



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej,
Transplantologii Klinicznej i Pediatrii

Warszawa 20.03.2023

Prof. dr hab. n.med. Paweł Łaguna

Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej,

Transplantologii Klinicznej i Pediatrii, WUM

ul. Żwirki i Wigury 63a

02-092 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Karoliny Kautsch (Kuczborska)

„Przebieg infekcji SARS-Co-2 u dzieci z niedoborami odporności”

Promotor : Prof.dr hab.n.med. Janusz Książek

Promotor pomocniczy: Dr n.med. Piotr Buda

Pandemia SARS-CoV-2 dotknęła i zmieniła nasze życie na wiele nieprzewidzianych sposobów oraz obnażyła mocne i słabe strony naszego społeczeństwa. Pierwszy przypadek Covid-19 w Europie stwierdzono 24 stycznia 2020r. W dniu 11 marca 2020 r Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła globalną pandemię . Od tego czasu szukano nowych sposobów leczenia jak również metod ograniczania rozpowszechniania choroby poprzez wynalezienia między innymi szczepionki. Powstające w tym czasie prace dotyczyły głównie ośrodków dla chorych dorosłych. W publikacjach zwracano uwagę, że SARS-CoV2 w ogólnej populacji pediatrycznej ma stosunkowo łagodny lub bezobjawowy przebieg. Prace te nie obejmowały dzieci z obniżoną odpornością. Mając to na względzie lek. Karolina Kautsch postawiła sobie za cel przedstawionej mi do recenzji pracy, ocenę częstości występowania oraz przebiegu zakażenia SARS-CoV2 u dzieci z niedoborami odporności w porównaniu do przebiegu tego zakażenia w ogólnej populacji pediatrycznej. Doktorantka analizuje ciężkość objawów klinicznych, wyniki badań dodatkowych, efektywność zastosowanego leczenia, rozpowszechnianie i charakterystykę powikłań zakażenia oraz odpowiedź immunologiczną na zakażenie u dzieci z upośledzoną odpowiedzią immunologiczną na zakażenie. Wszystko to złożyła się na dużą wartość, pionierskiej pracy, której wyniki będą mieć duże znaczenie dla leczenia tej grupy pacjentów.

Badania wykonane zostały w Pododdziale COVID Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób metabolicznych IP-CZD oraz uzyskały akceptację Niezależnej Komisji Bioetycznej przy Instytucie Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka. (uchwała nr 41/KBE/2021.)

Rozprawa doktorska lek. Karoliny Kautch pt. „Przebieg infekcji SARS-Co-2 u dzieci z niedoborami odporności” stanowi zbiór 5 artykułów naukowych opublikowanych w piśmiennictwie międzynarodowym i polskim , o łącznym współczynniku oddziaływania (IF) wynoszącym 16.644 (punktacja MNiSW = 335).

Pracami tymi są :

1. Kuczborska K., Książyk J., Prevalence and Course of SARS-CoV-2 Infection among Immunocompromised Children Hospitalized in the Tertiary Referral Hospital in Poland. *Journal of Clinical Immunology* 2021;10(19):4556 IF: 4.242 , MNiSW:140
2. Kuczborska K., Buda P., Książyk J. Long- Covid in immunocompromised children *European Journal of Pediatrics* 2022;181,3501-3509 IF:3.860 MNiSW:70
3. Kuczborska K., Krzemińska E., Buda P., Heropolitańska-Pliszka E., Piątosa B., Książyk J. Immune response to SARS-CoV-2 infections in children with secondary immunodeficiencies. *Journal of Clinical Immunology* 2022 IF:8.542, MNiSW:100
4. Kuczkorska K., Buda P., Wolska-Kuśnierz B., Książyk J. PIMS-TS u dzieci z zaburzeniami odporności- aktualny stan wiedzy *Standardy medyczne* 2022;19:253-259 MNiSW;5
5. Kuczborska K., Buda P., Książyk J. Different course of SARS-CoV-2 Infection in two adolescents with other immunosuppressive factors. *Cureus* 2022;14 (2);e22710 MNiSW:20

Przedstawiona mi do recenzji praca na stopień dr n med. Karoliny Kautch składa się ze streszczeń w języku polskim i angielskim , a także ze wstępu oraz celu rozprawy doktorskiej. Kolejną część przedstawionej mi pracy stanowią artykuły wchodzące w skład cyklu dotyczącego zakażenia COVID-19. Całość uzupełniają oświadczenia współautorów dotyczące zaliczenia tych prac do dorobku lek. Karoliny Kautch spisem tabeli rycin, oraz ankietą dotyczącą występowania objawów zespołu pocovidowego. Ankieta była wykorzystana do przeprowadzenia badania: *Long-COVID in immunocompromised children*. Cała rozprawę kończy 123 pozycje piśmiennictwa do publikacji tych prac.

Należy podkreślić, iż we wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, a jej wkład polega na: zaprojektowaniu badań, zestawieniu, analizie i interpretacji danych oraz napisaniu manuskryptu.

W streszczeniu autorka wprowadza w tematykę cyklu prac dotyczącą zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci a w szczególności dzieci z obniżoną odpornością.

W pierwszej publikacji z przedstawionego cyklu Doktorantka analizuje historie choroby 313 dzieci hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych przy IPCZD z powodu SARS-CoV-2 wskazując na odmienność najczęściej opisywanych objawów zakażeń COVID-19 u dzieci z i bez zaburzeń odporności.

Cennym spostrzeżeniem jest również stwierdzenie że przebieg zakażenia u dzieci z niedoborami odporności jest głównie bezobjawowy lub łagodny i nie różni się istotnie od dzieci immunokompetentnych.

