

**Katedra Ginekologii, Położnictwa i Neonatologii**

**Klinika Ginekologii i Położnictwa, Gdański Uniwersytet Medyczny**

**Klinika Położnictwa i Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii**

**Ginekologicznej Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku**

ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, tel. (+48) 585844040

Kierownik Kliniki – prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Dariusz Wydra

---

Gdańsk, 2022.09.24

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Wojciecha Zdanowskiego pt.: „Ocena tolerancji, odpowiedzi immunologicznej i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko COVID-19 w ciąży”** wykonanej w Katedrze Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie pod kierunkiem promotora dr hab. n. med. Tomasza Waśniewskiego, prof. UWM.

Otrzymana do recenzji rozprawa doktorska została zredagowana w postaci klasycznej „książki” i zawiera 68 stron tekstu, streszczenie w języku polskim i angielskim, ankietę pracy zawodowej i naukowej Doktoranta oraz prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej. Rozprawa Doktorska podsumowana została dwoma rozwiniętymi wnioskami wynikającymi z prowadzonych badań. Opublikowane prace zostały również szczegółowo ocenione i zrecenzowane w trakcie procesu przyjmowania publikacji.

Ocena tolerancji i bezpieczeństwa szczepień przeciwko SARS CoV-2 w okresie ciąży ma kluczowe znaczenie w czasie trwającej pandemii. Kobiety ciężarne i karmiące zostały wykluczone z badań klinicznych istniejących szczepionek przeciwko COVID-19 pomimo faktu, że są narażone na zwiększone ryzyko zachorowania na ciężką postać COVID-19, obarczoną wyższą śmiertelnością. Zgodnie z zaleceniami wydanymi przez American College of Obstetricians and Gynecologists, Center for Disease Control and Prevention oraz Royal College of Obstetricians and Gynecologists, szczepienie COVID-19 nie powinno być wstrzymywane u pacjentek w ciąży.

Doktorant jako cel badania postawił sobie określenie miana swoistych przeciwciał matczynych i pępowinowych przeciwko białku S SARS COV-2 po szczepieniu

przedporodowym oraz ocenę stosunku miana przeciwciał pępowinowych do matczynych, a także określenie tolerancji szczepienia mRNA BNT162b2 w ciąży, w populacji polskiej.

Wyniki uzyskano na podstawie analizy krwi i krwi pępowinowej 16 matek w dniu porodu. Wszystkie pacjentki uczestniczące badaniu zostały zaszczepione dwiema dawkami szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 między 29. a 36. tygodniem ciąży, tzn. pierwsza dawka została podana między 29. a 36. tygodniem ciąży, a druga dawka między 32. a 40. tygodniem ciąży. Następnie przeprowadzono jakościowe i ilościowe oznaczenie *in vitro* całkowitego poziomu przeciwciał (IgG) przeciwko SARS-CoV-2 w próbkach surowicy ludzkiej z wykorzystaniem elektrochemiluminescencyjnego testu immunologicznego.

Ponadto opracowany został kwestionariusz internetowy zawierający pytania dotyczące tolerancji i bezpieczeństwa szczepionki COVID-19 z BNT162b2 mRNA. Zebrane zostały odpowiedzi z ankiet od 284 kobiet, które były szczepione w czasie ciąży. Oprócz odpowiedzi na pytania zawarte w ankiecie przeanalizowano dane z dokumentacji medycznej, takie jak wiek, wzrost, masa ciała, choroby współistniejące, przyjmowane leki, przebieg ciąży przed i po szczepieniu. Reakcja miejscowa była definiowana jako ból lub rumień w miejscu szczepienia. Objawy ogólne obejmowały gorączkę, ból głowy, objawy żołądkowo-jelitowe, bóle mięśniowe, duszność i uczucie zmęczenia. Każdy z objawów był również oceniany pod względem czasu wystąpienia po podaniu pierwszej lub drugiej dawki szczepionki.

