

Prof. dr hab. n. med. Sławomir Wołczyński
Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. med. Wojciecha Zdanowskiego
„Ocena tolerancji, odpowiedzi immunologicznej i bezpieczeństwa
szczepienia przeciwko COVID-19 w ciąży”
z Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie,
Collegium Medicum, Wydział Lekarski**

W grudniu 2019 r. do Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zgłoszono wystąpienie zapalenia płuc o nieznannej etiologii w Wuhan w Chinach. Choroba jako zespół ostrej niewydolności oddechowej szybko rozprzestrzeniła się na całym świecie. 12 marca 2020 r. WHO określiła wybuch epidemii jako pandemię. Rozpoczął się największy światowy kryzys w ochronie zdrowia w naszych czasach. Stosunkowo wcześnie ustalono, że chorobę wywołuje dotychczas nieznaną patogen wirus RNA koronawirus-2. Międzynarodowy Komitet Taksonomii Wirusów (ICTV) nazwał nowy wirus SARS-CoV-2 i zasugerowano, że nietoperze są rezerwuarem wirusa, ale ich ekologiczne oddzielenie od ludzi wskazywałoby, że inne gatunki ssaków mogły działać jako żywicieli „pośrednie” lub „wzmacniające”. Błyskawicznie poznano sekwencję genomu tego wirusa. Umożliwiło to szybkie opracowanie testów diagnostycznych oraz rozpoczęcie prac nad szczepionkami. Chorobę koronawirusową nazwano COVID-19. Ponieważ kobiety w ciąży są bardziej narażone na powikłania i ciężką chorobę w wyniku zakażenia innymi koronawirusami, uznano je za wrażliwą grupę COVID-19.




Fizjologiczne zmiany w czasie ciąży mają istotny wpływ na układ odpornościowy, układ oddechowy, układ krążenia i krzepnięcie. Szczepionki przeciw COVID-19 zostały szybko opracowane i wdrożone w programach szczepień w celu ochrony przed chorobą, w tym szczepionki opracowane przy użyciu mniej konwencjonalnych technologii mRNA. Chociaż szczepionki są najbezpieczniejszym i najskuteczniejszym sposobem zapobiegania chorobom zakaźnym i kontrolowania ich rozprzestrzeniania, niezwykłą siłą uzyskał ruch negujący występowanie wirusa SARS-CoV-2, negujący skuteczność szczepionek a nawet twierdzących, że są szkodliwe. Odmowa szczepień stała się problemem na całym świecie. Kobiety w ciąży obawiały się, czy szczepionka nie wpłynie negatywnie na ciążę i przyszłą płodność. Jako recenzent celowo nakreśliłem okoliczności, które towarzyszyły podjęciu przez Doktoranta badań. Na podkreślenie zasługuje, że lek. med. Wojciech Zdanowski w tak specyficznych warunkach dobrze zaplanował badania i je przeprowadził.

Praca składa się z dwóch opublikowanych prac:

Zdanowski W, Waśniewski T. Evaluation of SARS-CoV-2 Spike Protein Antibody Titers in Cord Blood after COVID-19 Vaccination during Pregnancy in Polish Healthcare Workers: Preliminary Results. *Vaccines*. 2021; 9(6):675. IF: 4.422; punktacja MNiSW 140 pkt.

Zdanowski W, Markiewicz A, Zdanowska N, Lipińska J, Waśniewski T. Tolerability of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine during Pregnancy among Polish Healthcare Professionals. *Vaccines*. 2022; 10(2):200. IF: 4.422; punktacja MNiSW:140.

Dodatkowo, we wstępie, Doktorant omawia dotychczasową wiedzę dotyczącą problematyki badań, omawia cele pracy, charakteryzuje badaną grupę, zastosowane metody badawcze, metody analizy



statystycznej, omawia wyniki badań, przeprowadza dyskusję i przedstawia wnioski z badań.

Wstęp napisany jest zwięźle i przedstawia zasadniczą istotną wiedzę w badanym temacie. Przegląd piśmiennictwa obejmuje 57 publikacji. Oczywiście trzeba mieć świadomość, że dziś wiedza na ten temat przyrasta dosłownie z każdym dniem.

Przeprowadzone przez Doktoranta badania miały na celu:

1. określenie miana swoistych przeciwciał matczynych i pępowinowych przeciwko białku S SARS COV-2 po szczepieniu przedporodowym oraz ocena stosunku miana przeciwciał pępowinowych do matczynych;
2. przeprowadzenie oceny tolerancji szczepienia mRNA BNT162b2 w ciąży, w populacji polskiej.

Realizując pierwszy cel lek. med. Wojciech Zdanowski dokonał analizy wyników mian przeciwciał we krwi matki i krwi pępowinowej 16 pacjentek w dniu porodu. Wszystkie pacjentki uczestniczące w 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.

W celu oceny tolerancji szczepienia mRNA BNT162b2 opracowano kwestionariusz internetowy zawierający pytania dotyczące tolerancji i bezpieczeństwa szczepionki COVID-19 z BNT162b2 mRNA. Następnie ankietę rozesłano pocztą elektroniczną do pracowników ochrony zdrowia w Polsce, które dobrowolnie otrzymały jedną lub dwie dawki szczepionki COVID-19, będąc w ciąży w okresie od 1 maja 2021 roku do 15 września 2021 roku. Odpowiedzi zostały zebrane 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. Z badania zostały wykluczone kobiety, które otrzymały szczepionkę Moderna i te, które otrzymały szczepionkę AstraZeneca i 16, które otrzymały pierwszą dawkę przed ciążą. W badanej grupie pozostało 180 kobiet, które otrzymały jedną lub dwie dawki szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 w czasie ciąży. Grupę kontrolną stanowiło 40 pracownic ochrony zdrowia, które również zostały zaszczepione szczepionką BNT162b2 mRNA COVID-19, ale nie były w ciąży, w przedziale wiekowym zbliżonym do przedziału wiekowego ciężarnych uczestniczek badania. Oceniano, czy wystąpiła reakcja miejscowa definiowana jako ból lub rumień w miejscu szczepienia. Odnotowano, czy występowały objawy ogólne i 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.

Analizy statystyczne Doktorant przeprowadził przy użyciu oprogramowania Statistica (v13.3, StatSoft, Kraków, Polska). Dane ilościowe przedstawił jako średnią \pm odchylenie standardowe (SD). Dane wyrażone w skali jakościowej przedstawił jako liczebność i odsetek próby. Do oceny zgodności z rozkładem normalnym zastosował analizę korelacji Pearsona lub Spearmana. Dane wyrażone w skali jakościowej przedstawił jako liczebność i odsetek próby. Do porównania zależności między zmiennymi wyrażonymi w skali jakościowej zastosował test Chi-kwadrat (χ^2). Ponieważ dane nie miały rozkładu normalnego (test Shapiro-Wilka), Doktorant zastosował test Manna-Whitneya. Wyniki przyjmował za istotne statystycznie, jeśli $p < 0,05$. Analiza statystyczna została przeprowadzona prawidłowo.



Doktorant nie odnotował u żadnej z badanych matek poważnych powikłań ciąży lub u noworodków. W żadnej z badanych próbek krwi matki i krwi pępowinowej nie stwierdzono miana swoistych przeciwciał przeciwko nukleokapsydowi SARS-CoV-2. Przeciwciała przeciwko białku kolca S wirusa SARS-CoV-2 zidentyfikowano u wszystkich badanych pacjentek oraz we wszystkich próbkach krwi pępowinowej. Doktorant stwierdził istotną dodatnią korelację między czasem od podania pierwszej dawki szczepionki do porodu a mianem przeciwciał anti-S w surowicy krwi pępowinowej. Obserwował również dodatnią korelację między czasem od podania pierwszej i drugiej dawki szczepionki do porodu a mianem przeciwciał przeciwko białku S wirusa SARS CoV-2 w surowicy krwi pępowinowej.

W badaniach ankietowych Doktorant stwierdził, że w grupie ciężarnych tolerancja i bezpieczeństwo szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 u kobiet w ciąży w populacji polskiej są bardzo dobre. Doktorant nie obserwował ciężkich powikłań miejscowych ani uogólnionych zarówno u matek, jak i u płodów. Dobra tolerancja szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 w ciąży w populacji polskiej, według Doktoranta, powinna ułatwić podjęcie decyzji o szczepieniu ciężarnych przeciwko COVID-19.

Wyniki badań własnych Doktorant przedyskutował z danymi z piśmiennictwa. Dyskusja przeprowadzona jest bardzo rzeczowo. Należy jeszcze raz podkreślić, że tego typu badania w tym czasie były nieliczne i jednymi z pierwszych w literaturze.

Pracę kończą wnioski, które w opinii recenzenta powinny być zmienione. W opublikowanych pracach wnioski są poprawne. W opracowaniu są to raczej refleksje autora lub wyniki np. „Szczepienie kobiet w ciąży może być korzystne dla ochrony noworodków i niemowląt przed zagrożeniem związanym z chorobami zwalczanymi drogą szczepień, zwłaszcza w



pierwszych miesiącach życia". To stwierdzenie jest prawdą medyczną, ale nie wynika z badań Autora.

Podsumowując, stwierdzam, że lek. med. Wojciech Zdanowski przeprowadził bardzo interesujące i potrzebne badania i to w szczególnie trudnym okresie pandemii. Dlatego uważam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska jest oryginalnym osiągnięciem Autora oraz spełnia ustawowe wymogi stawiane rozprawom na stopień doktorski określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach i tytule naukowym (Dz.U nr 65. Pozycja 595 z późn. zm. oraz art. 179 ust 1 z dnia 3 lipca 2018 roku). W związku z tym wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny nauki medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie lek. med. Wojciecha Zdanowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

B- o Sh 21082022

KIEROWNIK
KLINIKI POZRODCZOŚCI
I ENDOKRYNOLOGII GINEKOLOGICZNEJ
S. Wotycki
prof. dr hab. n. med. Sławomir Wotycki