństwa między dokumentami.

Zgodnie z wytycznymi, leczenie powinno być wdrażane jak najwcześniej, najlepiej w ciągu kilku pierwszych dni od wystąpienia objawów. U dzieci z wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu rekomendowane są leki takie jak nirmatrelwir z ritonawirem lub remdesiwir, które mogą znacząco zmniejszyć ryzyko progresji choroby. W przypadku dzieci hospitalizowanych z powodu COVID-19, które wymagają tlenoterapii, remdesiwir jest również jednym z głównych elementów terapii.

Kolejnym ważnym punktem w wytycznych jest zastosowanie glikokortykosteroidów systemowych u pacjentów wymagających tlenoterapii. Jeśli standardowe leczenie okazuje się niewystarczające, należy rozważyć wdrożenie immunomodulatorów, takich jak baricitinib lub tocilizumab, szczególnie w przypadkach z objawami uogólnionego zapalenia. Autorka podkreśla, że każda decyzja terapeutyczna musi być podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem specyfiki danego pacjenta oraz potencjalnych korzyści i ryzyka związanego z zastosowaniem konkretnej terapii.

Publikacja wyróżnia się praktycznym charakterem, oferując lekarzom-praktykom przejrzyste i zwięzłe podsumowanie kluczowych informacji z wytycznych. Tego typu przeglądy są niezwykle ważne w codziennej praktyce klinicznej, gdzie szybki dostęp do rzetelnych i uporządkowanych informacji może wspierać podejmowanie decyzji terapeutycznych w sytuacjach kryzysowych.

Trzecia praca cyklu ukazuje również, jak dynamicznie rozwijała się wiedza na temat leczenia COVID-19 u dzieci w czasie pandemii. Autorka wskazuje na ewolucję zaleceń i adaptację wytycznych do nowych danych naukowych oraz doświadczeń klinicznych. Jej praca nie tylko porządkuje aktualną wiedzę, ale także podkreśla potrzebę dalszych badań nad optymalnymi strategiami leczenia dzieci z COVID-19, zwłaszcza w obliczu pojawiających się nowych wariantów wirusa.

Podsumowując, trzecia publikacja z cyklu jest doskonałym uzupełnieniem poprzednich prac, oferując perspektywę globalną i praktyczną jednocześnie. Stanowi ważny wkład w rozwój standardów leczenia pediatrycznego COVID-19 i może służyć jako cenne narzędzie zarówno dla klinicystów, jak i osób odpowiedzialnych za opracowywanie strategii zdrowia publicznego.

Rozprawa doktorska autorstwa lek. Joanny Mańdziuk pt. „Rola dzieci w transmisji SARS-CoV-2 i leczenie COVID-19 w populacji pediatrycznej” stanowi imponujące osiągnięcie naukowe, szczególnie istotne w kontekście pandemii COVID-19, której doświadczył cały świat.

Praca łączy w sobie nowatorskie podejście, dogłębną analizę i praktyczne implikacje, co czyni ją wartościowym wkładem w naukę i praktykę medyczną. Jej wnioski mogą wpłynąć na przyszłe badania oraz strategię walki z epidemiami, uwzględniając specyfikę dziecięcej populacji.

Rozprawa jako całość nie tylko wnosi istotny wkład do wiedzy o roli dzieci w epidemiologii COVID-19, ale także dostarcza praktycznych wskazówek dla działań zapobiegawczych i leczenia choroby w populacji pediatrycznej. Lek. Joanna Mańdziuk wykazała się wyjątkową zdolnością do analizy złożonych problemów medycznych oraz ich prezentacji w sposób jasny i przekonujący. Autorka wykazała się interdyscyplinarnym podejściem, łącząc badania epidemiologiczne z analizami statystycznymi i praktycznym podsumowaniem wytycznych terapeutycznych.

Praca bez wątpienia stanowi inspirację do dalszych badań i pozostaje ważnym punktem odniesienia dla specjalistów z dziedziny pediatrii, epidemiologii oraz zdrowia publicznego.

Pozytywne aspekty i wnioski z pracy:

1. Nowatorskie spojrzenie na rolę dzieci w transmisji wirusa:

- Praca udowodniła, że małe dzieci mogą skutecznie przenosić SARS-CoV-2, zarówno w środowisku żłobkowym, jak i domowym, co obala wcześniejsze przekonania o ich ograniczonej roli w epidemii. Wskazanie bliskich kontaktów jako kluczowego czynnika transmisji ma istotne znaczenie dla planowania działań zapobiegawczych.

2. Praktyczne rekomendacje dotyczące placówek opiekuńczych i edukacyjnych:

- Wykazanie, że uczęszczanie dzieci do żłobków i szkół zwiększa ryzyko przeniesienia zakażenia do domu, dostarcza dowodów na potrzebę uwzględnienia takich instytucji w strategiach kontrolowania przyszłych fal pandemii.

3. Zastosowanie zaawansowanych metod analizy danych:

- Wprowadzenie metody Monte Carlo jako narzędzia identyfikacji czynników ryzyka w transmisji chorób zakaźnych otwiera nowe możliwości jej zastosowania w przyszłych badaniach epidemiologicznych, także poza COVID-19.

4. Kompleksowe podsumowanie wytycznych terapeutycznych:

- Porównanie międzynarodowych wytycznych w przejrzysty i praktyczny sposób wspiera lekarzy w podejmowaniu decyzji klinicznych. Szczególną wartością

jest wskazanie, że leczenie dzieci z ciężkim przebiegiem COVID-19 musi być zindywidualizowane i zależne od przebiegu choroby oraz czasu od jej początku.

5. Zrozumienie zmienności roli dzieci w pandemii:

- Zwrócenie uwagi na to, że rola dzieci w transmisji SARS-CoV-2 zmienia się wraz z pojawianiem się nowych wariantów wirusa, podkreśla konieczność dynamicznego dostosowywania strategii przeciwepidemicznych.

Podsumowując, badania naukowe wchodzące w skład rozprawy doktorskiej autorstwa lek. Joanny Mańdziuk zostały bardzo dokładnie i pieczołowicie opisane przez autorkę. Praca napisana jest pięknym językiem, jasno i logicznie, wydana edytorsko bardzo dobrze. Dane są umiejętnie przedstawione za pomocą tabel i wykresów, a analiza statystyczna jest przeprowadzona bezbłędnie.

Moja ogólna ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Joanny Mańdziuk jest POZYTYWNA, spełnia ona wszelkie warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U.2018 poz. 1668).

W związku z tym z przyjemnością wnioskuję o dopuszczenie lek. Joanny Mańdziuk przez Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na oryginalność i nowatorstwo rozprawy doktorskiej oraz znaczenie uzyskanych wyników badań dla wiedzy teoretycznej i praktycznej, wnioskuję o wyróżnienie pracy. Jeszcze raz chciałabym podkreślić, że wnioski płynące z tej rozprawy doktorskiej mogą istotnie wpłynąć na przyszłe badania oraz strategię walki z epidemiami, uwzględniając specyfikę dziecięcej populacji.

RECENZENT

Dr hab. n. med. Katarzyna Plata-Nazar