



Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii
i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Dr n med. Kacper Emil Toczyłowski

Autoreferat do wniosku habilitacyjnego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu,
dyscyplina - nauki medyczne

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Dzieci

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Artur Sulik

Białystok 2023

Autoreferat

1. Imię i nazwisko: Kacper Emil Toczyłowski

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne

- **2011r.** – dyplom lekarza, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim
- **2017r.** – Doktor nauk medycznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem: „Ekspresja adipokin w tkance tłuszczowej pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w przebiegu otyłości i cukrzycy typu drugiego”.

Promotor: dr hab. n. med. Marcin Baranowski

- **2018r.** – dyplom specjalisty w dziedzinie pediatrii
- **2018r.** – rozpoczęcie specjalizacji w dziedzinie chorób zakaźnych

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

- **2011r. –2012r. – lekarz stażysta**

Wojewódzki Szpital Zespolony im. J. Śniadeckiego w Białymstoku

- **2013r. – 2018r. – lekarz rezydent**

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Dzieci, Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny w Białymstoku

- **2018 – obecnie – starszy asystent, lekarz pediatra**

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Dzieci, Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny w Białymstoku

- **2.10.2017r. – 1.03.2021 – asystent badawczo-dydaktyczny**

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Dzieci Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

- **1.03.2021 – obecnie – adiunkt badawczo-dydaktyczny**

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Dzieci Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

- a) Tytuł osiągnięcia naukowego składającego się z cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych, opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora:

„Analiza aspektów klinicznych i epidemiologicznych najczęstszych infekcyjnych przyczyn hospitalizacji w populacji pediatrycznej”

- b) Na cykl artykułów składają się następujące 4 oryginalne artykuły naukowe:

i. **Toczyłowski K**, Bojkiewicz E, Barszcz M, Wozinska-Klepadlo M, Potocka P, Sulik A. Etiology, Clinical Presentation and Incidence of Infectious Meningitis and Encephalitis in Polish Children. *Journal of Clinical Medicine* 2020;9:2324. <https://doi.org/10.3390/jcm9082324>.

Impact Factor: 4.242 punktacja MEiN: 140pkt

Udział własny: opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie przebiegu, udział w gromadzeniu danych, opracowanie statystyczne wyników, opracowanie graficznej prezentacji wyników, opracowanie wniosków, przygotowanie manuskryptu.

ii. **Toczyłowski K**, Wieczorek M, Bojkiewicz E, Wietlicka-Piszc M, Gad B, Sulik A. Pediatric Enteroviral Central Nervous System Infections in Białystok, Poland: Epidemiology, Viral Types, and Drivers of Seasonal Variation. *Viruses* 2020;12:893. <https://doi.org/10.3390/v12080893>.

Impact Factor 5.048 punktacja MEiN 100pkt

Udział własny: opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie przebiegu, udział w gromadzeniu danych, opracowanie graficznej prezentacji wyników, opracowanie wniosków, przygotowanie manuskryptu.

iii. **Toczyłowski K**, Jackowska K, Lewandowski D, Kurylonek S, Waszkiewicz-Stojda M, Sulik A. Rotavirus gastroenteritis in children hospitalized in northeastern Poland in 2006-2020: Severity, seasonal trends, and impact of immunization. *Int J Infect Dis* 2021;108:550–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.05.070>.

Impact Factor: 12.073 punktacja MEiN: 100pkt

Udział własny: opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie przebiegu, udział w gromadzeniu danych, opracowanie statystyczne wyników, opracowanie graficznej prezentacji wyników, opracowanie wniosków, przygotowanie manuskryptu.

iv. **Toczyłowski K**, Wietlicka-Piszc M, Grabowska M, Sulik A. Cumulative Effects of Particulate Matter Pollution and Meteorological Variables on the Risk of Influenza-Like Illness. *Viruses* 2021b;13:556. <https://doi.org/10.3390/v13040556>.

Impact Factor 5.818 punktacja MEiN 100pkt

Udział własny: opracowanie koncepcji pracy, pozyskanie funduszy na realizację pracy, zaplanowanie przebiegu, gromadzenie danych, opracowanie wniosków, przygotowanie manuskryptu.

Sumaryczny Impact Factor powyższych prac: 27.181

Sumaryczna punktacja MEiN powyższych prac: 440 pkt

Wszystkie powyższe prace zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora.

c) Omówienie celu i uzyskanych wyników prac naukowych

„Analiza aspektów klinicznych i epidemiologicznych najczęstszych infekcyjnych przyczyn hospitalizacji w populacji pediatrycznej”

Wprowadzenie

Choroby zakaźne nadal stanowią ważną przyczynę chorobowości i śmiertelności na całym świecie. Populacja pediatryczna jest szczególnie narażona na konsekwencje chorób zakaźnych. Zgodnie z danymi zgromadzonymi w ramach *Global Burden of Disease Study*, w 2019 roku na świecie zarejestrowano około 3 miliony zgonów i 288.4 milionów utraconych lat życia w zdrowiu (*disability-adjusted life-years, DALYs*) z powodu chorób zakaźnych w populacji osób poniżej 24 lat. Choroby zakaźne w tej grupie osób stanowiły ponad połowę całkowitego obciążenia chorobami we wszystkich grupach wiekowych liczonego wskaźnikiem DALYs. Za 60% DALYs odpowiadały zaledwie trzy grupy chorób: biegunki, zakażenia dolnych dróg oddechowych i malaria.¹ W Polsce do najistotniejszych chorób zakaźnych w populacji pediatrycznej należą neuroinfekcje, zakażenia przewodu pokarmowego oraz zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych.

Upowszechnienie się szczepień przeciwko bakteriom *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis*, czyli patogenom powodującym ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zmieniło epidemiologię tych poważnych chorób. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, które nadal jest istotną przyczyną hospitalizacji w każdej grupie wiekowej, obecnie najczęściej ma charakter aseptyczny. Poznano ponad 100 różnych patogenów odpowiedzialnych za tę jednostkę chorobową, spośród których w Polsce dominują enterowirusy oraz patogeny przenoszone przez kleszcze: wirus kleszczowego zapalenia mózgu (KZM) i *Borrelia burgdorferi* wywołująca neuroboreliozę.

Enterowirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w zdecydowanej większości przebiega łagodnie i nie wiąże się z ryzykiem powikłań. KZM i neuroborelioza są natomiast poważniejsze i obarczone ryzykiem trwałych następstw neurologicznych. Do uszkodzeń w obrębie tkanki nerwowej dochodzi zarówno wskutek bezpośredniego działania patogenów, jak również pośrednio, poprzez reakcję układu odpornościowego zakażonej osoby. Borelioza jest jedną z najczęstszych chorób przenoszonych przez kleszcze. Występowanie i rozprzestrzenianie się geograficzne boreliozy stale wzrastały przez ostatnie dziesięciolecia. Według danych Państwowego Zakładu Higieny w Polsce w 2015 r. zgłoszono 13644, a w 2018 r. już 20139 zachorowań na boreliozę. Podobnie wzrasta także liczba zgłaszanych

przypadków KZM wywołanych przez wirusa KZM. W 2017 roku w Polsce zgłoszono 282 przypadki zachorowań, a zaledwie dwa lata wcześniej jedynie 150. Obserwowany trend może wynikać ze zmian klimatycznych, które sprzyjają ekspansji kleszczy. Liczba przypadków KZM i boreliozy przypuszczalnie będzie dalej rosła w kolejnych latach. Większość zakażeń przenoszonych przez kleszcze dotyczy dorosłych, jednak dzieci wciąż stanowią istotną grupę pacjentów. Dotychczas zebrane dane dotyczące populacji pediatrycznej jedynie w ograniczony sposób opisują przebieg, jak i odległe skutki tych zakażeń u dzieci. Zaobserwowano jednak, że przebieg zarówno KZM, jak i neuroboreliozy u dzieci jest łagodniejszy, co może wynikać między innymi z odmiennej reakcji układu immunologicznego.

Głównym czynnikiem etiologicznym powodującym zakażenia przewodu pokarmowego są rotawirusy. Zakażenia rotawirusowe występują na całym świecie, zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się. Szacuje się, iż rocznie na całym świecie liczba zakażeń rotawirusowych wśród dzieci przekracza 100 milionów, jest przyczyną 25 milionów konsultacji lekarskich oraz 2 milionów hospitalizacji. Blisko 600 tysięcy zakażeń kończy się śmiercią dziecka, które jest następstwem ciężkiego odwodnienia i braku dostępu do opieki medycznej. Od momentu wprowadzenia szczepień ochronnych w krajach rozwiniętych liczba zakażeń i śmiertelność z powodu biegunki rotawirusowej znacząco spada.^{2,3} W Polsce, pomimo dostępności szczepień oraz dobrego dostępu i poziomu usług medycznych, zakażenia wywołane przez rotawirusy są znaczącym problemem zdrowotnym.⁴ Skala problemu dotyczącego zakażeń o etiologii rotawirusowej w naszym kraju wydaje się być niedoszacowana. Liczba danych dotyczących częstości zakażeń rotawirusowych w Polsce jest ograniczona i wymaga uzupełnienia.

Według meldunków epidemiologicznych publikowanych przez PZH, grypa i zakażenia grypopodobne są najczęściej zgłaszaną chorobą zakaźną w polskiej populacji.⁴ Największą zapadalność na te infekcje notuje się w grupie osób poniżej 15 lat.⁵ Sezonowy wzrost liczby zakażeń grypopodobnych co roku stanowi poważne obciążenie dla systemów opieki medycznej na świecie.^{6,7} Badania epidemiologiczne wiążą tę sezonowość zachorowań z warunkami atmosferycznymi, głównie temperaturami i wilgotnością powietrza.⁸ Sugeruje się, że infekcjom tym sprzyja także zanieczyszczenie powietrza.⁹⁻¹¹ W analizach jakości powietrza wyróżnia się dwa podstawowe rodzaje pyłu zawieszonego: PM10, czyli pył o średnicach cząstek poniżej 10 µm oraz PM2.5, czyli pył bardzo drobny o średnicach cząstek poniżej 2,5 µm. Pyły zawieszone to drobne cząsteczki swobodnie unoszące się w powietrzu. Naturalnym źródłem pyłów są między innymi aerozol morski i popioły wulkaniczne. Pyły są także produktem działalności człowieka, głównie spalania węgla i innych paliw. Pył PM10 przenika w głąb

układu oddechowego. Pyły najdrobniejsze, o średnicy poniżej 2,5 µm wnikają najgłębiej w głąb układu oddechowego, aż do pęcherzyków płucnych i dalej do krwiobiegu.¹² Zauważono, że ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza zwiększa liczbę konsultacji w szpitalnych oddziałach ratunkowych, zaostrza przewlekłe choroby płuc i serca, a nawet może powodować przedwczesną umieralność.¹³ Dotychczas nie przeprowadzono analizy związku zanieczyszczeń powietrza i liczby przypadków zakażeń wirusem grypy i zakażeń grypopodobnych w Białymstoku.

Parametry atmosferyczne przyczyniają się w nieliniowy sposób do transmisji chorób zakaźnych i zostały uznane za jedno z kluczowych czynników wpływających na powstawanie, ponowne pojawianie się i rozprzestrzenianie się chorób zakaźnych. Dodatkowo, mają wpływ na przeżycie, rozmnażanie, transmisję i geograficzne rozprzestrzenianie się patogenów oraz wektorów chorób. Europa doświadcza trendu ocieplenia, charakteryzującego się coraz częstszymi okresami upałów i cieplejszymi zimami. Dostępność wody również uległa zmianie. Południowa i wschodnia Europa doświadcza spadku ilości opadów, a Europa północna ich wzrost, co zostało zilustrowane rekordowymi opadami deszczu i związanych z nimi powodzią w zachodniej Europie w lipcu 2021 roku.¹⁴ Ponad połowa znanych chorób zakaźnych, które mają wpływ na ludzkość może być nasilanych przez szeroki zakres zmian klimatycznych. Wobec tego badania naukowe w zakresie zależności między klimatem i chorobami zakaźnymi są kluczowe dla zdobycia wiedzy pozwalającej na lepsze zrozumienie tych zależności i opracowanie odpowiednich działań mających na celu kontrolę i ograniczenie występowania chorób zakaźnych w różnych warunkach atmosferycznych.¹⁵

Badania własne

Celem pierwszej pracy cyklu było oszacowanie zapadalności na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wśród dzieci w Białymstoku (**Toczyłowski, K. J. Clin. Med. 2020, 9, 2324. DOI: 10.3390/jcm9082324**). Doniesienia z innych krajów sugerują, że najważniejszymi przyczynami neuroinfekcji u dzieci i dorosłych są enterowirusy oraz herpeswirusy, zauważa się jednak istotne różnice geograficzne.¹⁶ Przeprowadziłem więc badanie obserwacyjne, którego celem było ustalenie etiologii oraz częstości występowania zakażeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u dzieci. Wspólnie z zespołem badawczym zgromadziliśmy dane kliniczne i demograficzne pacjentów hospitalizowanych w Klinice Obserwacyjno-Zakaźnej Dzieci z rozpoznaniem zakażenia OUN w latach 2015-2019. Łącznie analizie poddałem 374 hospitalizacje. W zdecydowanej większości (74%) potwierdzono infekcję o wirusowej etiologii. Wirusem wykrywanym najczęściej był enterowirus, wykryty u

61% wszystkich dzieci. Ważną przyczyną zakażeń były także patogeny przenoszone przez kleszcze: *Borrelia burgdorferi* i wirus kleszczowego zapalenia mózgu (TBEV), odpowiedzialne łącznie za 18% zakażeń. Zakażenie wirusami z rodziny *Herpesviridae* potwierdzono tylko u 12 (3%) dzieci. Przebieg kliniczny infekcji istotnie różnił się w zależności od etiologii. Wśród pacjentów z zapaleniem mózgu częściej potwierdzano zakażenie TBEV (31%). Na podstawie liczby przypadków oszacowałem roczną zapadalność na zakażenia OUN w poszczególnych grupach wiekowych, z podziałem na etiologię. Infekcje bakteryjne najczęściej występowały głównie wśród dzieci poniżej pierwszego roku życia (22.36 na 100 000), zakażenia enterowirusowe wśród dzieci 4-6 letnich (44.08 na 100 000), a KZM w grupie 14-17 latków (17.26 na 100 000).

W pracy przeanalizowałem także sezonowość neuroinfekcji, która również różniła się zależnie od etiologii. Zakażenia bakteryjne i herpeswirusowe występowały przez cały rok. Infekcje enterowirusowe i przenoszone przez kleszcze wykazywały sezonowość, ze wzrostem liczby przypadków w miesiącach letnich.

Porównanie wyników tego badania ze zgłaszaną liczbą neuroinfekcji w całym kraju zasugerowało, że neuroinfekcje u dzieci mogą być znacznie niedoszacowane. Według analizy uwarunkowań ekologicznych oraz serologicznych badań przesiewowych, KZM może występować w całej Polsce.^{17,18} Jest to niepokojące, gdyż neuroinfekcje, zwłaszcza wywołane przez TBEV, niosą potencjalne ryzyko trwałych następstw neurologicznych. Powikłania neuropsychiatryczne zapalenia mózgu mogą negatywnie wpływać na dalszy rozwój dziecka.

Enterowirusy są najważniejszym czynnikiem etiologicznym zakażeń OUN. Przebieg infekcji w dużej mierze uzależniony jest od genotypu wirusa. Najwyższą neurowirulencją cechują się wirusy polio, ale epidemie porażen wiotkich przypisywano także innym enterowirusom, jak np. A71 i D68.¹⁹ Nadzór nad enterowirusami innymi niż polio jest ważny, gdyż zmianie krążących genotypów może towarzyszyć epidemia zachorowań, a wraz z nią wzrost liczby neurologicznych powikłań. W związku z powyższym przeprowadziłem drugie badanie z cyklu prac, poświęcone analizie genotypów enterowirusów powodujących zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (**Toczyłowski, K. *Viruses* 2020, 12, 893. DOI: 10.3390/v12080893**). Do badania kwalifikowałem dzieci z enterowirusową infekcją OUN. Materiał kliniczny – kał i płyn mózgowo-rdzeniowy - były zbierane przez zespół badawczy w trakcie hospitalizacji pacjentów w latach 2015-2019. Zgromadzony materiał był następnie przekazany do Zakładu Wirusologii Państwowego Zakładu Higieny (PZH) w Warszawie, gdzie przeprowadzono izolację, hodowlę i typowanie wirusa. W próbkach pobranych od 195 dzieci uzyskano 188 pozytywnych hodowli. Wykryto 19 różnych genotypów enterowirusów.

Najczęściej wykrywanymi genotypami były wirusy Coxsackie B5 (CVB5; 32%), echowirus 30 (E30; 20%) i echowirus 6 (E6; 14%). Co ważne, w badaniu wykrywane były także enterowirusy z gatunku A. Wiązany ze zwiększonym ryzykiem powikłań neurologicznych enterowirus A71 (EV-A71) został stwierdzony w próbkach od 6 (3%) dzieci. Porównując przebieg kliniczny zakażeń CVB5, E30 i E6 nie zauważyłem istotnych różnic.

W celu dokładniejszego scharakteryzowania krążących genotypów, dla trzech najczęstszych enterowirusów w Zakładzie Wirusologii PZH przeprowadzono analizę filogenetyczną. Wirusy CVB5 charakteryzowało niskie zróżnicowanie genetyczne oraz bliskie podobieństwo z wirusami krążącymi w innych krajach europejskich, Chinach i USA dwa lata wcześniej. Wirusy E30 i E6 cechowały się większą zmiennością genetyczną tworząc bardziej zróżnicowaną grupę patogenów. Większość E30 było genetycznie zbliżone do wirusów wykrywanych w Niemczech i Turcji w poprzednim roku, ale zauważono podobieństwo istotne niektórych izolatów nawet z wirusami z Malezji sprzed kilkunastu lat. Wykryte wirusy E6 wykazywały natomiast podobieństwo z wirusami krążącymi w różnych częściach Europy od 2006 roku.

W tej pracy przeprowadziłem także analizę epidemiologii enterowirusowych zakażeń OUN. Szczyt zachorowań wywołany przez CVB5 przypadał na lipiec, E30 na czerwiec, a E6 na październik. Wyniki te sugerują, poprzez analogię do wirusa polio, że wirus E6 ma większą zdolność przetrwania w środowisku i że wirus ten preferuje fekalno-oralną drogę transmisji. Czynniki wpływające na epidemiologię zachorowań zostały poddane dalszemu opracowaniu statystycznemu we współpracy z Katedrą Podstaw Teoretycznych Nauk Biomedycznych i Informatyki Medycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. W tym celu wykorzystano uogólnione modele liniowe mieszane (GLMM) z rozkładem Poissona. Dane meteorologiczne przygotowałem w oparciu o otwarte bazy danych. Wyniki obliczeń zasugerowały, że liczba zachorowań na zakażenia enterowirusowe OUN jest związana z temperaturą powietrza oraz opadem deszczu. Średni miesięczny wzrost temperatur o 1°C zwiększał szansę zachorowania o 17%, a zwiększenie średniej dobowej sumy opadów o 1mm zwiększało ryzyko o 11%.

W trzeciej publikacji z cyklu przeanalizowałem epidemiologię oraz aspekty kliniczne zakażeń przewodu pokarmowego u dzieci (**Toczyłowski, K. Int J Infect Dis. 2021 Jul;108:550-556. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.05.070**). Wspólnie z zespołem badawczym zgromadziliśmy dane dotyczące hospitalizacji w Klinice Obserwacyjno-Zakaźnej Dzieci UMB ponad 15 tysięcy dzieci w latach 2006-2020. Aż 70% z nich było hospitalizowanych z powodu zakażenia przewodu pokarmowego. Najważniejszym pojedynczym patogenem powodującym

nieżyt żołądkowo-jelitowy u dzieci były rotawirusy. Rotawirusy stanowiły 22.5% wszystkich hospitalizacji w tym okresie, przekładając się na roczną częstość hospitalizacji oszacowaną na 48.0 na 10 000 dzieci poniżej 18 lat. Zdecydowana większość (85%) wszystkich zakażeń rotawirusowych wystąpiła u dzieci poniżej 5 lat. W porównaniu do biegunek wywołanych przez adenowirusy i norowirusy, biegunka rotawirusowa charakteryzowała się najcięższym przebiegiem ocenionym w skali numerycznej opracowanej przez Ruuska i Vesikari.²⁰

Zakażenia przewodu pokarmowego stanowiły problem przez cały rok, ale zauważyłem wyraźną sezonowość zachorowań wywołanych przez rotawirusy i norowirusy. Szczyt epidemiczny biegunek rotawirusowych przypadał na okres od lutego do maja, a biegunek norowirusowych od października do grudnia. W roku 2020 typowa sezonowość zachorowań była istotnie zatarta z powodu obostrzeń wprowadzonych w związku z rozprzestrzenianiem się zakażeń SARS-CoV-2. W tym roku nie obserwowaliśmy charakterystycznego wiosennego wzrostu liczby zakażeń rotawirusowych, a roczna liczba hospitalizacji spadła o 85% względem średniej z poprzednich lat.

W przeciwieństwie do pandemii COVID-19, na liczbę hospitalizacji z powodu biegunki rotawirusowej nie miały wpływu szczepienia przeciwko rotawirusom. Szczepionka ta dostępna była w Polsce od roku 2006, ale do powszechnego kalendarza szczepień jako szczepienie obowiązkowe została włączona dopiero od roku 2021. Przed rokiem 2021 była jedynie szczepieniem zalecanym i pełnopłatnym. Według raportów publikowanych przez PZH, popularność szczepionek przeciwko rotawirusom nie była wysoka. W roku 2007 przeciwko rotawirusom w województwie podlaskim zaszczepiono 1% niemowląt. Odsetek ten stopniowo wzrastał, ale w roku 2019 osiągnął zaledwie 23%. Przeprowadziłem analizę korelacji odsetka zaszczepionych dzieci i liczby hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych. Ten istotnie rosnący, ale wciąż niewysoki odsetek wyszczepienia dzieci nie wpływał na liczbę hospitalizacji z powodu biegunki rotawirusowej. Zaobserwowałem jedynie dwuletnią cykliczność: liczba zakażeń rosła w latach nieparzystych i spadała w latach parzystych. Obserwacja ta wynika z faktu, że w przypadku niewystarczającego wyszczepienia populacji, co roku tworzy się kolejna nieuodporniona grupa, w obrębie której zakażenia szerzą się szybko. Według moich obliczeń, zachorowania wśród dzieci w wieku 1-4 lata ulegały największym corocznym zmianom i to one kształtowały tę obserwowaną dwuletnią cykliczność.

Po przeanalizowaniu sezonowości zakażeń OUN i przewodu pokarmowego, postanowiłem przyjrzeć się także zachorowaniom na infekcje dróg oddechowych w czwartej pracy z cyklu (**Toczyłowski, K. Viruses. 2021 26;13(4):556. DOI: 10.3390/v13040556**). Przy współpracy z Zakładem Hydrobiologii Uniwersytetu w Białymstoku i Katedrą Podstaw

Teoretycznych Nauk Biomedycznych i Informatyki Medycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przeanalizowaliśmy epidemiologię zachorowań na grypę i zakażenia grypopodobne w populacji zamieszkującej Białystok i powiat białostocki. W tym celu pozyskałem dane dotyczące zachorowań z Powiatowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Białymstoku, dane meteorologiczne z Instytutu Meteorologii i Gospodarki Wodnej, a dane dotyczące zanieczyszczeń powietrza z Głównego Inspektoratu Ochrony Środowiska. Analizowałem 7-letni okres, od roku 2013 do 2019. Dane były analizowane w jedno- i wieloczynnikowych modelach nieliniowych z uwzględnieniem opóźnień (*distributed lag non-linear models*, DLNM).

W analizowanym okresie zarejestrowano niespełna 350 tysięcy zachorowań na grypę i zakażenia grypopodobne. Blisko połowa zgłoszeń dotyczyła dzieci poniżej 15 lat. Stężenia pyłów zawieszonych rosły istotnie jesienią i zimą. Średnie dobowe stężenie pyłów PM_{2.5} przekraczało normy WHO przez 30% dni, a średnie roczne stężenie PM_{2.5} przekraczały normy w każdym analizowanym roku. Modele statystyczne wykazały, że ryzyko zakażenia rosło ekspotencjalnie wraz ze spadkiem temperatury powietrza oraz wraz ze wzrostem stężenia pyłów PM_{2.5} w powietrzu. Na ryzyko zachorowania na grypę i zakażenia grypopodobne wpływały zanieczyszczenia powietrza rejestrowane w tym samym oraz w czterech poprzedzających tygodniach. Zależności z zanieczyszczeniem powietrza pozostawały istotne nawet po uwzględnieniu temperatur powietrza i długoterminowego trendu.

Wnioski

1. Najważniejszym patogenem odpowiedzialnym za zakażenia ośrodkowego układu nerwowego u dzieci w północno-wschodniej Polsce są enterowirusy.
2. Globalizacja sprzyja rozprzestrzenianiu się patogenów. Enterowirusy krążące jednego roku w Chinach, następnego mogą spowodować epidemię zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych w Białymstoku.
3. Oprócz trzech dominujących genotypów enterowirusa, każdego roku od pacjentów z enterowirusowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych izolowano także kilka innych genotypów enterowirusów. Wskazuje to na istnienie stale krążącej zróżnicowanej puli wirusów, z których okresowo pojedyncze z nich, będąc najlepiej dopasowanymi do panujących warunków, powodują zwyżkę zachorowań.
4. Przebieg analizowanych infekcji enterowirusowych nie różnił się pomiędzy najczęstszymi genotypami wirusa. Wśród niektórych pacjentów wykrywano jednak enterowirusy EV-A71, wiązane w innych częściach świata z porażeniami wiotkimi.

Wskazuje to na potrzebę dalszego ścisłego nadzoru nad krążącymi genotypami enterowirusów.

5. Analizowane genogatunki enterowirusów wykazywały zróżnicowanie pod względem genetycznym. Z uwagi na szybkie tempo mutacji, enterowirusy powinny być postrzegane nie jako jeden gatunek, a raczej jako gromada blisko spokrewnionych pseudogatunków i podtypów różniących się między sobą zaledwie kilkoma nukleotydami. Istnienie tego swoistego „stada” wirusów przypuszczalnie sprzyja ich rozprzestrzenianiu się, dopasowywaniu ekologicznemu i unikaniu odporności gospodarza oraz może stanowić powód obserwowanego co kilka lat epidemicznego wzrostu zachorowań.
6. Patogeny przenoszone przez kleszcze stanowią istotne zagrożenie zdrowotne dla dzieci w północno-wschodniej Polsce stanowiąc drugą najczęstszą przyczynę zakażeń OUN. Przebieg tych zakażeń jest poważny, dlatego kluczowa jest profilaktyka. Do zachorowania na KZM może dojść nawet po trwającym krótko ukłuciu przez kleszcza, a to właśnie wirus TBEV był główną pojedynczą przyczyną zapaleń mózgu w obserwowanej grupie. Należy pamiętać o ochronie dzieci przed ukłuciami przez kleszcze, a ponieważ żadna z metod ochronny nie jest w pełni skuteczna, należy też szeroko rekomendować szczepienia przeciwko KZM.
7. Epidemiologia chorób zakaźnych jest ściśle związana z warunkami klimatycznymi. Właściwe temperatury, opady deszczu, czy wilgotność warunkują transmisję patogenów. Upalne i deszczowe lata sprzyjają szerzeniu się zakażeń enterowirusowych. Zakażenia grypopodobne są natomiast bardziej prawdopodobne w mroźne i wilgotne zimy. Obserwowane w ostatnich latach szybkie zmiany klimatu mogą mieć w przyszłości istotny wpływ na rozprzestrzenienie chorób zakaźnych także w Polsce.
8. Zakażenia przewodu pokarmowego wciąż stanowią najważniejszą infekcyjną przyczynę hospitalizacji w populacji pediatrycznej. Dominującym patogenem wykrywanym wśród dzieci hospitalizowanych z powodu biegunek przed wprowadzeniem powszechnych szczepień były rotawirusy. Biegunka rotawirusowa charakteryzowała się też najcięższym przebiegiem. Podkreśla to potrzebę prowadzenia populacyjnych szczepień ochronnych przeciwko rotawirusom.
9. Szczepienia przeciwko rotawirusom przed ich wprowadzeniem do programu szczepień ochronnych jako szczepienia obowiązkowego nie miały wpływu na epidemiologię biegunek. Pomimo kilkunastu lat obecności szczepionki na rynku oraz dużej liczby hospitalizacji z powodu biegunek rotawirusowych, szczepienia odpłatne nie stały się

wystarczająco powszechne, by zmienić obraz zakażeń przewodu pokarmowego w północno-wschodniej Polsce.

10. W polskim społeczeństwie zmiana epidemiologii chorób zakaźnych, którym można zapobiegać poprzez szczepienia, wydaje się nie być możliwa poprzez szczepienia dobrowolne i pełnopłatne.
11. Mimo, że województwo podlaskie bywa nazywane mianem „zielonych płuc Polski”, dobowe i roczne normy WHO stężenia pyłów zawieszonych w powietrzu na terenie Białegostoku i powiatu białostockiego w ostatnich latach były często przekraczane.
12. Ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza sprzyja rozprzestrzenianiu się grypy i zakażeń grypopodobnych. Efekt ten jest najbardziej wyrażony w trakcie ekspozycji, ale utrzymuje się nawet przez cztery kolejne tygodnie. Działania mające na celu poprawę jakości powietrza mogą tym samym przyczynić się do ograniczenia liczby zakażeń dróg oddechowych. Ponadto, można przypuszczać, że ekspozycja na zanieczyszczenie powietrza indukuje przedłużające się procesy patofizjologiczne w drogach oddechowych, które zwiększają ryzyko infekcji wirusowych nawet przez kilka tygodni.

Piśmiennictwo

1. The unfinished agenda of communicable diseases among children and adolescents before the COVID-19 pandemic, 1990–2019: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* **402**, 313–335 (2023).
2. Desselberger, U. & Huppertz, H.-I. Immune responses to rotavirus infection and vaccination and associated correlates of protection. *J Infect Dis* **203**, 188–195 (2011).
3. Szajewska, H. & Dziechciarz, P. Gastrointestinal infections in the pediatric population. *Curr Opin Gastroenterol* **26**, 36–44 (2010).
4. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2021 roku. 91 (2021).
5. Kondratiuk, K. *et al.* Influenza in Poland in 2013 and 2013/2014 epidemic season. *Przegl Epidemiol* **70**, 407–419 (2016).
6. Feng, L. *et al.* Burden of influenza-associated outpatient influenza-like illness consultations in China, 2006-2015: A population-based study. *Influenza Other Respir Viruses* **14**, 162–172 (2020).
7. Tsai, Y., Zhou, F. & Kim, I. K. The burden of influenza-like illness in the US workforce. *Occup Med (Lond)* **64**, 341–347 (2014).
8. Lowen, A. C. & Steel, J. Roles of Humidity and Temperature in Shaping Influenza Seasonality. *J Virol* **88**, 7692–7695 (2014).
9. Huang, L. *et al.* Acute effects of air pollution on influenza-like illness in Nanjing, China: A population-based study. *Chemosphere* **147**, 180–187 (2016).
10. Silva, D. R., Viana, V. P., Müller, A. M., Livi, F. P. & Dalcin, P. de T. R. Respiratory viral infections and effects of meteorological parameters and air pollution in adults with respiratory symptoms admitted to the emergency room. *Influenza and Other Respiratory Viruses* **8**, 42–52 (2014).

11. Su, W. *et al.* The short-term effects of air pollutants on influenza-like illness in Jinan, China. *BMC Public Health* **19**, 1319 (2019).
12. WHO. *Air Quality Guidelines: Global Update 2005 : Particulate Matter, Ozone, Nitrogen Dioxide, and Sulfur Dioxide.* (World Health Organization, 2006).
13. Kim, K.-H., Kabir, E. & Kabir, S. A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environment International* **74**, 136–143 (2015).
14. Semenza, J. C. & Paz, S. Climate change and infectious disease in Europe: Impact, projection and adaptation. *Lancet Reg Health Eur* **9**, 100230 (2021).
15. Mora, C. *et al.* Over half of known human pathogenic diseases can be aggravated by climate change. *Nat. Clim. Chang.* **12**, 869–875 (2022).
16. Kupila, L. *et al.* Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* **66**, 75–80 (2006).
17. Stefanoff, P. *et al.* A Predictive Model Has Identified Tick-Borne Encephalitis High-Risk Areas in Regions Where No Cases Were Reported Previously, Poland, 1999-2012. *Int J Environ Res Public Health* **15**, (2018).
18. Stefanoff, P. *et al.* Identification of new endemic tick-borne encephalitis foci in Poland – a pilot seroprevalence study in selected regions. *International Journal of Medical Microbiology* **298**, 102–107 (2008).
19. Suresh, S., Rawlinson, W. D., Andrews, P. I. & Stelzer-Braid, S. Global epidemiology of nonpolio enteroviruses causing severe neurological complications: A systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* **30**, e2082 (2020).
20. Ruuska, T. & Vesikari, T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* **22**, 259–267 (1990).

5. Tematyka prac badawczych niewchodzących w skład głównego osiągnięcia naukowego.

Poza głównym tematem, prace naukowe realizowane pod moim kierownictwem i we współpracy z innymi badaczami koncentrowały się między innymi na:

- I. Poznawaniu procesów zapalnych w przebiegu zakażeń wirusem kleszczowego zapalenia mózgu.
- II. Ocenie przebiegu i narażenia środowiskowego na toksokarozę.
- III. Poznaniu znaczenia biomarkerów choroby Alzheimera w przebiegu neuroinfekcji u dzieci
- IV. Ocenie wiedzy na temat boreliozy oraz stosunku do profilaktyki chorób odkleszczowych w populacji północno-wschodniej Polski
- V. Analizie aspektów klinicznych zakażeń SARS-CoV-2 wśród dzieci

Ad. 1. Procesy zapalne w przebiegu zakażeń wirusem kleszczowego zapalenia mózgu.

W publikacji “Evaluation of Cerebrospinal Fluid CXCL13 Concentrations and Lymphocyte Subsets in Tick-Borne Encephalitis.” (Toczyłowski K. i wsp. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.023) wykazaliśmy, że w przebiegu KZM odsetek limfocytów CD4+ oraz stosunek CD4/CD8 jest wyższy w płynie mózgowo-rdzeniowym, niż we krwi. Odsetek limfocytów B był natomiast niższy w PMR, niż we krwi. Zaobserwowaliśmy, że przebieg zakażenia był związany ze stężeniem chemokiny CXCL13 w PMR, która jest ważnym chemoatraktantem dla limfocytów B. Zależność między reakcją zapalną w zakażeniu wirusem KZM a manifestacją kliniczną jest jednak zawiła, jak to opisaliśmy w pracy “The Lymphocyte Populations and Their Migration into the Central Nervous System in Tick-Borne Encephalitis” (Grygorczuk S. i wsp. doi: 10.1016/j.tbd.2020.101467). Wyższy odsetek limfocytów B i Tc oraz niższy komórek NK wiązał się z istotnie cięższym przebiegiem KZM i większą ilością objawów neurologicznych. Pomimo łagodniejszego przebiegu, profil limfocytów wśród dzieci z KZM był podobny do osób dorosłych. Zauważyliśmy jednak jedną ważną różnicę – odsetek limfocytów Tc i B w fazie ostrej zakażenia u dzieci był zbliżony do odsetka tych komórek w fazie zdrowienia u osób dorosłych. Sugeruje to wcześniejsze przełączanie reakcji zapalnej u dzieci w fazę efektorową, co może mieć ochronny wpływ w tej neuroinfekcji.

Jednym z ważniejszych receptorów dla chemokin jest obecny na powierzchni limfocytów receptor CCR5. Wcześniejsze badania sugerują, że delecja $\Delta 32$ w genie kodującym CCR5 prowadzi do zwiększonego ryzyka ciężkiego zakażenia KZM i innymi flawiwirusami,

W pracy “The Lack of the Association of the CCR5 Genotype with the Clinical Presentation and Frequency of Tick-Borne Encephalitis in the Polish Population.” (Grygorczuk S. i wsp. doi: 10.3390/pathogens11030318) nie wykazaliśmy takiego związku w polskiej populacji.

Badania nad patofizjologią KZM kontynuuję nadal. Obecnie w przygotowaniu są dwie kolejne publikacje, w której omawiamy zależność przebiegu KZM z profilem metaloproteinaz macierzy (MMP) oraz stężeniem białka YKL-40 w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym.

Piśmiennictwo:

1. **Toczyłowski, Kacper**, Sambor Grygorczuk, Joanna Osada, Malgorzata Wojtkowska, Ewa Bojkiewicz, Marta Wozinska-Klepadlo, Paulina Potocka, and Artur Sulik. 2020. “Evaluation of Cerebrospinal Fluid CXCL13 Concentrations and Lymphocyte Subsets in Tick-Borne Encephalitis.” *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.023. IF 3.623 punktacja MEiN 100 pkt
2. Grygorczuk, Sambor, Joanna Osada, **Kacper Toczyłowski**, Artur Sulik, Piotr Czupryna, Anna Moniuszko-Malinowska, Maciej Kondrusik, Renata Świerzińska, Justyna Dunaj, Sławomir Pancewicz, and Milena Dąbrowska. 2020. “The Lymphocyte Populations and Their Migration into the Central Nervous System in Tick-Borne Encephalitis.” *Ticks and Tick-Borne Diseases* 11(5):101467. doi: 10.1016/j.ttbdis.2020.101467. IF 3.744 punktacja MEiN 100 pkt
3. Grygorczuk, Sambor, Justyna Dunaj-Małyszko, Artur Sulik, **Kacper Toczyłowski**, Piotr Czupryna, Agnieszka Żebrowska, and Miłosz Parczewski. 2022. “The Lack of the Association of the CCR5 Genotype with the Clinical Presentation and Frequency of Tick-Borne Encephalitis in the Polish Population.” *Pathogens (Basel, Switzerland)* 11(3):318. doi: 10.3390/pathogens11030318. IF 3.7 punktacja MEiN 100 pkt

Ad. 2. Ocena przebiegu i narażenia środowiskowego na toksokarozę.

Toksokaroza, czyli parazytoza tkankowa wywołana przez glistę psią lub kocią, jest rozpowszechniona na całym świecie. Choroba przenosi się drogą pokarmową poprzez przypadkowe spożycie inwazyjnych jaj obecnych w zanieczyszczonej glebie i wodzie. Z własnego doświadczenia zdobytego w pracy w poradni chorób zakaźnych widzę, że pacjenci z podejrzeniem lub rozpoznaniem toksokarozy zgłaszają się często. Najczęstsze objawy obserwowane wśród naszych pacjentów to bóle brzucha, limfadenopatia, obniżone łaknienie, wysypki, eozynofilia i zwiększone stężenie całkowitej immunoglobuliny E (Krotén A. i wsp, „Toxocarosis in Children: Poor Hygiene Habits and Contact with Dogs Is Related to Longer Treatment” doi: 10.1007/s00436-018-5833-7). Leczenie albendazolem zwykle jest skuteczne, ale niekiedy wymaga powtórzenia, zwłaszcza jeśli dziecko wykazuje niehigieniczne zachowania, jak

geofagia. Toksokaroza w Polsce nie podlega obowiązkowi zgłoszenia, więc prawdziwa skala problemu nie jest znana. Jak wykazaliśmy w publikacji „Environmental Contamination with *Toxocara* Eggs and Seroprevalence of Toxocariasis in Children of Northeastern Poland” (Krotén A. i wsp. doi: 10.1007/s00436-015-4736-0), przeciwciała przeciwko *Toxocara* były wykrywane u 4% dzieci mieszkających w Białymstoku lub okolicach. Skąd taka wysoka seroprewalencja? Jaja *Toxocara* były wykrywane bardzo często - w 46% próbek gleby pobranych w białostockich parkach i 36% próbek piasku białostockich piaskownic. Zabawy w białostockich parkach i piaskownicach jest więc ważnym czynnikiem ryzyka toksokarozy, zwłaszcza jeśli dziecko ma złe nawyki higieniczne.

Piśmiennictwo:

1. Krotén, Anna, **Kacper Toczyłowski**, Elzbieta Oldak, and Artur Sulik. 2018. “Toxocarosis in Children: Poor Hygiene Habits and Contact with Dogs Is Related to Longer Treatment.” *Parasitology Research* 117(5):1513–19. doi: 10.1007/s00436-018-5833-7. IF 2.067 punktacja MEiN 30 pkt
2. Krotén, Anna, **Kacper Toczyłowski**, Bożena Kiziewicz, Elzbieta Oldak, and Artur Sulik. 2016. “Environmental Contamination with *Toxocara* Eggs and Seroprevalence of Toxocariasis in Children of Northeastern Poland.” *Parasitology Research* 115(1):205–9. doi: 10.1007/s00436-015-4736-0. IF 2.329 punktacja MEiN 30 pkt

Ad. 3. Znaczenie biomarkerów choroby Alzheimera w przebiegu neuroinfekcji u dzieci

Depozyty β -amyloidu i nieprawidłowości białka tau odgrywają fundamentalną rolę w patogenezie choroby Alzheimera. Sugeruje się, że jednym z elementów patogenezy tej choroby są także przebyte zakażenia OUN. W pracy “Enteroviral Meningitis Reduces CSF Concentration of A β 42, but Does Not Affect Markers of Parenchymal Damage” (Toczyłowski K. i wsp. 10.1007/s10096-019-03569-0) zaobserwowaliśmy, że enterowirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w niewielkim stopniu wpływa na wykrywane stężenia amyloidu β 42 oraz nie zwiększa stężeń białka tau, co oznacza brak destrukcyjnego wpływu na neurony. Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ma wyraźnie poważniejszy wpływ na tkankę mózgową, gdyż jak to opisaliśmy w pracy „Amyloid and Tau Protein Concentrations in Children with Meningitis and Encephalitis” (Sulik A. i wsp. 10.3390/v14040725). Stężenia białka tau, które odgrywa istotną rolę w stabilizacji i regulacji aksonów, było istotnie zwiększone w zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych wywołanych przez bakterie.

Piśmiennictwo

1. **Toczyłowski, Kacper**, Malgorzata Wojtkowska, and Artur Sulik. 2019. "Enteroviral Meningitis Reduces CSF Concentration of A β 42, but Does Not Affect Markers of Parenchymal Damage." *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*. doi: 10.1007/s10096-019-03569-0.
IF 2.837 punktacja MEiN 100 pkt
2. Sulik, Artur, **Kacper Toczyłowski**, Agnieszka Kulczyńska-Przybik, and Barbara Mroczko. 2022. "Amyloid and Tau Protein Concentrations in Children with Meningitis and Encephalitis." *Viruses* 14(4):725. doi: 10.3390/v14040725.
IF 4.7 punktacja MEiN 100 pkt

Ad. 4. Ocena wiedzy na temat boreliozy oraz stosunku do profilaktyki chorób odkleszczowych w populacji północno-wschodniej Polski

Wobec rosnącej liczby przypadków boreliozy w Polsce oraz braku dostępnej dla ludzi szczepionki przeciwko boreliozie, podstawą profilaktyki jest unikanie ukłuć przez kleszcze. Aktywność wirusa KZM w Polsce niezmiennie koncentruje się w endemicznych rejonach Polski północno-wschodniej, ale w poszczególnych latach obserwuje się znaczną zmienność liczby zachorowań (Sulik M. i wsp., "Epidemiology of Tick-Borne Encephalitis in Poland (2010-2019) and the Impact of the COVID-19 Pandemic on the Notified Incidence of the Disease" doi: 10.32394/pe.75.08). Jak wykazaliśmy w publikacji „Knowledge, Attitudes, and Behaviors Regarding Lyme Borreliosis Prevention in the Endemic Area of Northeastern Poland” (Wozinska M. i wsp. doi: 10.3390/vaccines10122163), wiedza społeczeństwa na temat chorób odkleszczowych i właściwych metod ochrony przed nimi oceniona w anonimowych ankietach była niewystarczająca. Mity na temat boreliozy, jej objawów, sposobów transmisji i metod leczenia okazują się być powszechne. Mniej niż 40% respondentów była przekonana, że borelioza jest chorobą uleczalną. W leczeniu, obok antybiotykoterapii, respondenci często wybierali inne metody, jak np. witaminy, dietę, czy nawet biorezonans. Niemal połowa ankietowanych preferowała, by kleszcza ze skóry usuwał lekarz i aż 2/3 z nich uważała za zasadne badanie usuniętego kleszcza na obecność patogenów. Zauważyliśmy jednak, że niedawna ekspozycja na ukłucie przez kleszcza oraz poleganie na sprawdzonych źródłach wiedzy, jak lekarze czy farmaceuci, wiązało się z poprawniejszą postawą wobec profilaktyki chorób odkleszczowych. Ważnym wnioskiem płynącym z tej pracy jest potrzeba, by medyczni profesjonalści właściwie komunikowali ryzyko związane z ukłuciami przez kleszcze, co może się przełożyć na ograniczenie szerzenia się chorób odkleszczowych w polskim społeczeństwie.

Pomimo, że choroby przenoszone przez kleszcze postrzegane są jako poważne zagrożenie zdrowotne, chęć do zaszczepienia się przeciwko KZM – jedynej chorobie przenoszonej przez kleszcze, przeciwko której mamy dostępną szczepionkę – jest niewielka. W drugiej pracy pt. “The Prevalence of Asymptomatic Infections with Tick-Borne Encephalitis Virus and Attitude towards Tick-Borne Encephalitis Vaccine in the Endemic Area of Northeastern Poland” (Bojkiewicz E. i wsp. doi: 10.3390/vaccines10081294) opisaliśmy, że jedynie 9% ankietowanych osób zaszczepiło się przeciwko KZM, a 10% zaszczepiło swoje dziecko. W przyszłości chęć przyjęcia szczepionki zadeklarowało jedynie 31% niezaszczepionych; 43% było niezdecydowanych, a 25% było przeciwnych szczepieniu przeciwko KZM. Podobnie odpowiedzi układały się w pytaniu o szczepienie dziecka w przyszłości. Pozytywne nastawienie do szczepienia było zdecydowanie częstsze wśród respondentów płci męskiej, osób które niedawno zostały ukłute przez kleszcza lub mają wśród bliskich krewnych osobę, która zachorowała na chorobę odkleszczową. Wyniki tego badania sugerują więc ponownie potrzebę właściwego komunikowania ryzyka związanego z ukłuciami przez kleszcze, zwłaszcza, że KZM w populacji południowo-wschodniej Polski występuje często. W badaniu tym raportujemy bowiem, że przeciwciała przeciwko wirusowi KZM wykrywane były u 5% niezaszczepionych dawców krwi i 2% niezaszczepionych dzieci z naszego regionu.

Piśmiennictwo

1. Sulik, Magdalena, **Kacper Toczyłowski**, and Sambor Grygorczuk. 2021. “Epidemiology of Tick-Borne Encephalitis in Poland (2010-2019) and the Impact of the COVID-19 Pandemic on the Notified Incidence of the Disease.” *Przegląd Epidemiologiczny* 75(1):76–85. doi: 10.32394/pe.75.08.
punktacja MEiN 40 pkt
2. Wozinska, Marta, **Kacper Toczyłowski**, Dawid Lewandowski, Ewa Bojkiewicz, and Artur Sulik. 2022. “Knowledge, Attitudes, and Behaviors Regarding Lyme Borreliosis Prevention in the Endemic Area of Northeastern Poland.” *Vaccines* 10(12):2163. doi: 10.3390/vaccines10122163.
IF 7.8 punktacja MEiN 140 pkt
3. Bojkiewicz, Ewa, **Kacper Toczyłowski**, Sambor Grygorczuk, Beata Zelazowska-Rutkowska, Justyna Dunaj, Agnieszka Zebrowska, Piotr Czupryna, Anna Moniuszko-Malinowska, and Artur Sulik. 2022. “The Prevalence of Asymptomatic Infections with Tick-Borne Encephalitis Virus and Attitude towards Tick-Borne Encephalitis Vaccine in the Endemic Area of Northeastern Poland.” *Vaccines* 10(8):1294. doi: 10.3390/vaccines10081294.
IF 7.8 punktacja MEiN 140 pkt

Ad. 5. Aspekty kliniczne zakażeń SARS-CoV-2 u dzieci.

W obszarze "Aspekty kliniczne zakażeń SARS-CoV-2 u dzieci" moja praca naukowa skupiła się na analizie epidemiologii i przebiegu klinicznego dzieci hospitalizowanych z COVID-19. Dzięki wielośrodkowej współpracy powstały publikacje, które podkreślają znaczenie badań nad wpływem różnych wariantów SARS-CoV-2 na przebieg COVID-19 u dzieci oraz potrzebę lepszego zrozumienia klinicznych cech tej choroby w różnych grupach wiekowych i z różnymi współistniejącymi chorobami. W pracy "The Influence of SARS-CoV-2 Variants B.1.1.7 and B.1.617.2 on a Different Clinical Course and Severity of COVID-19 in Children Hospitalized in 2021 Compared With 2020" (Pokorska-Śpiewak M. i wsp. 10.1097/INF.0000000000003918) przeanalizowaliśmy dane z 2771 dzieci hospitalizowanych z powodu COVID-19 w Polsce. Badanie to wykazało, że dzieci hospitalizowane w 2021 roku były młodsze niż te hospitalizowane w 2020 roku, a także, że obserwowano bardziej nasilone objawy kliniczne, większą liczbę przypadków ciężkiego przebiegu oraz wyższą śmiertelność u dzieci zakażonych wariantami alfa i delta w porównaniu z pierwotnym szczepem. W kolejnym badaniu, które nosi tytuł "Clinical and Epidemiological Characteristics of 1283 Pediatric Patients with Coronavirus Disease 2019 during the First and Second Waves of the Pandemic—Results of the Pediatric Part of a Multicenter Polish Register SARSTer" (Pokorska-Śpiewak M. i wsp. doi: 10.3390/jcm10215098) analizowaliśmy dane dotyczące 1283 dzieci z COVID-19 hospitalizowanych w Polsce w okresie od marca 2020 roku do grudnia 2020 roku. Badanie to wykazało, że objawy kliniczne COVID-19 u dzieci różniły się w zależności od wieku, a najczęstszym objawem była gorączka. Dodatkowo, stwierdzono, że podczas drugiej fali pandemii dzieci były młodsze i wymagały dłuższego hospitalizowania, a także częściej wykazywały objawy takie jak kaszel, katar i utrata apetytu. W innym badaniu, zatytułowanym "Clinical Course and Severity of COVID-19 in 940 Infants with and without Comorbidities Hospitalized in 2020 and 2021: The Results of the National Multicenter Database SARSTer-PED" (Pawłowska M. i wsp. 10.3390/jcm12072479) skupiliśmy się na analizie danych dotyczących 940 niemowląt z COVID-19 hospitalizowanych w Polsce w latach 2020 i 2021. Wyniki tego badania wskazały na zwiększoną liczbę hospitalizacji niemowląt w 2021 roku oraz na wpływ współistniejących chorób na przebieg kliniczny COVID-19 u tych pacjentów.

W kontekście leczenia dzieci z zespołem wieloukładowego zapalenia tkanek (MIS-C) związanym z COVID-19, przeprowadziliśmy badanie pt. "The Role of Glucocorticoids in the Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C)-Data from POLISH MIS-C Registry" (Gowin E. i wsp. doi: 10.3390/children9020178) w którym analizowaliśmy dane z polskiego rejestru

MIS-C. Wyniki tego badania sugerują, że kortykosteroidy były powszechnie stosowane w leczeniu MIS-C, ale skuteczność tego leczenia nie jest jasna i wymaga dalszych badań. Ponadto, w badaniu "Use of broad-spectrum antibiotics in children diagnosed with multisystem inflammatory syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2 infection in Poland: the MOIS-CoR study" (Toczyłowski K. i wsp., doi: 10.1016/j.ijid.2022.07.021) analizowaliśmy stosowanie antybiotyków u dzieci z MIS-C w Polsce. Wyniki pokazały, że rozpoznanie MIS-C sprawia klinicystom dużo trudności, przez co antybiotyki były często stosowane u dzieci z MIS-C, a to jest istotne z punktu widzenia zarządzania antybiotykami i właściwego leczenia tej choroby.

Dodatkowo, chciałbym podkreślić, że moje zaangażowanie w badania nad patofizjologią COVID-19 u dzieci nie ustało. Obecnie pracuję nad kolejnymi projektami badawczymi. W jednym projekcie, przy współpracy z Kliniką Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji, porównuję profil metaloproteinaz macierzy (MMP) w surowicy pacjentów dorosłych i dzieci. Analizuję także profil MMP w surowicy dzieci z zespołem wieloukładowego zapalenia tkanek (MIS-C) pod kątem związku z manifestacją kliniczną tego wieloobjawowego zespołu zapalnego. Te badania mają na celu odkrycie potencjalnych mechanizmów patofizjologicznych odpowiedzialnych za różnice w przebiegu klinicznym między grupami pacjentów oraz przyczyniają się do rozwoju bardziej spersonalizowanych podejść w leczeniu dzieci z COVID-19.

Piśmiennictwo:

1. Pokorska-Śpiewak, Maria, Ewa Talarek, Małgorzata Pawłowska, Anna Mania, Barbara Hasić, Elżbieta Żwirek-Pytka, Magdalena Stankiewicz, Martyna Stani, Paulina Frańczak-Chmura, Leszek Szenborn, Izabela Zaleska, Joanna Chruszcz, Ewa Majda-Stanisławska, Urszula Dryja, Kamila Gąsiorowska, Magdalena Figlerowicz, Katarzyna Mazur-Melewska, Kamil Faltin, Przemysław Ciechanowski, Michał Peregryn, Joanna Łasecka-Zadrożna, Józef Rudnicki, Barbara Szczepańska, Ilona Pałyga-Bysiecka, Ewelina Rogowska, Dagmara Hudobska-Nawrot, Katarzyna Domańska-Granek, Adam Sybilski, Izabela Kucharek, Justyna Franczak, Małgorzata Sobolewska-Pilarczyk, Ernest Kuchar, Michał Wronowski, Maria Paryż, Bolesław Kalicki, **Kacper Toczyłowski**, Artur Sulik, Sławomira Niedźwiecka, Anna Górczyca, and Magdalena Marczyńska. 2023. "The Influence of SARS-CoV-2 Variants B.1.1.7 and B.1.617.2 on a Different Clinical Course and Severity of COVID-19 in Children Hospitalized in 2021 Compared With 2020." *The Pediatric Infectious Disease Journal* 42(7):584–89. doi: 10.1097/INF.0000000000003918.
IF 3.6 punktacja MEiN 100 pkt
2. Pokorska-Śpiewak, Maria, Ewa Talarek, Anna Mania, Małgorzata Pawłowska, Jolanta Popielska, Konrad Zawadka, Magdalena Figlerowicz, Katarzyna Mazur-Melewska, Kamil Faltin, Przemysław Ciechanowski, Joanna Łasecka-Zadrożna, Józef Rudnicki, Barbara Hasić, Martyna Stani, Paulina Frańczak-Chmura, Izabela Zaleska, Leszek Szenborn, **Kacper Toczyłowski**, Artur Sulik, Barbara Szczepańska, Ilona Pałyga-Bysiecka, Izabela Kucharek, Adam Sybilski, Małgorzata Sobolewska-Pilarczyk, Urszula Dryja, Ewa Majda-Stanisławska,

Sławomira Niedźwiecka, Ernest Kuchar, Bolesław Kalicki, Anna Gorczyca, and Magdalena Marczyńska. 2021. "Clinical and Epidemiological Characteristics of 1283 Pediatric Patients with Coronavirus Disease 2019 during the First and Second Waves of the Pandemic-Results of the Pediatric Part of a Multicenter Polish Register SARSTer." *Journal of Clinical Medicine* 10(21):5098. doi: 10.3390/jcm10215098.

IF 4.964 punktacja MEiN 140 pkt

3. Pawłowska, Małgorzata, Maria Pokorska-Śpiewak, Ewa Talarek, Anna Mania, Barbara Hasic, Elżbieta Żwerek-Pytka, Magdalena Stankiewicz, Martyna Stani, Paulina Frańczak-Chmura, Leszek Szenborn, Izabela Zaleska, Joanna Chruszcz, Ewa Majda-Stanisławska, Urszula Dryja, Kamila Gąsiorowska, Magdalena Figlerowicz, Katarzyna Mazur-Melewska, Kamil Faltin, Przemysław Ciechanowski, Michał Peregrym, Joanna Łasecka-Zadrożna, Józef Rudnicki, Barbara Szczepańska, Ilona Pałyga-Bysiecka, Ewelina Rogowska, Dagmara Hudobska-Nawrot, Katarzyna Domańska-Granek, Adam Sybilski, Izabela Kucharek, Justyna Franczak, Małgorzata Sobolewska-Pilarczyk, Ernest Kuchar, Michał Wronowski, Maria Paryż, Bolesław Kalicki, **Kacper Toczyłowski**, Artur Sulik, Sławomira Niedźwiecka, Robert Flisiak, and Magdalena Marczyńska. 2023. "Clinical Course and Severity of COVID-19 in 940 Infants with and without Comorbidities Hospitalized in 2020 and 2021: The Results of the National Multicenter Database SARSTer-PED." *Journal of Clinical Medicine* 12(7):2479. doi: 10.3390/jcm12072479.
IF 3.9 punktacja MEiN 140 pkt
4. Gowin, Ewelina, **Kacper Toczyłowski**, Artur Sulik, Jacek Wysocki, and Danuta Januszkiewicz-Lewandowska. 2022. "The Role of Glucocorticoids in the Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C)-Data from POLISH MIS-C Registry." *Children (Basel, Switzerland)* 9(2):178. doi: 10.3390/children9020178.
IF 2.4 punktacja MEiN 40 pkt
5. **Toczyłowski, Kacper**, Joanna Łasecka-Zadrożna, Ilona Pałyga-Bysiecka, Kamila Maria Ludwikowska, Magdalena Okarska-Napierała, Natalia Dudek, Aneta Afelt, Catherine Suski, Miron Bartosz Kursa, Teresa Jackowska, Ernest Kuchar, Leszek Szenborn, MOIS-CoR Group, and Katarzyna Mazur-Melewska. 2022. "Use of Broad-Spectrum Antibiotics in Children Diagnosed with Multisystem Inflammatory Syndrome Temporarily Associated with SARS-CoV-2 Infection in Poland: The MOIS-CoR Study." *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases* 122:703–9. doi: 10.1016/j.ijid.2022.07.021.
IF 8.4 punktacja MEiN 100 pkt

6. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej:

- 6.1. Jestem współbadaczem w wielośrodkowym, randomizowanym, zaślepionym dla obserwatora badaniu fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo, mającym na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa, tolerancji, immunogenności i spójności serii 6-walentnej szczepionki przeciwko boreliozie opartej na białku ospA u zdrowych uczestników w wieku ≥ 5 lat. Numer projektu: C4601003.
- 6.2. Pełnię funkcję współbadacza w wielośrodkowym projekcie DIAMONDS - Wykorzystanie diagnostyki opartej na spersonalizowanych sygnaturach RNA w rozpoznawaniu i leczeniu chorób przebiegających z gorączką, realizowanym w ramach projektu EU Horizon 2020 pod przewodnictwem Imperial College London. Numer grantu EU: 848196. Biorę udział w spotkaniach grupy badawczej i rekrutuję nowych pacjentów do badania, którego celem jest opracowanie nowych metod diagnozowania chorób zakaźnych i zapalnych przy wykorzystaniu charakterystycznych wzorców transkryptomu.
- 6.3. Biorę udział w projekcie CCMVNET, wielośrodkowym rejestrze dzieci z wrodzoną cytomegalią, koordynowanym przez Imperial College London. W ramach projektu rekrutuję dzieci z wrodzonym zakażeniem wirusem CMV i biorę udział w regularnych spotkaniach grupy badawczej. Celem projektu jest lepsze poznanie naturalnego przebiegu wrodzonego zakażenia CMV i opracowanie nowych schematów diagnostyczno-leczniczych tej choroby.
- 6.4. Uczestniczę w projekcie The European Non-Polio Enterovirus Network (ENPEN) prowadzonym przez badaczy z Uniwersytetu Clermont Auvergne we Francji. Celem projektu jest zbadanie różnorodności EV-A71 związanej z potwierdzonymi laboratoryjnie klinicznymi przypadkami zakażeń oraz określenie całkowitej liczby wykrytych infekcji EV aby określić częstość EV-A71.
- 6.5. Jestem współbadaczem w badaniu MOIS-CoR, ogólnopolskim rejestrze pacjentów z wieloukładowym zespołem zapalnym związanym czasowo z pandemią COVID 19, koordynowanym przez Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu i Warszawski Uniwersytet Medyczny. Efektem współpracy są dwie publikacje: 1) Gowin Ewelina i wsp. 2022. "The Role of Glucocorticoids in the Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C)-Data from POLISH MIS-C Registry." Children (Basel, Switzerland) 9(2):178. doi: 10.3390/children9020178 oraz: Toczyłowski Kacper i wsp. 2022. "Use of Broad-

Spectrum Antibiotics in Children Diagnosed with Multisystem Inflammatory Syndrome Temporarily Associated with SARS-CoV-2 Infection in Poland: The MOIS-CoR Study.” *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases* 122:703–9. doi: 10.1016/j.ijid.2022.07.021.

- 6.6. Działam jako współbadacz w badaniu SARSTer, koordynowanym przez badaczy z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, finansowanym ze środków Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych oraz Agencji Badań Medycznych. Efektem współpracy są trzy publikacje: 1) Pawłowska Małgorzata i wsp. 2023. “Clinical Course and Severity of COVID-19 in 940 Infants with and without Comorbidities Hospitalized in 2020 and 2021: The Results of the National Multicenter Database SARSTer-PED.” *Journal of Clinical Medicine* 12(7):2479. doi: 10.3390/jcm12072479. 2) Pokorska-Śpiewak Maria i wsp. 2021. “Clinical and Epidemiological Characteristics of 1283 Pediatric Patients with Coronavirus Disease 2019 during the First and Second Waves of the Pandemic-Results of the Pediatric Part of a Multicenter Polish Register SARSTer.” *Journal of Clinical Medicine* 10(21):5098. doi: 10.3390/jcm10215098. 3) Pokorska-Śpiewak Maria i wsp. 2023. “The Influence of SARS-CoV-2 Variants B.1.1.7 and B.1.617.2 on a Different Clinical Course and Severity of COVID-19 in Children Hospitalized in 2021 Compared With 2020.” *The Pediatric Infectious Disease Journal* 42(7):584–89. doi: 10.1097/INF.0000000000003918.
- 6.7. Uczestniczyłem w pracach nad publikacją dotyczącą europejskich rekomendacji leczenia zapalenia ucha środkowego. Zespół badaczy z London School of Hygiene and Tropical Medicine oraz z Imperial College London dokonał przeglądu rekomendacji leczenia ostrego zapalenia ucha środkowego z kilku europejskich krajów. Efektem prac jest publikacja: Suzuki HG, et al 2020. "Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: a systematic review and appraisal of European national guidelines." *BMJ Open*;10:e035343. doi:10.1136/bmjopen-2019-035343.

7. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Nagrody i wyróżnienia:

- 7.1. Uzyskałem nagrodę rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za działalność dydaktyczną w roku 2022.
- 7.2. Czterokrotnie w latach 2019, 2020, 2021 i 2022 uzyskałem nagrodę rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za działalność naukową.
- 7.3. Otrzymałem nagrodę na najlepszą prezentację ustną w swojej kategorii podczas *The 9th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases* w Fukuoce w Japonii w 2018 roku.
- 7.4. Otrzymałem nagrodę za najlepszą prezentację ustną w sesji podczas *The 10th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases* w Seulu w Korei w 2022 roku.

Działalność dydaktyczna:

- 7.5. Od 2014 roku prowadzę wykłady z pediatrii – choroby zakaźne dla studentów polskojęzycznego i anglojęzycznego V roku Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.
- 7.6. Od 2017 roku prowadzę ćwiczenia, seminaria oraz wykłady z pediatrii – choroby zakaźne dla studentów polskojęzycznego i anglojęzycznego IV i VI roku Wydziału Lekarskiego w Klinice Obserwacyjno-Zakaźnej Dzieci Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.
- 7.7. Od 2017 roku koordynuję zajęcia dydaktyczne w Klinice Obserwacyjno-Zakaźnej Dzieci dla studentów studiów anglojęzycznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.
- 7.8. Od 2017 roku prowadzę ćwiczenia dla studentów roku III Kierunku Lekarsko-Dentystycznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Działalność organizacyjna:

- 7.9. Jestem kierownikiem specjalizacji z zakresu pediatrii trzech lekarzy.
- 7.10. Od 2018/2019 jestem opiekunem studenckich praktyk zawodowych na IV roku Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.
- 7.11. Od roku 2019 jestem opiekunem studenckiego koła naukowego działającego przy Klinice Obserwacyjno-Zakaźnej Dzieci. W roku akademickim 2020/2021 nasze koło zajęło **pierwsze miejsce w Rankingu Studenckich Kół Naukowych** w kategorii pediatria.

Działalność ekspercka:

- 7.12. Pełniłem funkcję promotora pomocniczego rozprawy doktorskiej dr n. med. Anny Kroteń: „Ocena stopnia skażenia środowiska jajami pasożytów *Toxocara* spp. oraz analiza czynników wpływających na powodzenie leczenia toksokarozy” – 2019.
- 7.13. Pełniłem funkcję promotora pomocniczego rozprawy doktorskiej dr n. med. Pauliny Horeckiej: „Ocena wiedzy studentów medycyny na temat higieny rąk w zapobieganiu zakażeniom szpitalnym” – 2023.
- 7.14. Pełnię funkcję promotora pomocniczego rozprawy doktorskiej lek. Ewy Bojkiewicz.
- 7.15. Pełnię funkcję promotora pomocniczego rozprawy doktorskiej lek. Marty Wozińskiej.
- 7.16. Od roku 2023 w ramach współpracy z firmą GSK w różnych miastach na terenie Wschodniej Polski przeprowadzam wykłady dla lekarzy i pielęgniarek na temat przebiegu i profilaktyki inwazyjnej choroby meningokokowej.

Popularyzacja nauki:

- 7.17. Opracowuję materiały edukacyjne dla rodziców małych dzieci w internetowej platformie edukacyjnej *Parentflix*, gdzie pełnię rolę eksperta. Omawiam tematy z zakresu pediatrii i chorób zakaźnych dzieci, jak leczenie chorób zakaźnych wczesnego dzieciństwa, przygotowanie do podróży z dzieckiem, czy zasady działania oraz zasadność szczepień ochronnych.
- 7.18. Propaguję wiedzę na temat szczepień ochronnych w ramach cyklu internetowych spotkań „Świadoma Mama”, gdzie występuję w roli eksperta. W swoich webinarach poruszam m.in. tematykę sezonowych szczepień ochronnych przeciwko grypie oraz omawiam w przystępny sposób polski kalendarz szczepień. Projekt Świadoma Mama powstał w 2010 roku i regularnie pomaga wszystkim rodzicom najlepiej odpowiadać na potrzeby swoich dzieci. W ramach projektu organizowane są bezpłatne, ogólnopolskie warsztaty skierowane do przyszłych i obecnych rodziców.