



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Wydział Nauk o Zdrowiu

Katedra i Zakład Profilaktyki Zdrowotnej

Kierownik: prof. zw. dr hab. med. Jacek Wysocki

Collegium Anatomicum
ul. H. Świącickiego 6
60-781 Poznań

tel. 61 854 65 77
tel. 61 854 65 76
jwysocki@ump.edu.pl

prof. dr hab. Jacek Wysocki
Kierownik Katedry i Zakładu Profilaktyki Zdrowotnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, dn. 15 sierpnia 2023 roku

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Lidia Stopyra

pt.: Przebieg zakażenia SARS-CoV-2 i powikłań zakażenia u dzieci

The course of SARS-CoV-2 infection and its complications in children

Wstęp

Pandemia COVID-19 ogłoszona przez Światową Organizację Zdrowia 11 marca 2020 r. zachwiała normalnym funkcjonowaniem całego świata i stanowiła niezwykle wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia. Podawane każdego dnia liczby nowo zakażonych osób, przyjętych do szpitali i zmarłych z powodu tej choroby pokazywały skutki działania nieznanego dotychczas u ludzi zakażenia. Powstała sytuacja wymusiła także szybkie podjęcie badań naukowych o bardzo szerokim zakresie – od analiz wirusologicznych i epidemiologicznych poprzez poszukiwanie nowych metod leczenia aż do niezwykle szybkich badań nowych szczepionek. Codzienne obserwacje wskazywały początkowo, że w przeciwieństwie do dorosłych u dzieci choroba przebiega bardzo łagodnie, a nawet bezobjawowo, co spowodowało między innymi prowadzenie badań nad skutecznością i bezpieczeństwem nowych szczepionek u dzieci w drugiej kolejności. Rozpoczęcie przez Doktorantkę zbierania danych dotyczących przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci od samego początku wystąpienia zakażeń w naszym kraju okazało się niezwykle cenne, a znaczenie podjęcia tych badań okazało się jeszcze większe, gdy w trakcie przebiegu pandemii pojawiały się nowe warianty wirusa SARS-CoV-2 o zmienionych właściwościach biologicznych. Konsekwentne gromadzenie danych przez ponad dwa lata pozwoliło na

zebranie obszernego materiału klinicznego, który pozwolił na powstanie tej bardzo interesującej rozprawy doktorskiej.

Rozprawa doktorska lek. Lidii Stopyry oparta jest na cyklu trzech niżej wymienionych publikacji:

1. Lidia Stopyra, Aleksandra Kowalik, Justyna Stala, Ida Majchrzak, Justyna Szebla, Mateusz Jakosz, Karolina Grzywaczewska, Przemko Kwinta: Characteristics of Hospitalized Pediatric Patients in the First Five Waves of the COVID-19 Pandemic in a Single Center in Poland—1407 Cases. *Journal of Clinical Medicine* 2022;11:6806. <https://doi.org/10.3390/icm11226806>. IF 4,964; MNiSW 140 punktów
2. Lidia Stopyra, Aleksandra Kowalik, Justyna Stala, Ida Majchrzak, Justyna Szebla, Mateusz Jakosz, Przemko Kwinta: The Age-Related Course of COVID-19 in Pediatric Patients—1405 Cases in a Single Center. *Journal of Clinical Medicine* 2022;11:7347. <https://doi.org/10.3390/jcm11247347> IF 4,964; MNiSW 140 punktów
3. Lidia Stopyra, Aleksandra Kowalik, Łukasz Wentrzyś, Przemko Kwinta: Risk factors of severe course and fatality in children hospitalized for COVID-19 – two centers cohort study. *Archives of Medical Science*. Praca przyjęta do druku – do doktoratu załączono list od redakcji informujący o przyjęciu pracy do druku. Ponadto na stronie internetowej czasopisma umieszczono tę publikację wśród prac przyjętych do druku. Przewidywana wartość punktowa: IF 3,707; MNiSW 100 punktów.

W przedstawionej do recenzji pracy na stronach 10-18 w języku polskim, a na stronach 19- 27 w języku angielskim umieszczono streszczenie zbiorcze całego cyklu wraz z podsumowaniem wyników i ogólnym wnioskiem.

Analiza publikacji

1. Lidia Stopyra, Aleksandra Kowalik, Justyna Stala, Ida Majchrzak, Justyna Szebla, Mateusz Jakosz, Karolina Grzywaczewska, Przemko Kwinta: Characteristics of Hospitalized Pediatric Patients in the First Five Waves of the

COVID-19 Pandemic in a Single Center in Poland—1407 Cases. *Journal of Clinical Medicine* 2022;11:6806. <https://doi.org/10.3390/jcm11226806>.

W publikacji przedstawiono wyniki analizy charakterystyki pacjentów z COVID-19 w kolejnych pięciu falach pandemii u 1407 hospitalizowanych chorych. W grupie badanej stwierdzono niewielką przewagę chłopców we wszystkich pięciu falach pandemii bez istotnych różnic pomiędzy kolejnymi falami. Istotne różnice dotyczyły wieku hospitalizowanych pacjentów - średnia wieku była największa w pierwszej fali (95,8 miesięcy) i znacząco niższa w pozostałych, zmniejszając się stopniowo w kolejnych falach (w piątej średnia wieku wynosiła 14,6 miesiąca). Ciężkie przebiegi choroby u dzieci były rzadkie, bez istotnych różnic pomiędzy kolejnymi falami, niemniej obserwowano znaczące zwiększenie liczby hospitalizacji w czwartej i piątej fali. Choroby współistniejące były podobne u wszystkich pacjentów niezależnie od czasu zachorowania. W obrazie klinicznym częstość zmian w układzie oddechowym wzrastała od drugiej do czwartej fali pandemii, natomiast objawy ze strony układu pokarmowego (wymioty i biegunka) były najczęstsze w drugiej fali i w kolejnych nie wzrastały. Najwięcej objawów neurologicznych obserwowano w czwartej fali. W ostatecznym rozpoznaniu w pierwszej fali najczęściej stwierdzano zakażenie dolnych dróg oddechowych, natomiast w piątej fali pandemii zakażenie górnych dróg oddechowych i jednocześnie krótszy czas hospitalizacji. Między pierwszymi pięcioma falami pandemii stwierdzono również istotne statystycznie różnice w wartościach badań laboratoryjnych w zakresie CRP, dehydrogenazy mleczanowej oraz liczby płytek krwi. Praca stanowi ciekawe porównanie pacjentów pediatrycznych hospitalizowanych w ciągu 2,5 roku w okresie pięciu fal pandemii COVID-19. Pozwala na analizę choroby wywołaną kolejnymi wariantami wirusa. Dane pochodzą z jednego ośrodka, ale obejmują dużą liczbę chorych leczonych z całego województwa małopolskiego. Praca wnosi istotne dane dotyczące przebiegu pięciu fal COVID-19 wśród hospitalizowanych dzieci.

2. Lidia Stopyra, Aleksandra Kowalik, Justyna Stala, Ida Majchrzak, Justyna Szebla, Mateusz Jakosz, Przemko Kwinta: The Age-Related Course of COVID-
- 3.

Publikacja poświęcona analizie przebiegu klinicznego COVID-19 w zależności od wieku w grupie pacjentów pediatrycznych. Analizę oparto na 1405 chorych hospitalizowanych w jednym ośrodku. Stwierdzono znaczną przewagę najmłodszych dzieci poniżej 5 lat, zwłaszcza w podgrupie niemowląt. Choroby współistniejące, związane ze zwiększonym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19, częściej występowały u dzieci powyżej piątego roku życia. Najczęściej stwierdzanymi objawami, szczególnie u pacjentów poniżej piątego roku życia, były gorączka, kaszel i katar. U dzieci poniżej pierwszego roku życia kaszel i duszność występowały głównie w przebiegu infekcji górnych dróg oddechowych. Ostry nieżyt żołądkowo-jelitowy, a także objawy neurologiczne najczęściej obserwowano u dzieci powyżej piątego roku życia. W badaniach laboratoryjnych u większości pacjentów obserwowano leukopenię, neutropenię, limfocytozę, trombocytopenię i podwyższone wartości CRP, CK, LDH, ALT i D-dimerów. Wartości tych parametrów były nieprawidłowe u dzieci poniżej piątego roku życia. Średnia długość hospitalizacji wynosiła 3–4 dni i była znacząco dłuższa wśród noworodków i niemowląt. Publikacja ta stanowi wartościowe uzupełnienie artykułu omówionego w poz. 1. Przedstawione dane pozwalają stwierdzić, że przebieg klinicznych COVID-19 jest wyraźnie zależny od wieku dziecka, chociaż zmieniał się w przebiegu kolejnych fal pandemii. Znajomość przebiegu zakażenia w zależności od wieku dziecka może być bardzo pomocna w praktyce klinicznej w okresie po-pandemicznym, w którym diagnostykę w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 wykonuje się tylko u części hospitalizowanych pacjentów podejrzewanych o to zakażenie.

4. Lidia Stopyra, Aleksandra Kowalik, Łukasz Wentrys, Przemko Kwinta: Risk factors of severe course and fatality in children hospitalized for COVID-19 – two centers cohort study. Praca przyjęta do druku w *Archives of Medical Science*.

Publikacja została oparta na analizie 70 pacjentów spełniających kryteria ciężkiego przebiegu COVID-19 spośród 2338 chorych pediatrycznych hospitalizowanych w dwóch szpitalach w Krakowie. Autorzy zwracają uwagę w publikacji na różne kryteria ciężkiego przebiegu COVID-19 u dzieci przyjmowanych przez różne ośrodki na

świecie. Zastosowane w analizie kryterium oparte było na potrzebie stosowania wsparcia oddechowego i było już stosowane przez innych autorów.

W publikacji wykazano istotną rolę chorób współistniejących – wystąpiły one u wszystkich dzieci, które zmarły, a także były znacznie częstsze w grupie pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej. Najczęściej, podobnie jak w innych badaniach, obserwowano: schorzenia genetyczne, choroby neurologiczne, metaboliczne, kardiologiczne, otyłość, cukrzycę, przewlekłe choroby płuc, immunosupresję. W badaniach laboratoryjnych stwierdzano wyższe wartości wskaźników zapalnych, limfopenię oraz trombocytopenię, a także wyższe poziomy ferrytyny i LDH. U dzieci, które zmarły, wartości wskaźników zapalnych LDH i ferrytyny były ekstremalnie wysokie. Wśród dzieci z ciężkim przebiegiem COVID-19 12% nie było szczepionych BCG, podczas gdy w grupie dzieci hospitalizowanych, które nie spełniły kryteriów ciężkiego przebiegu, tylko 3% było niezaszczepionych BCG. Żadne z dzieci z ciężkim przebiegiem COVID-19 nie było zaszczepione przeciw COVID-19.

Doktorantka dołączyła do rozprawy zgodę wszystkich współautorów na wykorzystanie wspólnych publikacji do pracy doktorskiej oraz potwierdzenie Jej dominującej roli w powstaniu wszystkich artykułów. Należy dodać, że Doktorantka jest pierwszym autorem wszystkich trzech artykułów będących podstawą pracy doktorskiej. Na prowadzenie badań Autorka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Okręgowej Izby Lekarskiej w Krakowie (decyzja z dnia 10 marca 2020 r.).

W streszczeniu pracy Doktorantka przedstawiła łączne wnioski z pracy, które sformułowała w trzech punktach.

1. Przeprowadzone badania potwierdziły, że zagrażający życiu przebieg COVID-19 jest u dzieci stosunkowo rzadki. Niemniej dzieci z zapaleniem płuc, odwodnieniem w przebiegu gorączki, objawami żołądkowo-jelitowymi i utratą smaku, jak również dzieci z objawami neurologicznymi często wymagały hospitalizacji. Liczba bezwzględna dzieci leczonych w szpitalu była znacząco wyższa w czwartej i piątej fali pandemii niż w pierwszych trzech falach. Przebieg kliniczny choroby zmieniał się pomiędzy marcem 2020 r. a kwietniem 2022 r., adekwatnie do pojawiania się nowych wariantów wirusa i wzrastającej odporności populacyjnej.
2. Wiele statystycznie istotnych różnic w obrazie klinicznym choroby obserwowano pomiędzy grupami wiekowymi. Najczęściej hospitalizowanymi pacjentami

3. pediatrycznymi były niemowlęta. Wskazaniami do hospitalizacji najczęściej była konieczność nawadniania dożylnego w przebiegu odwodnienia w następstwie wysokiej gorączki, wymiotów, biegunki i zaburzeń łykania. Ciężkie przebiegi wymagające tlenoterapii i leczenia przeciwwirusowego były częstsze u nastolatków.
4. Czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 u pacjentów pediatrycznych były: młody wiek, brak szczepień BCG i przeciw COVID-19 oraz stwierdzone przy przyjęciu do szpitala duszność i zmiany osłuchowe nad polami płucnymi. Choroby współistniejące, wysokie CRP, LDH i ferrytyna były czynnikami ryzyka wentylacji mechanicznej i zgonu. Spośród dzieci wentylowanych mechanicznie nastolatki mieli większą szansę wyzdrowienia, natomiast niemowlęta z chorobami współistniejącymi były w grupie ryzyka zgonu.