Kolejnym wnioskiem doktorantki wynikającym z pracy „Przebieg infekcji SARS-Co-2 u dzieci z niedoborami odporności” jest stwierdzenie, że leczenie immunosupresyjne oraz chemioterapia i radioterapia nie powinny być przerywane lub opóźniane, jeśli ze względu na chorobę przewlekłą nie dochodzi do zaostrzenia podstawowego procesu choroby.

W kolejnej części cyklu przedstawionych mi do recenzji prac, Doktorantka podejmuje temat oceny rozpowszechnienia oraz charakterystykę kliniczną zespołu pocovidowego u dzieci z niedoborami odporności w porównaniu jego przebiegu u dzieci immunokompetentnych.

Wykorzystała Ona w niej swój autorski kwestionariusz obejmujący pytania dotyczące stanu zdrowia dziecka, przebiegu zakażenia, obecności objawów long –COVID oraz ich wpływ na codzienne funkcjonowanie dziecka, status zaszczepienia p/SARS_Co-2 oraz diagnozę PIMS-TS.

W oparciu o te badania lek. Karolina Kautch, że pacjenci z niedoborem odporności rzadziej rozwijali long-COVID, i jego wpływ na codzienne funkcjonowanie był znacząco niższy niż u dzieci immunokompetentnych.

W trzeciej część przedstawionej mi do recenzji pracy Doktorantka stawia sobie za cel odpowiedź na pytanie czy dzieci z niedoborami odporności są w stanie wygenerować skuteczną odpowiedź immunologiczną, aby zapobiec ponownemu zakażeniu SARS-CoV-2. W tym celu lek. Karolina Kautch porównywała serokonwersje oraz zmiany w zakresie subpopulacji limfocytów w przebiegu COVID-19 u dzieci immunokompetentnych z dziećmi z wtórnymi niedoborami odporności. U wszystkich pacjentów oznaczano 2 lub 3 krotnie poziom przeciwciał IgG skierowanych przeciwko białku S wirusa. Efektem tych badań było stwierdzenie, że dzieci z wtórnymi niedoborami odporności ulegają serokonwersji w podobnym odsetku przypadków, ale ze znacznie niższymi mianem przeciwciał anti-S w jak ich immunokompetentni rówieśnicy. Obniżenie liczby komórek NK w trakcie zakażenia COVID-19 w grupie pacjentów immunokompetentnych może wynikać z ich udziału w odporności przeciwwirusowej podczas gdy obniżony stosunek limfocytów T CD4+ do CD8+ wśród dzieci z niedoborami odporności może stanowić czynnik ochronny przed ciężkim przebiegiem COVID-19.

Rzadkim powikłaniem zakażenia SARS-CoV-2 w populacji pediatrycznej jest PIMS-TS będący wynikiem dysregulacji immunologicznej. Temat ten podejmuje Doktorantka w czwartej części pracy. Na podstawie pracy pogładowej przedstawia Ona aktualny stan wiedzy na temat PIMS_TS, objawy, rozpoznanie, trudności diagnostyczne i lecznicze oraz czynniki ryzyka w grupie dzieci z pierwotnymi i wtórnymi niedoborami odporności.

W ostatniej części pracy z cyklu rozprawy doktorskiej Doktorantka przedstawia 2 przypadki kliniczne pacjentów. Pierwszy pacjent chorował na AIDS, kiłę i pierwotnego chłoniaka z komórek B ośrodkowego układu nerwowego leczonego radioterapią, drugi pacjent z zespołem Downa, otyłością oraz guzkowym zapaleniem tętnic leczony był immunosupresyjnie. W podsumowaniu na podstawie przebiegu choroby tych dwóch przypadków Doktorantka wysuwa wniosek, że zakażenie HIV, leczenie onkologiczne i immunosupresyjne nie wydają się predysponować do ciężkiego przebiegu COVID-19, podczas gdy zespół Downa i otyłość do takich zakażeń predysponują.

Oceniając przedstawioną mi do recenzji pracę uważam, że zarówno pod względem merytorycznych jak i poprawności zaplanowanych badań, ich przeprowadzenia oceniam ją wysoko.

Rozprawa lek. Karoliny Kautch nie budzi wątpliwości w zakresie oryginalności tematyki badawczej, zastosowanej metodyki badań czy interpretacji wyników tych badań.

W podsumowaniu stwierdzam, że ta bardzo wartościowa praca jest świadectwem, dowodzi umiejętności samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych i badawczych Doktorantki .

Praca stanowi dowód, iż Autorka w kompetentny sposób zgromadziła wyniki obserwacji oraz dojrzałe je przeanalizowała.

Ocenę moją potwierdza fakt publikacji wyników badan Doktorantki w uznanych czasopismach o łącznym współczynniku oddziaływania (IF) wynoszącym 16.644 (punktacja MNiSW = 335).

Oceniając pozytywnie przedstawioną mi do recenzji pracę lek. Karoliny Kautch przedkładam wysokiej Radzie Instytutu „Pomnik- Centrum Zdrowia dziecka” w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. med. Karoliny Kautsch do dalszych etapów przewodu doktorskiego .

Rozprawa doktorska lek. Karoliny Kautch (Kuczborska) (spełnia warunki określone w art.,187 ust. z dnia 20 lipca 2018r. prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.z 2018r poz.1668 ze zm.)

Jednocześnie ze względu na nowatorskie podejście do problematyki zakażeń COVID-19 wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Z wyrazami szacunku

KIEROWNIK
Kliniki Onkologii, Hematologii
Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii
Dziecięcy Szpital Kliniczny UCK WUM
prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna