

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Kautsch pt.:

"Przebieg infekcji SARS-Cov-2 u dzieci z niedoborami odporności"

Powszechnie uważa się, że ostra infekcja SARS-CoV-2 u dzieci na ogół przebiega łagodnie, podczas gdy objawy poinfekcyjne, w tym wieloukładowy zespół zapalny czasowo związany z SARS-CoV-2 (PIMS-TS) czy „long COVID” stanowi poważny, często złożony problem kliniczny. Co więcej różnice w przebiegu i konsekwencjach zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci z pierwotnym błędem odporności lub z objawowym wtórnym niedoborem odporności nie są jednoznacznie scharakteryzowane. Dlatego, w mojej opinii, podjęcie przez lek. Karolinę Kautsch badań oceniających przebieg infekcji SARS-Cov-2 u dzieci z różnymi formami niedoborów odporności było ze wszech miar interesujące i zasadne.

Jako pracę doktorską Autorka przedstawiła zbiór opublikowanych 3 prac oryginalnych opublikowanych w latach 2021-2023 (*Prevalence and Course of SARS-CoV-2 Infection among Immunocompromised Children Hospitalised in the Tertiary Referral Hospital in Poland* - opublikowane w J Clin Med z IF 4.964; *Long-COVID in immunocompromised children* opublikowane w Eur J Pediatr z IF 3.860 oraz *Immune Response to SARS-CoV-2 Infections in Children with Secondary Immunodeficiencies* opublikowane w J Clin Immunol z IF 8.542. Zbiór uzupełnia jedna praca o charakterze pogładowym i jedno doniesienie kazuistyczne. We wszystkich pracach, które ściśle wiążą się z tematyką rozprawy doktorantka jest pierwszym autorem (pod nazwiskiem Karolina Kuczborska). Recenzent zauważa w wykazie publikacji (s. 20) błąd w pozycji 1.1 – powinno być *Journal of Medicine* a nie *Journal of Clinical Immunology*, ponadto wskaźnik IF tej publikacji za rok 2021 wynosi 4.964.

Zbiór prac przedstawiony jako praca doktorska zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, słowa kluczowe, wstęp, cel, wykaz publikacji, omówienie wyników, wnioski i piśmiennictwo (123 aktualne pozycje, w przeważającej większości z lat 2020-2022). Dołączono kserokopie opublikowanych prac, spis tabel i rycin, oświadczenia współautorów, Zgodę Komisji Bioetycznej i ankietę wykorzystaną do badania long=COVID jako załącznik. Taki układ pracy doktorskiej jest coraz częściej układem stosowanym w rozprawach doktorskich i świetnie spełnia wymogi stawiane przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym. Tego typu zbiorcze opracowanie analizujące etiologię, objawy kliniczne, wyniki badań staje się cennym narzędziem w rękach klinicysty.

Cel pracy został skonstruowany w sposób logiczny. Podstawowymi zadaniami jakie postawiła sobie Autorka rozprawy była ocena częstości występowania oraz przebiegu

zakażenia SARS-Cov-2 u dzieci z niedoborami odporności w porównaniu do ogólnej populacji pediatrycznej, analiza objawów klinicznych, wyników badań dodatkowych, zastosowanego leczenia, oceny powikłań oraz odpowiedzi immunologicznej na zakażenie. Z punktu widzenia Recenzenta szczegółowy cel 1 tj. analiza częstości nie spełnia do końca wymogów jakości takiej oceny. Warto nadmienić, że w piśmiennictwie światowym pojawiło się także wielośrodkowe, polskie opracowanie dotyczące analizy zakażenia SARS-Cov-2 w populacji dzieci z pierwotnymi błędami odporności: *S. Koltan i wsp. COVID-19 in unvaccinated patients with inborn errors of immunity - Polish experience. Front Immunol. 2022; 13: 953700.*

W pracy *Prevalence and Course of SARS-CoV-2 Infection among Immunocompromised Children Hospitalised in the Tertiary Referral Hospital in Poland* przeprowadzono analizę retrospektywną dokumentacji 313 dzieci hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych przy IP-CZD z powodu podejrzenia lub rozpoznania zakażenia SARS-Cov-2. W pracy *Immune Response to SARS-CoV-2 Infections in Children with Secondary Immunodeficiencies* przeprowadzono badanie prospektywne z udziałem 55 hospitalizowanych dzieci. W pracy *Long-COVID in immunocompromised children* wykorzystano dane ankiety, która objęła 147 dzieci.