Przedstawione powyżej wnioski są uzasadnione w świetle wyników przedstawionych w artykułach wchodzących w skład doktoratu i odpowiadają celom sformułowanym dla całego rozprawy.

Ocena rozprawy doktorskiej

Analiza przedłożonej do recenzji rozprawy doktorskiej wyraźnie wskazuje, że Doktorantka dysponuje obszerną wiedzą z zakresu pediatrii i chorób zakaźnych. Na początku okresu pandemii dostrzegła istotne problemy kliniczne związane z infekcją SARS-CoV-2 u dzieci, a zwłaszcza ich odmienność w stosunku do chorych dorosłych. W pracy można zauważyć stałe śledzenie doniesień naukowych z całego świata, które służyło zapewnieniu jak najlepszej opieki medycznej dla hospitalizowanych zakażonych dzieci. Zwraca uwagę ostrożny i jednocześnie krytyczny stosunek Doktorantki do analizowanych publikacji i stałe konfrontowanie doniesień innych autorów z własnymi obserwacjami poczynionymi na dużej grupie osobiście leczonych dzieci.

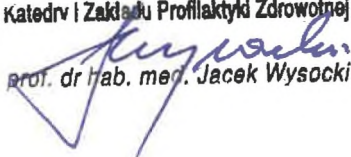
Doktorat wykazał umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Imponujące jest zaplanowanie obserwacji klinicznych już w pierwszych dniach pandemii, czego dowodzi między innymi data uzyskania zgody Komisji Bioetycznej. To wczesne rozpoczęcie zbierania materiału klinicznego umożliwiło Doktorantce skompletowanie dużej grupy badanej, co zwiększa wiarygodność poczynionych obserwacji. Jednocześnie umożliwiło prowadzenie badań metodą prospektywną, co zawsze zwiększa wartość uzyskanych wyników.

Rozprawa doktorska oparta na cyklu trzech artykułów naukowych ma dużą wartość poznawczą. Zakażenie SARS-CoV-2 stanowiło zupełnie nowy problem naukowy i kliniczny, a odmienności dotyczące przebiegu COVID-19 u dorosłych i u dzieci wymagały wypracowania odrębnych rozwiązań i standardów. Badania prowadzone przez lek. Lidię Stopyrę stanowią oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, zwłaszcza że w literaturze światowej jest bardzo niewiele podobnych opracowań, a liczebność grupy badanej, długość obserwacji uwzględniająca pięć kolejnych fal pandemii i zmieniające się dominujące szczepy wirusa powodują, że być może jest to jedyne takie opracowanie. Z tych względów ta praca doktorska będzie miała duże znaczenie w przyszłości jako materiał porównawczy w dalszych latach szerzenia się zakażeń wywołanych SARS-CoV-2 lub innymi koronawirusami. Dowodem znaczenia tych badań jest opublikowanie ich wyników w dobrym czasopiśmie fachowym za granicą oraz przyjęcie kolejnego artykułu do polskiego czasopisma o renomie międzynarodowej. Świadczą o tym także wskaźniki oddziaływania, jakie aktualnie mają oba tytuły.

Podsumowanie recenzji

Na podstawie dokonanej recenzji przedłożonej do oceny rozprawy doktorskiej lek. Lidii Stopyry stwierdzam, że dysertacja 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.) i dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum o dopuszczenie lek. dent. Lidii Stopyry do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Z całą przyjemnością stwierdzam, że praca ta ma wysoki poziom naukowy i duże znaczenie w praktyce klinicznej, a także dotyczy bardzo aktualnego zagadnienia. Uwzględniając rekomendacje Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego i biorąc pod uwagę punktację czasopism, w których Doktorantka opublikowała jako pierwszy autor wyniki swoich badań wnoszę o wyróżnienie tej rozprawy doktorskiej.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Profilaktyki Zdrowotnej

prof. dr hab. med. Jacek Wysocki