W porównaniu z grupą kontrolną u ciężarnych bez wcześniejszego wywiadu infekcji COVID-19 rzadziej po drugiej dawce występowała gorączka ( $p = 0,002$ ) lub objawy żołądkowo-jelitowe ( $p = 0,009$ ). W grupie kobiet z wywiadem wcześniejszej infekcji COVID-19 kobiety ciężarne rzadziej po pierwszej dawce odczuwały miejscowe reakcje skórne ( $p = 0,009$ ) oraz bóle mięśniowe ( $p = 0,003$ ). Po podaniu drugiej dawki jedyną zauważalną różnicą była mniejsza częstość występowania mialgii ( $p = 0,001$ ) u kobiet w ciąży. Tolerancja szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 była podobna w obu grupach. Nie zaobserwowano ciężkich powikłań miejscowych, uogólnionych ani powikłań ciążowych dotyczących matki lub płodu.

Wyniki badania dokumentują także wysokie miana przeciwciał anti-S IgG w krwi pępowinowej po urodzeniu u wszystkich analizowanych par matka-noworodek. Średnie miano przeciwciał IgG przeciwko białku anti-S w próbce krwi pępowinowej wynosiło 1026,51 U/mL ( $\pm$ SD 769,25). Średni stosunek przeciwciał IgG anti-S IgG z krwi pępowinowej do matczynej wynosił 1,28 ( $\pm$ SD 0,798). Zaobserwowano istotną dodatnią

korelację pomiędzy tygodniem ciąży, w którym podano pierwszą dawkę, a tygodniem ciąży, w którym podano drugą dawkę, oraz odpowiednim stosunkiem przeciwciał anti-S IgG pępowina-matka ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,0029$ ) dla pierwszej dawki i ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,0102$ ) dla drugiej dawki.

Uzyskane przez Doktoranta wyniki dowodzą dobrej tolerancji szczepienia BNT162b2 mRNA w ciąży w populacji polskiej oraz sugerują, że immunizacja matki może zapewnić ochronę noworodka przeciwko COVID-19 poprzez przezłożyskowy transfer przeciwciał. Szczególne znaczenie ma wykazanie, że transfer przeciwciał jest skorelowany z czasem od szczepienia do porodu, co może pozwolić w przyszłości na określenie optymalnego czasu szczepienia przeciw COVID-19 u kobiet w ciąży.

Przeprowadzone badania stały się podstawą recenzowanej pracy doktorskiej, którą stanowi cykl publikacji powiązanych tematycznie składający się z 2 prac oryginalnych o łącznej punktacji IF 8.844, w których Doktorant jest pierwszym autorem. Wszystkie artykuły w cyklu publikacji napisane są w języku angielskim i opublikowane w recenzowanych czasopismach.

Wyniki przeprowadzonych badań dostarczają dowodów na to, że obecność przeciwciał przeciwko białku S SARS-CoV-2 we krwi pępowinowej może być przyczyną odporności biernej u noworodków po szczepieniu w czasie ciąży. Ponadto potwierdzają transfer przeciwciał przeciwko białku S SARS-CoV-2 do krwi pępowinowej, który jest skorelowany z czasem od szczepienia do porodu, co może umożliwić określenie optymalnego czasu szczepienia przeciw COVID-19 u kobiet w ciąży. Wykazano ponadto dobrą tolerancję szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 u kobiet w ciąży w populacji polskiej, co może ułatwić podjęcie decyzji o szczepieniu ciężarnych przeciwko COVID-19.

Podsumowując zatem, uważam, że przedstawiona mi do oceny dysertacja **lek. Wojciecha Zdanowskiego pt.: „Ocena tolerancji, odpowiedzi immunologicznej i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko COVID-19 w ciąży”** w pełni odpowiada merytorycznym i formalnym wymogom stawianym pracom na stopień doktora nauk medycznych, określonym w art. 13 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 po. 595 z późn.zm) w związku z art. 179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przeprowadzone badania, ich wartość naukowa i przydatność kliniczna oraz jasność wyводу naukowego czynią tę pracę bardzo interesującą i cenną.

Zgłaszam ponadto Wysokiej Radzie Dyscypliny Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie wniosek o dopuszczenie lekarza Wojciecha Zdanowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Handwritten signature in black ink, reading "Tomasz Rydz". The signature is written in a cursive style with a large initial 'T' and 'R'.