

Dr hab.n.med. Dorota Zarębska-Michaluk

Kielce, dn. 9.05.2022 r.

Katedra Chorób Wewnętrznych i Medycyny Rodzinnej

z Pracownią Badań Naukowych

Collegium Medicum

Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego, Kielce

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. med. Magdaleny Pluty

pt. **„Analiza strategii eliminacji przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w populacji pediatrycznej”**

Promotor dr hab. n. med. Maria Pokorska-Śpiewak

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. med. Magdaleny Pluty stanowi spójny tematycznie cykl 5 publikacji zatytułowany **„Analiza strategii eliminacji przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w populacji pediatrycznej”**. Dwie z pięciu prac tworzących cykl są pracami oryginalnymi, pozostałe trzy to prace przeglądowe. Wszystkie manuskrypty są opracowaniami zbiorowymi, w czterech z pięciu prac lek. med. Magdalena Pluta jest pierwszym autorem, a jej wkład w ich powstanie oceniony został na 70-80%. Do każdej publikacji dołączono wymagane oświadczenia pozostałych współautorów o ich wkładzie w pracę, potwierdzające również udział procentowy Doktorantki. Łączny współczynnik wpływu (Impact Factor, IF) prac uwzględnionych w osiągnięciu naukowym wynosi 7,493, a liczba punktów MNiSW 290. Wysoki sumaryczny IF dowodzi, że prace reprezentują wysoki poziom naukowy, co zostało pozytywnie ocenione przez niezależnych recenzentów czasopism, w których zostały opublikowane.

W przedstawionej rozprawie doktorskiej cykl publikacji poprzedzony jest streszczeniem

w języku polskim i angielskim oraz wstępem, dotyczącym zagadnienia eliminacji przewlekłego zakażenia HCV u dzieci. W 2016 roku Światowa Organizacja Zdrowia (ŚOZ) sformułowała ambitny cel zakładający eliminację wirusowych zapaleń wątroby jako problemu zdrowia publicznego do 2030 roku. Warunkiem osiągnięcia tego celu w przypadku przewlekłego WZW C jest zmniejszenie o 90% nowych zakażeń, redukcja śmiertelności z powodu PZWC o 65% i objęcie terapią 80% chorych zakażonych HCV. Przeszkodą w realizacji planu ŚOZ w skali makro są różnice w standardzie opieki nad pacjentami z PZWC i dostępie do terapii przeciwwirusowej w różnych krajach, jak również ograniczone możliwości testowania, co sprawia, że zakażenie HCV pozostaje często nierozpoznane. W związku z tym promowana jest strategia eliminacji w skali mikro obejmująca wybrane mniejsze populacje.

Rozprawa doktorska lek. med. Magdaleny Pluty dotyczy eliminacji zakażenia HCV w populacji pediatrycznej. Doktorantka podkreśla znaczenie wczesnej diagnostyki jako jednego z elementów strategii eliminacji PZWC u dzieci. Ponieważ dominującą drogą transmisji HCV w populacji dziecięcej jest zakażenie odmatczyne, to powszechne badanie kobiet ciężarnych w kierunku WZWC ułatwia identyfikację dzieci narażonych na infekcję. W Polsce to badanie wykonywane jest w ramach standardu opieki nad kobietą ciężarną. Ponieważ przeciwciała anti-HCV przechodzą biernie przez łożysko od matki do dziecka i w jego krwi mogą być obecne do 12-18 miesiąca życia, to diagnostyka zakażenia wertykalnego HCV zgodnie z rekomendacjami Europejskiej Pediatrycznej Grupy Badawczej zakażenia HCV obejmuje wykonanie co najmniej dwóch badań na obecność materiału genetycznego wirusa HCV RNA w 1. roku życia i/lub ocenę przeciwciał anti-HCV po ukończeniu 18. miesiąca życia. Takie postępowanie pozwala na wczesne wykrycie zakażenia u dziecka, zanim wystąpią objawy choroby. W krajach rozwijających się możliwa jest ponadto jatrogena droga zakażenia w grupie pacjentów pediatrycznych. W populacji nastolatków transmisja HCV następuje poprzez stosowanie dożylnych środków

psychoaktywnych, zabiegi kosmetyczne i upiększające wykonywane w niesterylnych warunkach oraz stosunki seksualne, głównie wśród mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami. Poza diagnostyką zakażenia HCV na etapie bezobjawowej infekcji, kolejnym kluczowym elementem strategii eliminacji PZWC w populacji dziecięcej jest objęcie zakażonych dzieci specjalistyczną opieką, a następnie wdrożenie terapii przeciwwirusowej. Bezpieczne i wysoce skuteczne bezinterferonowe schematy terapeutyczne zawierające leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym stały się dostępne w leczeniu dzieci od 2017 roku, początkowo od 12 roku życia, a obecnie zarejestrowane są u dzieci w wieku powyżej 3 lat.

Wszystkie wyżej wymienione aspekty eliminacji PZWC w populacji pediatrycznej zostały szeroko omówione w manuskryptach składających się na rozprawę doktorską lek. med. Magdaleny Pluty. Cykl rozpoczyna praca przeglądowa **„Progress and Barriers Towards Elimination of Chronic Hepatitis C in Children”** opublikowana w 2021 roku w *Klinische Pädiatrie*, czasopiśmie o IF 1,349, która przedstawia aktualny stan wiedzy na temat epidemiologii, diagnostyki i zakażenia HCV w populacji pediatrycznej, zwracając uwagę na różnice w drogach transmisji wirusa w zależności od częstości występowania zakażenia HCV w danym regionie i grupy wiekowej pacjentów. Publikacja uzasadnia podjęcie tematu eliminacji zakażenia HCV w populacji pediatrycznej i zaplanowanie prac badawczych w tym obszarze. Drugą w cyklu jest praca oryginalna **„Hepatitis C infection among pregnant women in central Poland: Significance of epidemiological anamnesis and impact of screening tests to detect infection”**, w której lek. med. Magdalena Pluta jest czwartym współautorem z wkładem pracy na poziomie 15%, opublikowana w *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, czasopiśmie o IF 1,514. Publikacja poświęcona jest epidemiologii i wykrywaniu zakażenia HCV u kobiet ciężarnych. Dokonano w niej analizy wpływu obciążającego wywiadu epidemiologicznego na prawdopodobieństwo wykrycia zakażenia oraz oceniono wpływ badań przesiewowych na obecność przeciwciał anti-HCV

wykonywanych w ciąży na wykrywalność infekcji. Badanie, które w Polsce jest standardem od 2010 roku, istotnie zwiększyło wykrywalność zakażenia HCV, również u kobiet ciężarnych bez czynników ryzyka w wywiadzie (z 9,9% do 46,1%). Kolejna praca oryginalna z pierwszym autorstwem lek. med. Magdaleny Pluty „**Pegylated interferon and ribavirin gone but not forgotten in the era of direct-acting antivirals**” ukazała się w 2022 roku w czasopiśmie *Minerva Pediatrics* o IF 1,312. Praca prezentuje wyniki badania realizowanego w ramach grantu Młodzi Naukowcy finansowanego przez Warszawski Uniwersytet Medyczny, którego celem była ocena czynników prognostycznych odpowiedzi na leczenie pegylowanym interferonem i rybawiryną u dzieci poniżej 12 roku życia w ówczesnej sytuacji braku dostępności do terapii DAA w Europie. Na podstawie analizy przeprowadzonej w grupie 17 zakażonych wertykalnie dzieci z PZWC, które otrzymały terapię pegIFN i RBV, ustalono, że zakażenie genotypem 3 HCV, obecność genotypu CC interleukiny 28 oraz uzyskanie wczesnej odpowiedzi wirusologicznej są predyktorami skutecznej terapii przeciwwirusowej opartej na interferonie u dzieci poniżej 12 roku życia. Do rozprawy dołączono zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym dotyczącą badań, których wyniki znalazły się w wyżej wymienionej publikacji. Perspektywom realizacji celu założonego przez ŚOZ w zakresie eliminacji zakażenia HCV w populacji dziecięcej poświęcona jest kolejna praca lek. med. Magdaleny Pluty zatytułowana „**The microelimination approach – a new way of tackling hepatitis C in paediatric population**”. Praca przeglądowa, w której Doktorantka jest pierwszą autorką, opublikowana w czasopiśmie *Archives of Medical Science* (IF 3,318) w 2021 roku, stanowi kluczowy element cyklu stanowiącego rozprawę doktorską. Naświetla wyzwania związane z eliminacją zakażenia HCV u dzieci, zgłębia przyczyny dotychczasowej marginalizacji populacji pediatrycznej oraz identyfikuje luki w systemie opieki nad dziećmi zakażonymi HCV. Jednocześnie wskazuje obszary, które wymagają wzmożonych działań w celu realizacji założeń strategii ŚCO, podkreślając znaczenie szerokiego dostępu do wysoce

skutecznych terapii opartych na lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym. Postępowi w leczeniu przeciwwirusowym zakażenia HCV w populacji pediatrycznej i jego znaczeniu w eliminacji HCV jako zagrożeniu zdrowia publicznego w Polsce poświęcona jest praca przeglądowa zamykająca całość cyklu stanowiącego rozprawę doktorską **„On a straight path to HCV elimination in children – new prospects for hepatitis C treatment in Poland”** z pierwszym autorstwem Doktorantki, którą opublikowano w Przeglądzie Epidemiologicznym w 2020 roku.

W podsumowaniu prac i zbiorczych wnioskach Doktorantka zwraca uwagę na to, że HCV jest istotnym problemem medycznym u dzieci, a nieleczone przewlekłe WZWC doprowadzić może do poważnych następstw, w tym marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Warunkiem eliminacji PZWC w populacji pediatrycznej, która docelowo przekłada się na eradykację HCV na poziomie kraju, jest wczesna diagnostyka i włączenie leczenia przeciwwirusowego, zanim dojdzie do poważnych następstw choroby. Mikroeliminację HCV u dzieci i młodzieży w Polsce utrudnia brak dostępu do terapii z wykorzystaniem leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w ramach świadczeń gwarantowanych, a terapia oparta na interferonie i rybawirynie nie jest obecnie zalecana.

Zaplanowanie badania i profesjonalne przeprowadzenie analizy w pracy oryginalnej z pierwszym autorstwem Doktorantki świadczy o dobrym przygotowaniu do prowadzenia badań naukowych, a uzyskane wyniki, na podstawie których sformułowane zostały wnioski, nie budzą wątpliwości. Dyskusja i porównanie wyników własnych z danymi z właściwie dobranych pozycji piśmiennictwa jest wyczerpująca i świadczy o głębokiej wiedzy Doktorantki oraz znajomości światowej literatury w zakresie zakażenia HCV w populacji pediatrycznej. Wszystkie trzy prace przeglądowe, w których lek. med. Magdalena Pluta jest pierwszym autorem opracowane zostały zgodnie z zasadami przygotowania tego typu publikacji i stanowią merytoryczny przegląd aktualnej wiedzy z piśmiennictwa. Cytowane pozycje literatury naukowej są aktualne, odpowiednio dobrane i właściwie wykorzystane