Najistotniejszą częścią zbioru prac są wyniki, które dostarczyły wielu interesujących obserwacji. Prezentacja wyników przedstawionych w załączonych pracach oryginalnych jest prawidłowa i czytelna a interpretacja wykonanych analiz przedstawiona w rozdziałach obejmujących dyskusję krytyczna i przejrzysta. Najciekawsze czasami zaskakujące z punktu widzenia klinicysty wydają się wnioski podkreślające, że obraz kliniczny zakażenia SARS-Cov-2 u dzieci jest niecharakterystyczny, zmienny, głównie bezobjawowy lub przebiegający łagodnie bez istotnych różnic pomiędzy dziećmi z niedoborami odporności w porównaniu do dzieci z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym. Ciekawym i równie zaskakującym spostrzeżeniem jest obserwacja, że dzieci z niedoborami odporności istotnie rzadziej prezentowały objawy long-COVID niż dzieci immunokompetentne. Być może zależy to od subiektywnego spojrzenia ankietowanych matek na dziecko nie chorujące przewlekle? Równie ciekawym spostrzeżeniem, wynikającym z przeglądu piśmiennictwa, jest zwrócenie uwagi na fakt, że dzieci bez stwierdzanych zaburzeń odporności mają większe prawdopodobieństwo wystąpienia PIMS niż dzieci z niedoborami odporności. Wiążą się z tym obserwacje własne recenzenta, które wskazują na fakt, że większość z 60 hospitalizowanych w jego Klinice przypadków PIMS dotyczyło dzieci bez istotnego lub żadnego wywiadu chorobowego, co może świadczyć o braku wcześniejszej jakże potrzebnej stymulacji układu odpornościowego antygenami infekcyjnymi. Analiza badania oceniającego możliwości

serokonwersji w obu porównywanych grupach wykazała słabszą odpowiedź humoralną u dzieci z niedoborami odporności, czego można było się spodziewać.

W części omawiającej wyniki Recenzent zwraca uwagę na zbyt daleko idące wyciągnięcie stwierdzenia opierającego się o doniesienie kazuistyczne (s. 7 w. 3-6).

Temat poruszony w rozprawie został przedstawiony z właściwymi akcentami ważności. Całość opracowania jest dobrze zredagowana i napisana dobrym językiem naukowym.

Przedłożoną mi do recenzji rozprawę doktorską lek. **Karoliny Kautsch** oceniam pozytywnie. Praca porusza aktualne i ważne problemy współczesnej pediatrii i immunologii klinicznej dostarczając interesujących obserwacji dotyczących szerokich aspektów klinicznych zakażenia SARS-Cov-2 u dzieci. Jest bardzo dobrym opracowaniem klinicznym.

Praca stanowi oryginalne rozwiązanie zagadnienia naukowego i dowodzi, że w zakresie formowania tematu badawczego jak i jego rozwiązywania Doktorantka osiągnęła już odpowiedni poziom charakteryzujący dociekliwych i pełnych zapału twórczego pracowników nauki. Wkład Autorki w prezentowany zbiór prac jest zasadniczy. Właściwy zrównoważony komentarz i logiczność wyciągniętych wniosków jest dowodem na osiągnięcie przez Autorkę opracowania dojrzałości naukowej, co predysponuje Ją do prowadzenia samodzielnych prac badawczych.

Stwierdzam, że przedłożony do recenzji monotematyczny zbiór prac spełnia warunki, jakim powinna odpowiadać rozprawa doktorska w myśl Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r poz 1668 ze zm). **W oparciu o przedstawioną wyżej opinię mam zaszczyt zwrócić się do Rady Instytutu Zdrowia Dziecka w Warszawie o przyjęcie pracy pt.: "Przebieg infekcji SARS-Cov-2 u dzieci z niedoborami odporności" jako rozprawy doktorskiej i dopuszczenie lek. Karolinę Kautsch do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Składam wniosek o wyróżnienie pracy, za m.in. bardzo dobre opublikowanie badań, co samo w sobie jest dowodem na ich istotność.

Łódź, 9 marca 2023 r.

(-) prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman