



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY  
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Wydział Lekarski

Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego

Warszawa, 26 stycznia 2023

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych**

**Lek. Karoliny Kautsch**

Tytuł rozprawy: „Przebieg infekcji SARS-CoV-2 u dzieci z niedoborami odporności.”

Warszawa, 2022

**Promotor: Prof. Dr hab. n med. Janusz Książyk**

SARS-CoV-2 jest wirusem z grupy koronawirusów, który wywołuje ostrą infekcyjną chorobę układu oddechowego COVID-19 charakteryzującą się ciężkim przebiegiem z zespołem niewydolności oddychania i śmiercią u wielu pacjentów dorosłych. Stosunkowo łagodny przebieg choroby COVID-19 u dzieci spowodował wzmożone zainteresowanie różnicami w odpowiedzi immunologicznej między dziećmi a dorosłymi, w szczególności mechanizmami śluzówkowej odporności nieswoistej u dzieci, aktywnością limfocytów regulatorowych i innymi aspektami nieimmunologicznymi. Stosunkowo wcześniej okazało się, że dorośli, którzy przyjmowali leki immunosupresyjne lub mieli odporność obniżoną wskutek choroby (np. choroby rozrostowej układu białokrwinkowego) znacznie rzadziej byli dotknięci ciężkim przebiegiem infekcji SARS-CoV-2, co tłumaczono tłumieniem tzw. „burzy cytokinowej”, będącej przyczyną nasilonych powikłań u chorych z ciężkim i śmiertelnym przebiegiem tego zakażenia. W tym kontekście z ciekawością oczekiwano na doniesienia o przebiegu tego zakażenia u osób z pierwotnymi niedoborami odporności. Nie wiadomo czy stan obniżonej odporności może pogarszać obraz kliniczny choroby czy też może działać łagodząco, wskutek braku nasilonych mechanizmów prowadzących do burzy cytokinowej.

Z tego też względu z ogromną ciekawością i oczekiwaniem brałem do rąk dysertację lek. Karoliny Kautsch. Na nurtujące mnie i wielu lekarzy w początkowych okresach epidemii COVID-19 odpowiada autorka tej dysertacji, pani lekarz Karolina Kautsch w cyklu 5 prac (w tym 3 prac

oryginalnych, jednej przeglądowej i jednego opisu przypadku), i **sumarycznym Wskaźniku Oddziaływania (Impact Factor) 16,64**. W mojej ocenie ta praca doktorska stanowi istotny wkład w wiedzę na temat przebiegu klinicznego zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci z niedoborami odporności oraz charakterystyki zjawisk immunologicznych towarzyszących zachorowaniu w tej grupie chorych.

Praca doktorska Karoliny Kautsch została wykonana w Klinice Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych IP-CZD we współpracy z Kliniką Immunologii i Pracownią Zgodności Tkankowej IP-CZD.

W swoim pierwszym artykule doktorantka dokonała analizy retrospektywnej dokumentacji medycznej 313 dzieci leczonych w IP-CZD z powodu zakażenia SARS-Cov-2 wskazując na łagodny lub bezobjawowy przebieg zakażenia u dzieci z pierwotnymi i wtórnymi niedoborami odporności. Swoje obserwacje doktorantka urozmaiciła następnie opisem przypadków dwóch chorych z odmiennym klinicznie przebiegiem COVID-19.

Następnie doktorantka wykonała badanie ankietowe w grupie 147 dzieci, opisując charakterystykę kliniczną zespołu pocovidowego u dzieci z niedoborami odporności, wykazując rzadsze występowanie objawów long-COVID w tej grupie chorych, szczególnie objawów utrudniających codzienne funkcjonowanie (duszność, zmęczenie, obniżona tolerancja wysiłku, trudności z koncentracją).

Wreszcie w ostatniej pracy w tym cyklu opisała profil immunologiczny 55 dzieci podczas zakażenia SARS-Cov-2, odnotowując m.in. 100% obecność serokonwersji, przy jej obniżonych markerach w grupie dzieci z niedoborami odporności. Cykl prac kończy praca przeglądowa opisująca charakterystykę kliniczną dzieci z niedoborami odporności dotkniętych wielosystemowym zespołem zapalnym związanych z COVID u dzieci (ang. *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - MIS-C* lub *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome – PIMS*).

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska prezentuje wysoki poziom ogólnej wiedzy merytorycznej w dziedzinie nauk medycznych. Doktorantka, pracowała w dużych zespołach badawczych, lecz jej udział w prezentowanych publikacjach był dominujący, i polegał na stworzeniu pomysłu i koncepcji wszystkich badań, gromadzeniu i opracowywaniu danych, a także opracowaniu manuskryptu z doбором odpowiednich cytowań (co zostało potwierdzone odpowiednimi poświadczeniami współautorów), i tym samym wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

W mojej ocenie wyniki te okazały się niezwykle przydatne klinicznie, szczególnie w pierwszym roku epidemii SARS-Cov-2 (czyli wówczas kiedy ukazała się pierwsza publikacja), gdyż

pozwołyły na spokojniejsze spojrzenie na zakażenie koronawirusem u dzieci z niedoborami odporności, bez ryzyka ciężkich powikłań w tej grupie chorych. Analiza immunologiczna dodatkowo pogłębiła tę obserwację wykazując niemal 100% obecność serokonwersji u tych pacjentów, jednakże przy niższym mianie przeciwciał, i obniżonym stosunku CD4+/CD8+, co być może chroni przed ciężkim przebiegiem COVID-19 i tym samym stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

### **Formalna ocena rozprawy**

Przedłożona do recenzji rozprawa ma postać zbioru opublikowanych prac opatrzonej wstępem i streszczeniem. Na początku rozprawy doktorantka zamieściła cztery **cele pracy** w postaci czterech problemów badawczych, których wyjaśnienia podjęła się Autorka rozprawy. Zostały one postawione w sposób jasny i zrozumiały.

Artykuły stanowiące trzon rozprawy zostały przyjęte do druku i opublikowane w czasopismach międzynarodowych o stosunkowo wysokim wskaźniku oddziaływania (IF 16,64), i recenzenci tych czasopism z pewnością ze starannością ekspertów odnieśli się do zastosowanej metodologii badawczej oraz opisu wniosków i dyskusji uzyskanych wyników. Dodam tylko, że w mojej ocenie zastosowane metody badawcze były adekwatne do tego rodzaju pracy, analiza statystyczna nie budzi wątpliwości, a kolejne artykuły zostały napisane zgodnie z przyjętymi międzynarodowymi standardami.

### **Wniosek końcowy**

Podsumowując, uważam, że przedłożona mi do recenzji praca spełnia wymogi ustawy z dnia 14 marca 2002 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule z zakresie sztuki (art.14 ust. 2 pkt. 2) oraz paragraf 6 ust.1 rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

Jej niewątpliwa wartość wynika z podjęcia istotnego tematu, oryginalnego charakteru badania oraz interesujących wyników mogących pomóc w zrozumieniu istoty immunologicznej chorób podobnych do zakażenia wirusem SARS-Cov-2. Praca wnosi więc istotny wkład do badań nad zrozumieniem przebiegu klinicznego zakażenia koronawirusem u osób z niedoborem odporności.

Dlatego mam przyjemność **wystąpić do Rady Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” z wnioskiem o dopuszczenie lek. Karoliny Kautsch do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Jednocześnie, biorąc pod uwagę wybitny dorobek naukowy doktorantki oraz stosunkowo wysoki wskaźnik Impact Factor towarzyszący jej publikacjom mam przyjemność wnioskować do **Rady Naukowej IP-CZD w Warszawie o wyróżnienie dla tej pracy doktorskiej.**

dr hab. n. med. Wojciech Feleszko

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'W. Feleszko', with a stylized, flowing script.

Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieków Dziecięcego

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego