



dr hab. n. med. HANNA CZAJKA, prof. UR

UNIWERSYTET RZESZOWSKI – KOLEGIUM NAUK MEDYCZNYCH
Instytut nauk Medycznych – Katedra Pediatrii

Rzeszów, dnia 18 października 2021

Recenzja
rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Tkaczyszyn

**pt. „*Występowanie zakażeń układu oddechowego u zdrowych dzieci i młodzieży*
oraz w populacji dziecięcej z zespołem nabytego niedoboru odporności”**

sporządzona na podstawie pisma Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu pani prof. dr hab. Agnieszki Hałoń z dnia 26 sierpnia 2021 r.

Na wstępie należy podkreślić, że problem zakażeń układu oddechowego (ZUO) jest jednym z najczęściej spotykanych w praktyce ambulatoryjnej lekarza pediatrii lub lekarza rodzinnego. Zakażenia te stanowią ok. 50-60% wszystkich zakażeń poza szpitalnych oraz są najczęstszą przyczyną gorączki u niemowląt i młodszych dzieci. Występują one z różną częstością w zależności od wieku oraz współwystępowania czynników ryzyka. W grupie wiekowej noworodków i niemowląt ZUO występuje najczęściej jako krwiopochodne zapalenie płuc lub jako powikłanie w przebiegu zespołu zaburzeń odporności, wad serca lub refluksu żołądkowo-przełykowego. Wśród młodszych dzieci do 5 r.ż., które ze względu na fizjologiczną niedojrzałość układu odpornościowego są szczególnie narażone na zakażenia, dodatkowymi czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia ZUO są środowiskowe czynniki ryzyka (pobyty w żłobkach, przedszkolach itp.) oraz występujące coraz częściej alergie.

Ostre zakażenia układu oddechowego są wywoływane przez wirusy (rinowirusy, adenowirusy, koronawirusy, wirusy grypy i paragrypy, wirus RS oraz enterowirusy). Są one odpowiedzialne za większość przypadków zapaleń błony śluzowej nosa, gardła, krtani, tchawicy i oskrzeli, a ostatnio potwierdzono ich udział także w ostrych zapaleniach ucha środkowego i zatok. Wirusy uszkodzają nabłonek dróg oddechowych, torując drogę

patogenom bakteryjnym, powodują także stany zapalne, zwiększoną przepuszczalność śródbłonna naczyń, a w niektórych przypadkach także nadreaktywność oskrzeli. Doprowadzają do uszkodzenia mechanizmu śluzowo-rzęskowego, będącego ważnym elementem systemu obronnego błony śluzowej dróg oddechowych.

Uważa się, że 6-8-krotnie powtarzające się incydenty łagodnych zakażeń w ciągu roku u małych dzieci mieszczą się w granicach normy. Nawroty ZUO występują głównie w okresie jesienno-zimowym, zdecydowanie częściej u dzieci korzystających z opieki w żłobkach i przedszkolach.

Rozpoznanie kliniczne ostrego zakażenia układu oddechowego polega na stwierdzeniu wystąpienia zespołu objawów, które jednak nie są charakterystyczne dla drobnoustrojów wywołujących zakażenie, stąd często nie pozwala to na odróżnienie etiologii wirusowej od bakteryjnej. Leczenie zakażeń układu oddechowego ma wobec tego najczęściej charakter empiryczny, a wybór leku opiera się na znajomości podstawowych danych mikrobiologicznych, epidemiologicznych i farmakologicznych drobnoustrojów najczęściej wywołujących zakażenia dróg oddechowych na danym obszarze, co z dużym prawdopodobieństwem pozwala na wybór skutecznego leku.

Z drugiej jednak strony podstawowym problemem w leczeniu ZUO jest nadużywanie antybiotykoterapii. Ma on znaczenie globalne, stąd zasady racjonalnej antybiotykoterapii zakażeń dróg oddechowych od wielu lat są przedmiotem zainteresowania naukowców i praktyków klinicznych. Już w 1997 i 1998 r. w USA zespół złożony z pediatrów, lekarzy rodzinnych, lekarzy chorób zakaźnych oraz epidemiologów z Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorób w Atlancie (ang. CDC, Centers for Disease Control and Prevention) wypracował zasady racjonalnej antybiotykoterapii zakażeń górnych dróg oddechowych, jako element strategii zapobiegającej narastaniu oporności bakterii w wyniku niepotrzebnej i niewłaściwej antybiotykoterapii, w szczególności w chorobie przeziębieniowej, zapaleniu gardła i zapaleniu ucha środkowego z wysiękiem. Najnowsze zalecenia dotyczące omawianych zagadnień zaktualizowane zostały w 2013 r. przez American Academy of Pediatrics (AAP)

Jedną z najbardziej skutecznych metod profilaktyki zakażeń układu oddechowego są szczepienia ochronne. Wbrew wyślikom osób i organizacji wrogo lub co najmniej

sceptycznie nastawionych do tej formy zapobiegania chorobom zakaźnym, szczepienia w powszechnej i ugruntowanej naukowo opinii uznawane są za jedno z największych osiągnięć medycyny ostatniego stulecia. Opierając się na obserwacjach epidemiologicznych można z pełną odpowiedzialnością stwierdzić, że dzięki nim na przestrzeni lat znacząco zmniejszyła się zapadalność na choroby, którym możemy zapobiegać poprzez szczepienia. W co roku aktualizowanym Programie Szczepień Ochronnych (PSO) szczepienia przeciw krztuścowi i przeciw zakażeniom pneumokokowym są obowiązkowe i refundowane z budżetu Państwa. Natomiast szczepienia przeciw grypie są nadal szczepieniami zalecanymi, opłacanymi przez pacjentów. W dwóch ostatnich latach obarczonych tragicznymi doświadczeniami pandemii COVID-19 szczególnie dojmująca jest aktywność tzw. ruchów antyszczepionkowych podważających potrzebę prowadzenia szczepień ochronnych przez irracjonalne negowanie korzyści i wyolbrzymianie ryzyk związanych z ich realizacją. Stąd oprócz szerzenia idei szczepień ochronnych oraz ułatwiania ich dostępności, konieczne i niezbędne staje się podejmowanie szeroko zakrojonej edukacji społeczeństwa, w tym także pracowników ochrony zdrowia w celu promocji szczepień ochronnych oraz rzetelne informowania o korzyściach wynikających z realizacji programu szczepień. Być może realne zagrożenie ze strony wirusa SARS-CoV-2 przyczyni się w Polsce do podjęcia takich działań edukacyjnych.

Znaczenie profilaktyki oraz działań edukacyjnych dotyczących zachowań prozdrowotnych jest szczególnie istotne w grupach ryzyka. Jedną z takich grup stanowią pacjenci zakażeni wirusem HIV, dla których ryzyko infekcji zakażeniem układu oddechowego jest szczególnie groźne i związane z ryzykiem powikłań.

Powyższe tematy podjęte przez Doktorantkę są szczególnie cenne i istotne dla codziennej praktyki lekarza pediatry, a przede wszystkim lekarza POZ.

W recenzowanej rozprawie doktorskiej jej Autorka przedstawia cykl publikacji składający się z pięciu prac oryginalnych:

- 1) Ernest Kuchar, Katarzyna Miśkiewicz, Leszek Szenborn, Donata Kurpas. *Respiratory tract infections in children in primary healthcare in Poland*. Adv Exp Med Biol. 2015;835:53-9. doi: 10.1007/5584_2014_34. IF: 1,953 PK: 25,00

- 2) Ernest Kuchar, Marzena Dawiec, Barbara Kraszewska-Głomba, Katarzyna Miśkiewicz, Aneta Nitsch-Osuch, Leszek Szenborn. *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. doi: 10.1007/5584_2015_119. IF: 1,953 PK: 25,00
- 3) Katarzyna Miśkiewicz, Ernest Kuchar, Aneta Nitsch-Osuch, Katarzyna Preisner, Leszek Szenborn. *Immunizations against respiratory infections in children in primary health care in Poland: coverage and delays*. Adv Exp Med Biol. 2015;836:9-17. doi: 10.1007/5584_2014_37. IF: 1,953 PK: 25,00
- 4) Katarzyna Tkaczyszyn, Ernest Kuchar, Ewa Augustynowicz, Leszek Szenborn. *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. doi: 10.3390/vaccines9030290. IF: 4,086 PK: 140,00
- 5) Katarzyna Tkaczyszyn, Barbara Bażanów, Leszek Szenborn. *Effectiveness of vaccination against influenza in HIV-infected pediatric patients in the 2016-2017 epidemic season*. Przegl Epidemiol. 2020;74(4):667-675. doi: 10.32394/pe.74.58. PK: 40,00.

W trzech z pięciu ww. publikacji Pani dr Katarzyna Tkaczyszyn jest pierwszym autorem. Łączny Impact Factor (IF) tych publikacji wynosi 9,945, a punktacja MNiSW/KBN 255,00. Oprócz wymienionych wyżej publikacji recenzowana rozprawa zawiera streszczenia w języku polskim i angielskim. Należy zwrócić uwagę na prawidłowość formalno-językową i stylistyczną wszystkich elementów opiniowanej dysertacji oraz odpowiedni dobór literatury i umiejętność wykorzystania źródeł.

W pierwszej pracy cyklu doktorskiego przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej 91 pacjentów (w wieku 0,7 – 17,1 lat), jednej z dużych wrocławskich poradni POZ, w której miała miejsce częsta rotacja pracujących lekarzy. Do badania włączono pacjentów, których nazwiska rozpoczynały się na jedną z dwóch losowo wybranych liter alfabetu. Uwzględniono jedynie tych pacjentów, którzy pozostawali pod opieką ww. poradni od urodzenia. W badaniu skoncentrowano się na ocenie częstości wizyt u lekarza, ocenie liczby wizyt z powodu zakażeń układu oddechowego, rodzaju stwierdzonej infekcji, a także zwrócono uwagę na zalecane leczenie, ze szczególnym uwzględnieniem

ewentualnej antybiotykoterapii. Oceniono również medianę rocznego wskaźnika liczby wizyt (tj. liczba wizyt podzielona przez wiek dziecka na koniec badania), liczby wizyt z powodu ZUO (ogółem) i z powodu zakażeń górnych dróg oddechowych. Podobnie określono również medianę rocznego wskaźnika stosowanej antybiotykoterapii. Dane opracowano przy użyciu odpowiednich metod statystycznych.

W kolejnej pracy cyklu doktorskiego 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 (najstarszy pacjent nie ukończył 18 lat), średni wiek: 10,3 lat. W grupie kontrolnej znajdowali się pacjenci w wieku od 3 do 18 lat, średni wiek: 9,8 lat. Wszyscy pacjenci z HIV ulegli zakażeniu drogą wertykalną. Zakażenie HIV było u nich potwierdzone zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami dotyczącymi diagnostyki HIV, średnio w wieku 3 lat. Wszyscy pacjenci otrzymywali trójlekową skojarzoną terapię antyretrowirusową i w okresie badania mieli niewykrywalną lub bardzo niską wiramię HIV oraz prawidłową liczbę limfocytów CD4. Zgodnie z klasyfikacją kliniczną ocenioną w momencie zdiagnozowania zakażenia 3 pacjentów zaliczono do kategorii N (bezobjawowi), następnie 7 do kategorii A (łagodne objawy), 8 – kategoria B (objawy umiarkowane), 8 – kategoria C (objawy AIDS). Ponadto sześćcioro dzieci zakażonych HIV miało stwierdzone choroby współistniejące, m.in. zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, gruźlicę, kardiomiopatię rozstrzeniową. Wszystkie dzieci zakażone HIV były zaszczepione przeciwko pneumokokom (szczepionką skoniugowaną i polisacharydową), co roku otrzymywały także szczepienie przeciwko grypie. Otrzymane wyniki badania pozwoliły na sformułowanie wniosku, że zakażenie HIV u pacjentów skutecznie leczonych antyretrowirusowo nie jest czynnikiem predysponującym do częstszych i poważniejszych infekcji dróg oddechowych

W trzeciej publikacji cyklu doktorskiego Doktorantka i jej współautorzy skoncentrowali się na ocenie szczepień ochronnych przeciwko wybranym zakażeniom układu oddechowego, czyli głównej metodzie zapobiegania. Pod uwagę wzięto szczepienia przeciwko zakażeniom pneumokokowym, krztuścowi i grypie.. Badanie miało na celu ocenę odsetka zaszczepionych pacjentów, stosowany schemat szczepień oraz prawidłową jego realizację. Analizą retrospektywną objęto dokumentację szczepień 1356 pacjentów

pediatrycznych dużej wrocławskiej poradni dziecięcej POZ. Przeanalizowano także liczbę pacjentów szczepionych przeciwko grypie w każdym roku. Oceniono również liczbę dzieci zaszczepionych jednocześnie zarówno przeciwko pneumokokom, jak i grypie. Wykazano wysoki odsetek zaszczepienia przeciwko krztuścowi (96,6%); nieco ponad połowa pacjentów (55,2%) otrzymała szczepionkę z acelularną komponentą krztuśca. 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. Biorąc pod uwagę fakt niewielkich kosztów szczepionki przeciwko grypie, wydaje się, że w zwiększeniu odsetka zaszczepionych przeciwko grypie większą rolę niż cena szczepionki odgrywają odpowiednie docenienie tego szczepienia przez lekarzy i rozpropagowanie go wśród rodziców. Zwrócono także uwagę na częste odstępstwa i opóźnienia w realizacji zalecanych schematów szczepień, co wymaga poprawy i wdrażania działań edukacyjnych i propagujących szczepienia ochronne skierowanych do rodziców i opiekunów, ale także do lekarzy.

W kolejnej pracy opiniowanego cyklu doktorskiego przedstawiono wynik badania, oceniającego wpływ interwencji edukacyjnej – wykładu prowadzonego przez specjalistę w dziedzinie szczepień ochronnych – na podejście do szczepień w grupie kobiet ciężarnych i młodych matek. Podczas serii 11 wykładów, które odbyły się w dużych miastach Polski w ramach otwartych i bezpłatnych spotkań dotyczących m.in. ciąży, porodu i opieki nad dzieckiem dla rodziców, przeprowadzono anonimową ankietę która zawierała pytania dotyczące informacji socjoekonomicznych m.in. wieku, miejsca zamieszkania, wykształcenia, posiadania dzieci lub bycia w ciąży. W drugiej części ankiety znajdowało się 6 pytań, na które ankietowane odpowiadały poprzez zaznaczenie odpowiedzi na wizualnej skali analogowej (ang. *Visual Analogue Scale* – VAS). Pytania dotyczyły m.in. subiektywnej oceny stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności szczepień ochronnych, ich potrzeby, częstości występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP), stopnia ochrony przed chorobami po szczepieniu i po przebyciu choroby zakaźnej.

Po zakończeniu wykładu uczestniczki były poproszone o ponowne wypełnienie ankiety, zawierającej takie same pytania jak w drugiej części kwestionariusza (tj. przy użyciu VAS). Dodatkowo zapytano czy subiektywna ocena wykładu może oddziaływać na poglądy dotyczące szczepień. W badaniu udział wzięły 484 kobiety w wieku 30 ± 4 lata (ciężarne – 68%, posiadające co najmniej 1 dziecko – 56%). Wykazano, że uczestniczki istotnie wyżej oceniały swoją wiedzę na temat szczepień ochronnych, postrzegały je jako bezpieczniejsze i bardziej przydatne po wykładzie vs. przed wykładem. Wszystkie ankietowane postrzegały szczepienia jako bezpieczniejsze po wystąpieniu w porównaniu z oceną przed nim.

Uzyskane wyniki pozwalają wnioskować, że działania edukacyjne, jak np. wykłady prowadzone przez specjalistów, mają pozytywny wpływ na podejście do szczepień ochronnych wśród kobiet ciężarnych i młodych matek, co może przełożyć się na zwiększenie zaufania do szczepień i tym samym lepszą realizację programów szczepień.

