

Dr hab.n.med. Henryk Szymański  
Szpital im. Świętej Jadwigi Śląskiej w Trzebnicy  
Oddział Pediatriczny z Pododdziałem Niemowlęcym  
ul. Prusicka 53-55  
55-100 Trzebnica  
e-mail: [henryk.t.szymanski@gmail.com](mailto:henryk.t.szymanski@gmail.com)

Trzebnica 27.09.2021

## RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Joanny Tkaczyszyn na podstawie cyklu publikacji „*Występowanie zakażeń układu oddechowego u zdrowych dzieci i młodzieży oraz w populacji dziecięcej z zespołem nabytego niedoboru odporności.*”

Promotor: Prof. dr hab. Leszek Szenborn

Praca liczy 93 strony. W jej skład wchodzi 5 publikacji wydrukowanych w recenzowanych czasopismach, których łączny Impact Factor wynosi 9,945 (255 pkt MNiSW/KBN).

Wykaz publikacji wchodzących w skład doktoratu:

1. Kuchar E, Miśkiewicz K, Szenborn L, Kurpas D. Respiratory tract infections in children in primary healthcare in Poland. *Adv Exp Med Biol.* 2015;835:53-9.
2. Kuchar E, Dawiec M, Kraszewska-Glomba B, Miśkiewicz K, Nitsch-Osuch A, Szenborn L. The Incidence of Respiratory Tract Infections in Vertically HIV-Infected Children in Lower Silesia in Poland and the Approach to Infection Prevention. *Adv Exp Med Biol.* 2015;857:61-6.
3. Miśkiewicz K, Kuchar E, Nitsch-Osuch A, Preisner K, Szenborn L. Immunizations against respiratory infections in children in primary health care in Poland: coverage and delays. *Adv Exp Med Biol.* 2015;836:9-17.
4. Tkaczyszyn K, Kuchar E, Augustynowicz E, Szenborn L. The Impact of a Single Educational Lecture on the Vaccine Confidence among Pregnant Women and Young Mothers. *Vaccines (Basel).* 2021 Mar 20;9(3):290.
5. Tkaczyszyn K, Bażanów B, Szenborn L. Effectiveness of vaccination against influenza in HIV-infected pediatric patients in the 2016-2017 epidemic season. *Przegl Epidemiol.* 2020;74(4):667-675.

## Wstęp

Zakażenia układu oddechowego są najczęstszą przyczyną wizyt w gabinetach pediatrycznych oraz hospitalizacji w grupie dzieci do 5 r.ż. Z tego względu sposoby ich leczenia jak i zapobiegania są ważnym zagadnieniem dla lekarzy zajmujących się na co dzień małymi dziećmi. Większość infekcji dróg oddechowych ma przebieg samoograniczający się i przebiega łagodnie, jednak dla dzieci z zaburzeniami odporności, w szczególności pacjentów zakażonych HIV może stanowić problem zdrowotny. Zasadność szczepień ochronnych, które bez wątpienia są jednym z największych osiągnięć medycyny, jest w ostatnich latach kwestionowana. Ze względu na wzrastającą z roku na roku liczbę tzw. „przeciwników szczepień” poszukiwanie sposobów skutecznego przekazywania wiarygodnych informacji jest niezwykle istotne. Doktorantka w swojej pracy próbowała odpowiedzieć na ważne z klinicznego punktu widzenia pytania. W swoich badaniach sformułowała następujące cele:

1. Analiza częstotliwości wizyt pacjentów pediatrycznych w poradni POZ z powodu zakażeń układu oddechowego oraz ocena stosowanego postępowania leczniczego, ze szczególnym zwróceniem uwagi na zalecaną antybiotykoterapię.
2. Ocena częstości występowania zakażeń układu oddechowego u dzieci zakażonych HIV w porównaniu do dzieci zdrowych.
3. Analiza wykonywania szczepień ochronnych (obowiązkowych i zalecanych) przeciwko zakażeniom układu oddechowego wśród pacjentów pediatrycznych w praktyce POZ.
4. Zbadanie wpływu wykładu edukacyjnego o szczepieniach ochronnych na wiedzę i podejście do tego sposobu profilaktyki wśród młodych matek i kobiet ciężarnych.
5. Ocena skuteczności klinicznej szczepień przeciwko grypie oraz monitorowanie zakażeń wirusami grypy u zaszczepionych dzieci z nabytym zespołem niedoboru odporności w jednym sezonie epidemicznym.

