



UNIwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ LEK. MED. JOANNY MAŃDZIUK

Przedstawiona do oceny rozprawa **lek. med. Joanny Mańdziuk pt. „Rola dzieci w transmisji SARS-CoV-2 i leczenie COVID-19 w populacji pediatrycznej”** składa się z 3 recenzowanych publikacji o łącznym współczynniku oddziaływania (IF – *Impact Factor*) równym 21,426 oraz 340 punktów według wykazu czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Poniżej lista artykułów:

1. 1. Okarska-Napierała M, **Mańdziuk J**, Kuchar E. SARS-CoV-2 Cluster in Nursery, Poland. *Emerging Infectious Diseases*. 2021 Jan;27(1):317–319. doi: 10.3201/eid2701.203849. Punktacja MNiSW: 140 pkt, Impact Factor: 16.126
2. **Mańdziuk J**, Okarska-Napierała M, Woźniak W, Hryniewicka A, Radziński P, Gambin A, Podsiadły E, Demkow U, Kuchar E. Monte Carlo Regression for Evaluating Children's Role in the Pandemic Spread on the Example of Delta COVID-19 Wave. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2023 Dec 1;42(12):1086-1092. doi: 10.1097/INF.0000000000004079. Punktacja MNiSW: 100 pkt, Impact Factor: 2.9
3. **Mańdziuk J**, Kuchar E, Okarska-Napierała M. How international guidelines recommend treating children who have severe COVID-19 or risk disease progression. *Acta Paediatrica*. 2024 Nov;113(11):2345-2353. doi: 10.1111/apa.17354. Punktacja MNiSW: 100 pkt, Impact Factor: 2.4

1. Ocena merytoryczna

- a. Trafność podjętej tematyki badawczej i jej oryginalność

W grudniu 2019 r. w regionie Wuhan w środkowych Chinach wykryto grupę ciężkich, zagrażających życiu przypadków zapalenia płuc, a 7 stycznia 2020 r. zidentyfikowano patogen wywołujący tę chorobę jako nowy betakoronawirus RNA. Ze względu na podobieństwo do wirusa SARS-CoV, nowego wirusa nazwano SARS-CoV-2. W dniu 11 marca 2020 r. Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła pandemię choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19). Na początku pandemii na całym świecie donoszono o bezobjawowym lub łagodnym przebiegu choroby u dzieci. Wykazano jednak, że przewlekłe choroby podstawowe, w tym choroby serca, przewlekła choroba płuc i/lub astma, choroby neurologiczne, cukrzyca, zaburzenia odporności, nowotwory złośliwe i otyłość, mogą wywołać ciężki przebieg COVID-19 również u dzieci. W kolejnych latach pandemii obraz kliniczny COVID-19, związany z pojawieniem się kolejnych dominujących wariantów, uległ zmianie – wirus stał się bardziej zaraźliwy w stosunku do całej populacji i jednocześnie zaobserwowano rosnącą liczbę hospitalizacji wśród dzieci. COVID-19 jako nowa choroba wymagał prowadzenia badań w celu nie tylko poznania obrazu klinicznego, opracowania strategii postępowania, ale również określenia ryzyka epidemiologicznego rozprzestrzeniania się zakażenia.

W kontekście tych informacji dobór tematu badawczego lek. med. Joanny Mańdziuk uważam za w pełni uzasadniony. Określony przez doktorantkę główny cel badań – zbadanie roli dzieci w transmisji SARS-CoV-2 w środowisku żłobkowym i domowym oraz podsumowanie wytycznych dotyczących leczenia COVID-19 w populacji dziecięcej uważam za oryginalny i - w czasie rozpoczęcia i prowadzenia badań - niezwykle aktualny. Należy również zwrócić uwagę na dobrze sformułowane cele szczegółowe pracy, szczególnie pierwsze dwa cele – opisanie roli dzieci w transmisji zakażenia i zidentyfikowanie czynników ryzyka bycia pierwszym zakażonym domownikiem w rodzinie – są nowatorskie i mają dużą wartość poznawczą.

a. Ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Opublikowane w 2 pracach oryginalnych wyniki badań należy uznać za bardzo wartościowe. Na wyróżnienie zasługują analizy dotyczące roli dzieci w transmisji zakażenia SARS-CoV-2 z zastosowaniem ciekawych metod statystyczno-epidemiologicznych. W pierwszej pracy – Doktorantka jest drugim autorem - opisano ognisko zachorowań na COVID-19 w żłobku. Jest to praca o charakterze *Research Letter*. Była to jedna z pierwszych publikacji, która wbrew obowiązującym opiniom, potwierdzała możliwość przenoszenia zakażenia przez małe dzieci na rodziców i swoje rodzeństwo. Autorzy zaproponowali również wyjaśnienie tego

zjawiska: niemożność pełnego stosowania się do zasad higieny wśród tak małych dzieci, szczególnie bliskie kontakty, jakie zachodzą między małym dzieckiem a jego opiekunem, jak również przedłużony kontakt między dziećmi w zamkniętym pomieszczeniu. O znaczeniu tej publikacji świadczy rozgłos jaki otrzymała. Jak sama Doktorantka wskazuje opis badania został opublikowany w amerykańskim wydaniu Newsweeka i zacytowany w raporcie UNICEF *'The Evolving Epidemiologic and Clinical Picture of SARS-CoV-2 and COVID-19 Disease in Children and Young People'*.

Druga praca, już w pełni spełniająca kryteria pracy oryginalnej, powstała przy współpracy z badaczami z Wydziału Matematyki, Informatyki i Mechaniki Uniwersytetu Warszawskiego. Również dotyczy zagadnień epidemiologicznych – szerzenia się zakażenia SARS-CoV-2 - roli dzieci w zależności od fali pandemii. Badaniem objęto bardzo dużą grupę pacjentów – 515 rodzin. Autorzy wykazali, że dziecko było pierwszym zakażonym członkiem rodziny aż w 70% przypadków. Do istotnych czynników zwiększających rolę dzieci w szerzeniu się zakażenia było uczęszczanie do placówek wychowawczych oraz starszy wiek dziecka. Co ciekawe, w zawężonej analizie 234 rodzin, w których badaniom w kierunku obecności wirusa poddano wszystkich ich członków, wiek dziecka nie był już istotnym czynnikiem ryzyka. Należy zwrócić uwagę, że badanie prowadzono w okresie od września 2021 do stycznia 2022r. czyli w okresie dominacji wariantu delta wirusa (do grudnia 2021r.) i początkowym okresie wariantu omicron (od stycznia 2022r.) – autorzy podjęli zatem się analizy wpływu wariantu na zachorowalność i szerzenie się zakażenia u dzieci. W odniesieniu do wariantu delta potwierdzili wcześniejsze obserwacje (uczęszczanie do placówek opiekuńczych i wiek dziecka były istotnymi czynnikami predykcji bycia pierwszym zakażonym w rodzinie), natomiast nie wykazali tego typu zależności wobec osób zakażonym wariantem nie-delta. Jak wskazano w dyskusji nie było to wynikiem mniejszej liczby pacjentów zarażonych tym wariantem, ale sugerowało, że w związku ze zmianą wariantu wirusa (jego zakaźności) możliwe, że zmieniać się może rola dzieci w szerzeniu zakażenia. Obserwacje te były niezwykle cenne, wpływały nie tylko na rozumienie epidemiologii zakażenia, ale przekładały się na zachowania społeczne i praktykę kliniczną (prowadzenie zasad izolacji).

Artykuł nr 3 jest artykułem przeglądowym. Nie dotyczy jednak epidemiologii SARS-CoV-2, dróg transmisji czy też charakterystyki klinicznej COVID-19 u dzieci, co byłoby naturalną kontynuacją pierwszych dwóch prac, a przedstawia porównanie 4 wytycznych leczenia COVID-19 u dzieci. Z punktu widzenia kształtowania się warsztatu naukowego Kandydatki, świadczy o jej szerokiej wiedzy dotyczącej problemu COVID-19 jak i umiejętności systematycznej, jakościowej oceny publikowanych wytycznych. Na uznanie

zasługuje przede wszystkim umiejętność syntetycznego zestawienia omawianych wytycznych w formie ciekawych tabel. Taka forma prezentacji ułatwia odbiór pracy.

b. Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Przedstawiona rozprawa doktorska jest poprawna językowo, stylistycznie i interpunkcyjnie.

2. Ocena metodologiczna

a. Dobór literatury, umiejętność wykorzystania źródeł

Wszystkie publikacje składające się na rozprawę doktorską oparte są o prawidłowo dobrane piśmiennictwo naukowe i świadczą o dużych umiejętnościach Doktorantki w wykorzystywaniu źródeł naukowych.

b. Poprawność formułowania problemów i hipotez (założenia badawcze)

Doktorantka w części wstępnej rozprawy doktorskiej właściwie przedstawiła założenia badawcze. Jasno sformułował główny cel pracy oraz cele szczegółowe. Każda z prac oryginalnych również ma określony cel.

c. Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania

Pierwsza praca ma charakter *Research Letter* i jest opisem ogniska zachorowań na COVID-19 w złołku. Nie jest typową pracą badawczą, a raczej opisem serii przypadków i szczegółową ich analizą. Ma typowy charakter analizy retrospektywnej. Nie zmniejsza to jej roli i ważności zawartych konkluzji. Pracę opublikowano w czasopiśmie o wysokim współczynniku oddziaływania i odbiła się szerokim echem w świecie. Dobór metod i narzędzi badawczych (postępowanie epidemiologiczne) do prezentacji zagadnienia należy uznać za odpowiedni. Jednakże dla klarowności przekazu informacje o charakterze badania Doktorantka powinna zawrzeć omawiając przedstawianą pracę.

Praca nr 2 jest typową pracą oryginalną. Dobór metod i narzędzi badawczych jest prawidłowy. Na podkreślenie zasługuje fakt, że praca powstała jako działanie interdyscyplinarne. Ważnym elementem pracy jest zawarta na końcu dyskusja ograniczeń prowadzonego badania (*Limitations*), która świadczy o dojrzałości naukowej Kandydatki.

Praca nr 3 jest pracą przeglądową. Zawiera omówienie i porównanie 4 wytycznych postępowania u dzieci z COVID-19 o ciężkim przebiegu. Zawiera odpowiedzi na 2 najważniejsze dla klinicystów pytania: kogo leczyć i jak leczyć. Z punktu widzenia formalnego nie jest to przegląd piśmiennictwa a wybór z góry określonych wytycznych do porównania. Wybór słuszny, bo dotyczący 4 najważniejszych dokumentów opublikowanych w tej dziedzinie.

d. Poprawność układu pracy i struktury podziału treści

Rozprawa obejmuje 80 stron. Rozpoczyna się listą publikacji stanowiących podstawę przeprowadzenia przewodu doktorskiego, spisem treści i listą użytych skrótów. Kolejnymi elementami rozprawy są streszczenia w języku polskim i angielskim. Wstęp uzasadniający połączenie wskazanych publikacji w jeden cykl oraz założenia i cel pracy przedstawione są na kolejnych 8 stronach rozprawy. Na początku Doktorantka opisuje rozwój epidemii COVID-19, w tym poglądy na rolę dzieci w szerzeniu zakażenia. W następnej części zawarte są zbiorczo metody badawcze wykorzystane we wszystkich publikacjach, po których następuje prezentacja wyników opublikowanych w poszczególnych artykułach.

Całość tej części zamykają pełne wydruki opublikowanych artykułów, po których zostały umieszczone oświadczenia autorów określające rolę Doktorantki w każdej publikacji. Całość rozprawy kończy spis piśmiennictwa składający się z 36 pozycji i uporządkowany zgodnie z kolejnością cytowania.

Układ pracy nie jest typowym układem pracy doktorskiej. W rzeczywistości cele pracy umieszczono na końcu opracowania po omówieniu przedstawionych prac. W takiej sytuacji trudno odnieść się bezpośrednio czy cele zostały zrealizowane. W typowej pracy doktorskiej przedstawia się również podsumowanie najważniejszych osiągnięć, czy też wnioski z przeprowadzonych badań w sposób syntetycznie łączący cały cykl. Pewne informacje można znaleźć w streszczeniu pracy czy też w poszczególnych opisach publikacji, nie jest to jednak pełne podsumowanie i wskazanie najważniejszych osiągnięć Kandydatki. Nieco rozzarowujący jest również tytuł rozdziału pracy „Wstęp uzasadniający połączenie wskazanych publikacji w jeden cykl”. W opinii recenzenta w tej części nie ma dobrego przedstawienia, dlaczego omawiane 3 prace są cyklem.

3. Wniosek końcowy (konkluzja)

Przedstawiona rozprawa stanowi wartościową ocenę roli dzieci w transmisji zakażenia SARS-CoV-2. Ma zarówno walory poznawcze i praktyczne i świadczy o umiejętności formułowania zadań badawczych i organizacji warsztatu naukowego. Przedstawione uwagi nie mają charakteru krytycznego.

Rozprawa doktorska **lek. med. Joanny Mańdziuk pt. „Rola dzieci w transmisji SARS-CoV-2 i leczenie COVID-19 w populacji pediatrycznej”** spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668).

W związku z powyższym przedstawiam wniosek do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie lek. med. Joanny Mańdziuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Przemko Kwinta

Kraków, dnia 3 lutego 2025 roku