W ostatniej publikacji cyklu doktorskiego oceniono skuteczność kliniczną szczepienia przeciw grypie w grupie 25 pediatrycznych pacjentów zakażonych HIV w wieku 1-18 lat, pozostających pod stałą opieką Kliniki Pediatrii i Chorób Infekcyjnych we Wrocławiu. Badanie przeprowadzono w sezonie epidemicznym 2016/2017. Większość pacjentów była zakażona drogą wertykalną, wszyscy otrzymywali trójlekową skojarzoną terapię antyretrowirusową, a w czasie prowadzenia badania ich status immunologiczny był zadowalający (tj. liczba limfocytów CD4 w normie dla wieku). Spośród badanych, 22 pacjentów było szczepionych przeciwko grypie więcej niż jeden raz. Ostatnią dawkę inaktywowanej trójwalentnej szczepionki przeciwko grypie pacjenci otrzymali w okresie od września do grudnia 2016 roku. W trakcie badania monitorowano zachorowalność na grypę i choroby grypopodobne wśród pacjentów w okresie od 1.12.2016 do 15.04.2017 poprzez zbieranie wywiadów telefonicznych przeprowadzanych jeden raz w miesiącu. Analizowano zachorowalność na grypę i infekcje grypopodobne w badanej grupie, a podczas każdej wizyty w Klinice w badanym okresie pobierano wymazy z nosogardła na badanie PCR RNA w kierunku wirusa grypy. Odpowiedź poszczepienną oceniano poprzez oznaczenie przeciwciał IgG i IgM przeciwko wirusom grypy A i B (metodą ELISA).

W badanym okresie żaden z pacjentów nie rozwinął klinicznych objawów grypy ani innej infekcji grypopodobnej, choć u 8 pacjentów wykryto RNA wirusa grypy.

Przeprowadzone badanie pozwoliło na sformułowanie następujących wniosków:

- 1) szczepienia przeciw grypie u dzieci zakażonych HIV są skuteczne w zapobieganiu objawowym zakażeniom wirusami grypy, nie zapobiegają jednak transmisji tych zakażeń w populacji.
- 2) poprzez coroczne szczepienia przeciwko grypie, a także sezonowe zakażenia naturalne wirusami grypy można zaobserwować utrzymywanie się oznaczalnych stężeń przeciwciał do kolejnego sezonu epidemicznego, co świadczy o zasadności systematycznej potrzeby szczepienia.

Istotnym elementem recenzowanej rozprawy doktorskiej są oświadczenia współautorów wszystkich ww. publikacji, świadczące o faktycznym i niekwestionowanym wkładzie Doktorantki w ich przygotowanie i publikację. Podkreślić także należy oryginalny wkład Doktorantki w przygotowanie zaprezentowanego cyklu prac naukowych. Świadczy to o samodzielności Doktorantki w zakresie przeprowadzonych badań.

Nie znajduję istotnych niedociągnięć (merytorycznych lub formalnych) w zaprezentowanych publikacjach oraz w recenzowanej rozprawie.

Program badawczy został szeroko i wielopłaszczyznowo zaplanowany i zrealizowany.

Wskazane przez Doktorantkę cele szczegółowe rozprawy doktorskiej są sformułowane prawidłowo i przejrzysto. Istotne jest to, że celem przeprowadzonych badań, było dostarczenie polskich, wiarygodnych danych dotyczących występowania zakażeń układu oddechowego, ich leczenia (z uwzględnieniem antybiotykoterapii), profilaktyki oraz edukacji. Szczególne znaczenia należy przyporządkować celowi uzyskania danych na temat częstości występowania ZUO (w tym grypy) u dzieci z zespołem nabytego niedoboru odporności (zakażonych HIV).

Należy zwrócić uwagę, że pani dr Tkaczyszyn jest współautorem szeregu publikacji naukowych nie objętych recenzowaną rozprawą doktorską o łącznym IF 39,249, sklasyfikowanymi wg MNiSW na 590,00 pkt.

Reasumując, stwierdzam, że **recenzowana rozprawa doktorska lek. Katarzyny Tkaczyszyn 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. zmianami).**

W związku z tym **mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie Pani lek. Katarzyny Tkaczyszyn do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Biorąc także pod uwagę spójność i rzetelność przeprowadzonego przez Autorkę dysertacji studium badawczo-klinicznego **wnioskuję o wyróżnienie recenzowanej pracy.**

Z poważaniem

A handwritten signature in blue ink, reading "Adam Ciepły". The signature is written in a cursive style with a prominent flourish at the end.