## Ocena merytoryczna

Układ wszystkich publikacji jest typowy dla artykułów oryginalnych i zawiera Streszczenie, Słowa kluczowe, Wstęp, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusję oraz Wykaz piśmiennictwa. Doktorantka poprawnie wyselekcjonowała pozycje piśmiennictwa. Cytowane piśmiennictwo jest aktualne i właściwie dobrane.

1. W artykule rozpoczynającym cykl publikacji *Respiratory tract infections in children in primary healthcare in Poland*, którego autorami byli Kuchar E, Miśkiewicz K, Szenborn L, Kurpas D. przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej pacjentów, której celem była ocena częstości wizyt w poradni POZ z powodu infekcji dróg oddechowych oraz ocena częstości stosowania antybiotykoterapii w ich leczeniu. Ocenie poddano 91 pacjentów w wieku 0,7 – 17,1 lat, mediana 4,2, u których infekcje dróg oddechowych stanowiły od 25 do 40% wszystkich wizyt a u 57,4% pacjentów w leczeniu stosowano antybiotyki.

Artykuł wprawdzie odpowiada na postawione w założeniu pytania, ale posiada niedociągnięcia metodologiczne, które nakazują interpretację jego wyników z dużą ostrożnością. Zastosowana do wyboru badanej grupy quasi-randomizacja została opisana, ale sposób wyboru pierwszych liter nazwisk na podstawie, których włączono pacjentów już nie. Do badania włączono bardzo małą grupę pacjentów z jednego ośrodka (autorzy opisują to w dyskusji jako widoczną słabość badania). Dodatkowo występuje duża rozpiętość wieku badanych pacjentów – z tabeli 1 wynika, że ok. połowa analizowanej grupy była wieku < 8r.ż. a połowa > 8 r.ż. Z punktu widzenia epidemiologii są to dwie odmienne grupy jeżeli chodzi o częstość występowania infekcji dróg oddechowych. Sposób prezentacji wyników m.in. powtarzające się informacje w tabeli 2 i tekście oraz, wobec tak dużej heterogenności badanej grupy, nadmiar statystyki w stosunku do treści utrudnia rozumienie wyników - np. mediana wszystkich wizyt z powodu infekcji dróg oddechowych 13 (min-max 1-77) a za tym mediana wszystkich wizyt z powodu infekcji górnych dróg oddechowych 8 (min-max 1-33) i pojawiająca się po nich informacja, że średnio pacjent w pierwszym i drugim roku życia ma dwie wizyty w ciągu roku z powodu infekcji górnych dróg oddechowych. Podkreślenia natomiast wymagają obserwacje dotyczące momentu podania pierwszego w życiu antybiotyku 0,7 rok (min-max 0,0 – 4,6) oraz zaobserwowana częstość stosowania antybiotyków z powodu infekcji dróg oddechowych u 57,4% analizowanych dzieci.

2. W kolejnej z przedstawionych prac - *The Incidence of Respiratory Tract Infections in Vertically HIV-Infected Children in Lower Silesia in Poland and the Approach to Infection Prevention* autorów Kuchar E, Dawiec M, Kraszewska-Glomba B, Miśkiewicz K, Nitsch-Osuch A, Szenborn L. oceniono częstość występowania infekcji układu oddechowego u 26 dzieci zakażonych HIV, pacjentów Kliniki Pediatrii i Chorób Infekcyjnych we Wrocławiu, w porównaniu z dopasowaną wiekowo grupą kontrolną 70 zdrowych dzieci pozostających pod opieką poradni POZ. Pacjenci zakażeni HIV byli w wieku od 4 do 18 roku życia. Ponadto sześcioro dzieci zakażonych HIV miało stwierdzone choroby współistniejące, m.in. zakażenie

wirusem zapalenia wątroby typu C, gruźlicę czy kardiomiopatię rozstrzeniową. Wszystkie dzieci zakażone HIV były zaszczepione przeciwko pneumokokom (szczepionką skoniugowaną i polisacharydową) oraz co roku otrzymywały także szczepienie przeciwko grypie. Dodatkowo opiekunowie pacjentów zakażonych HIV każdorazowo podczas pobytu w klinice (co ok. 3 miesiące) byli pouczani o sposobach zapobiegania zakażeniom. We wnioskach wykazano mniejszą zapadalność na zakażenia układu oddechowego u dzieci zakażonych HIV w porównaniu z grupą kontrolną 2-3 epizody rocznie vs 4-10 oraz nie wykazano różnic w zapadalności na zapalenie płuc pomiędzy badanymi grupami. Dodatkowo podkreślili znaczenie szczepień ochronnych oraz stosowania nieswoistych metod zapobiegania zakażeniom (mycie rąk, używanie maseczek ochronnych, unikanie kontaktów z chorymi) jako czynników zmniejszających zapadalność na infekcje dróg oddechowych w tej grupie pacjentów pediatrycznych.

Ograniczeniem badania jest mała liczba pacjentów włączonych do analizy o czym autorzy wspominają w dyskusji. W tekście brakuje opisu sposobu wyboru grupy kontrolnej. Wiemy tylko, że jest ona dopasowana wiekowo, oraz że jej skład wchodzi zdrowe dzieci. W analizowanej grupie u 6 (23%) występowały choroby współistniejące, nie mamy informacji zarówno o występowaniu chorób współistniejących w grupie kontrolnej jak i informacji o statusie szczepienia p/pneumokokom i p/grypie. Z artykułu nie wynika również czy grupa kontrolna była obserwowana prospektywnie i w jaki sposób pozyskano informację o częstości zakażeń w tej grupie i z jakiego powodu nie informowano rodziców o stosowaniu niezwykle prostych nieswoistych metod zapobiegania zakażeniom. Badanie ma w mojej ocenie dużą wartość opisową natomiast wyniki analizy porównawczej nie są spójne.

3. W trzeciej publikacji cyklu doktorskiego *Immunizations against respiratory infections in children in primary health care in Poland: coverage and delays* autorów - Miśkiewicz K, Kuchar E, Nitsch-Osuch A, Preisner K, Szenborn L. przedstawiono retrospektywną analizę realizacji szczepień ochronnych przeciwko zakażeniom pneumokokowym, krztuścowi i grypie u dzieci. Analiza dokumentacji szczepień 1356 pacjentów POZ. Wykazano wysoki odsetek zaszczepienia przeciwko krztuścowi (96,6%), u ponad połowy pacjentów (55,2%) stosowano szczepionkę „acelularną”. Pierwsza dawka szczepienia przeciwko krztuścowi została podana w odpowiednim terminie tylko u 67,1% pacjentów, a szczepienie podstawowe w pierwszym roku życia było zrealizowane zgodnie z rekomendacjami u 59,5% dzieci. Przeciwko pneumokokom zaszczepionych zostało niespełna 37% pacjentów i tylko u 46% szczepienia rozpoczęto w pierwszym półroczu życia. Najniższy odsetek pacjentów otrzymał szczepienie przeciwko grypie – 8% pacjentów otrzymało przynajmniej 1 dawkę szczepionki.

Tylko 3,5% pacjentów było zaszczepionych zarówno przeciwko pneumokokom, jak i przeciwko grypie. Ograniczeniem badania, również wspomnianym w dyskusji, jest analiza realizacji Programu Szczepień Ochronnych na podstawie danych tylko z jednego ośrodka. W związku z tym nie można uznać wyciągniętych przez autorów wniosków za odzwierciedlenie sytuacji w kraju a jedynie mogą one być zachętą do zaplanowania badania wieloośrodkowego. Stanowią również materiał do refleksji dla lekarzy pracujących w przychodni, w której prowadzono badanie.

4. W kolejnej pracy: *The Impact of a Single Educational Lecture on the Vaccine Confidence among Pregnant Women and Young Mothers*, autorów Tkaczyszyn K, Kuchar E, Augustynowicz E, Szenborn L. opublikowanej w czasopiśmie *Vaccines* (Basel), posiadającym Impact factor 4,086, przedstawiono wyniki wpływu interwencji edukacyjnej na podejście do szczepień w grupie kobiet ciężarnych i młodych matek.

Podczas serii 11 wykładów dotyczących m.in. ciąży, porodu i opieki nad dzieckiem dla rodziców, przeprowadzono anonimową ankietę oceniającą m.in. subiektywną ocenę stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności szczepień ochronnych u dzieci. W badaniu udział wzięły 484 kobiety w wieku  $30 \pm 4$  lata. Autorski kwestionariusz zawierał m.in. wizualną skalę analogową (ang. *Visual Analogue Scale – VAS*), na podstawie której uczestniczki badania oceniały swoją wiedzę o szczepieniach przed i po wykładzie. Wykazano, że uczestniczki istotnie wyżej oceniały swoją wiedzę na temat szczepień ochronnych, postrzegały je jako bezpieczniejsze i bardziej przydatne po wykładzie vs. przed wykładem (mediana VAS: 10.4 vs. 7.2, 10.8 vs. 8.7, 11.0 vs. 10.4 cm, wszystkie  $p < 0.001$ ). Badanie było dobrze zaplanowane i przeprowadzone a jego wyniki zostały przedstawione w przejrzysty sposób. Niewątpliwie jest to najlepsza publikacja w całym prezentowanym cyklu.

5. W ostatniej publikacji cyklu doktorskiego *Effectiveness of vaccination against influenza in HIV-infected pediatric patients in the 2016-2017 epidemic season* autorów Tkaczyszyn K, Bażanów B, Szenborn L. oceniono skuteczność kliniczną szczepienia przeciw grypie w grupie 25 pediatrycznych pacjentów zakażonych HIV w wieku 1-18 lat. Badanie przeprowadzono w sezonie epidemicznym 2016/2017. W trakcie badania monitorowano zachorowalność na grypę i choroby grypopodobne poprzez zbieranie wywiadów telefonicznych przeprowadzanych jeden raz w miesiącu oraz pobierano wymazy na badanie PCR RNA w kierunku wirusa grypy. Odpowiedź poszczepienną oceniano poprzez oznaczenie przeciwciał IgG i IgM przeciwko wirusom grypy A i B oraz oznaczano poziom przeciwciał przeciwko wirusowi grypy AH1N1. W badanym okresie żaden z pacjentów nie rozwinął klinicznych objawów grypy ani innej infekcji grypopodobnej, choć u 8 pacjentów wykryto RNA wirusa grypy. Autorzy we wnioskach stwierdzili, że szczepienia

przeciw grypie u dzieci zakażonych HIV są skuteczne w zapobieganiu objawowym zakażeniom wirusami grypy, nie zapobiegają jednak transmisji tych zakażeń w populacji oraz, że poprzez coroczne szczepienia przeciwko grypie można zaobserwować utrzymywanie się oznaczalnych stężeń przeciwciał.

Słabe strony badania zostały opisane w dyskusji. W związku z bardzo małą liczebnością badanej grupy i brakiem grupy kontrolnej trudno mówić o ocenie skuteczności szczepienia p/grypie u pacjentów zakażonych HIV. Wyniki pracy opisują raczej zachorowalność na grypę i infekcje grypopodobne w badanej grupie oraz immunogenność szczepionki (szczepionek?) p/grypie u badanych pacjentów.

#### Podsumowanie

Prace stanowiące cykl publikacji pomimo niedociągnięć metodologicznych mają wartość poznawczą i dostarczają ważnych informacji medycznych. Cele badawcze zostały dobrze sformułowane a uzyskane wyniki mają znaczenie dla praktyki medycznej. Autorka zwróciła uwagę na powszechnie występujące zjawiska jak nadużywanie antybiotyków w leczeniu infekcji dróg oddechowych czy opóźnienie realizacji Programu Szczepień Ochronnych oraz potwierdziła znaczenie edukacji w propagowaniu szczepień. Prace opisujące pacjentów zakażonych HIV pokazują jak ogromną rolę w zapobieganiu zakażeniom odgrywa edukacja pacjentów i szczepienia.

Patrząc na chronologię publikacji widać jak na przestrzeni lat doktorantka nabiera doświadczenia. Zwraca uwagę dobry „warsztat naukowy” doktorantki i umiejętność formułowania celów. Chcę również podkreślić dotychczasowy znaczny dorobek naukowy doktorantki, w skład którego wchodzi 20 publikacji, w tym 18 z Impact factorem o łącznej wartości 39,249 (590 pkt. MNiSW) oraz 22 streszczenia zjazdowe.

Przedstawioną do recenzji pracę doktorską oceniam pozytywnie.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm). Wnoszę o dopuszczenie lek. Katarzyny Joanny Tkaczyszyn do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik  
Oddziału Pediatrycznego  
z Pododdziałem Noworodkowym  
dr hab.n.med. Henryk Szymański  
1774388

27/09/2021