WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym
Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 63 A

2 W 9

Warszawa, 19 sierpnia 2026 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Natalii Krysiak pt. **„Przebieg wieloukładowego zespołu zapalnego tymczasowo związanego z zakażeniem SARS-CoV-2 (PIMS-TS) u dzieci oraz jego wpływ na wydolność wielonarządową i układ odpornościowy”**, wykonanej w Klinice Pediatrii, Immunologii i Nefrologii Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi pod kierunkiem Pana prof. dr. hab. Marcina Tkaczyka.

Podstawa recenzji: Uchwała ICZMP.DIN.RN.0012.28.2026 z dnia 24 czerwca 2026 r.

Recenzję sporządzam na podstawie powyższej uchwały, uwzględniając kryteria określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r., Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2024 r. poz. 1571, z późn. zm.). Zgodnie z tym przepisem rozprawa doktorska powinna prezentować ogólną wiedzę teoretyczną kandydata oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, a jej przedmiotem powinno być oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Spełnienie pozostałych warunków dotyczących osoby ubiegającej się o stopień doktora, określonych w art. 186 ustawy, pozostaje poza zakresem możliwym do zweryfikowania wyłącznie na podstawie przedłożonej rozprawy.

Rozprawa ma formę monografii i liczy 255 stron. Powstała w ramach projektu badawczo-rozwojowego PRIMO-1 (grant 2021.1/4/4-GW), finansowanego ze środków statutowych Instytutu 1 i opiera się na badaniu 58 dzieci z PIMS-TS leczonych w latach 2020–2024 oraz ich dalszej obserwacji.

Podstawą mojej oceny była lektura rozprawy oraz posiadana wiedza i doświadczenie wynikające z zaangażowania naukowego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Deklaruję brak konfliktu interesów oraz bezstronność zawartych tu opinii. Numery stron podaję według paginacji pliku przekazanego do recenzji.

Niniejszym stwierdzam, że lek. Natalia Krysiak spełnia wymienione kryteria. Poniżej przedstawiam uzasadnienie wraz z uwagami krytycznymi, z których część wymaga, w mojej ocenie, wyjaśnienia w trakcie obrony ewentualnie sporządzenia erraty do rozprawy.

Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa
tel. 22 317-92-31, 22 317-92-32
obserwacyjny@spdsk.edu.pl

Wartość naukowa i oryginalność rozprawy

Doktorantka podjęła problem o dużym znaczeniu klinicznym i poznawczym. PIMS-TS pozostaje nowym rozpoznaniem klinicznym. Jest to heterogenny zespół hiperzapalny o wielonarządowym obrazie bez rozstrzygającego testu laboratoryjnego i jednoznacznie wyjaśnionego patomechanizmu oraz nie w pełni poznanych następstwach odległych. Kohorta obejmująca okres występowania PIMS-TS podczas kolejnych fal pandemii stanowi wartościowy materiał kliniczny, którego ponowne zgromadzenie w podobnych warunkach może być trudne, jeśli w ogóle byłoby możliwe.

Największą wartość pracy widzę w szerokiej, wielonarządowej charakterystyce pacjentów oraz w ich zaplanowanej, systematycznej obserwacji długoterminowej. Na szczególne podkreślenie zasługuje integracja danych kardiologicznych, immunologicznych, pulmonologicznych, nefrologicznych i laboratoryjnych.

Interesującym elementem jest zastosowanie standaryzowanego względem wieku wskaźnika Z-log NT-proBNP oraz porównanie jego właściwości z surowymi i logarytmowanymi wartościami NT-proBNP. Sama metoda standaryzacji została zaczerpnięta z opublikowanych norm pediatrycznych, natomiast jej zastosowanie w analizie tej kohorty i zestawienie różnych reprezentacji tego biomarkera stanowią wartościowy element pracy.

Cenną obserwacją jest również wykazanie częstych zmian w ultrasonografii płuc pomimo stosunkowo skąpych objawów klinicznych i udokumentowanie ich stopniowego ustępowania. Propozycja autorskiej skali *PIMS Severity Score* oraz algorytmu wczesnej stratyfikacji ryzyka stanowi wartość aplikacyjną pracy, z zastrzeżeniami metodologicznymi, które omawiam poniżej.

Cele pracy

Cel główny (ocena przebiegu klinicznego PIMS-TS u dzieci hospitalizowanych w ośrodku referencyjnym w okresie 1.11.2020–30.04.2024) sformułowano jasno, a osiem celów drugorzędowych jest logicznie uporządkowanych i konsekwentnie zrealizowanych w części poświęconej wynikom. Celem drugorzędowe obejmują zarówno charakterystykę kliniczną i odległe następstwa choroby, jak identyfikację czynników związanych z ciężkim przebiegiem oraz opracowanie algorytmu i autorskiej skali ciężkości. Doceniam, że wśród celów znalazły się zarówno zadania opisowe, jak i konstrukcyjne (algorytm, skala ciężkości). Cele te zostały w większości zrealizowane. Dwa wymagają jednak komentarza. Ocena autoimmunizacji była ograniczona zakresem wykonanych badań, natomiast określona w celu 8 „wstępna walidacja" skali *PIMS Severity Score* odpowiada raczej opracowaniu skali i wstępnej ocenie jej właściwości w kohorcie, w której została utworzona.

Rozprawa nie przedstawia jawnie sformułowanych hipotez badawczych ani uprzednio określonej hierarchii punktów końcowych. Nie stanowi to istotnej wady pracy opisowo-obserwacyjnej, ma jednak znaczenie dla jej późniejszych analiz prognostycznych.

Materiał i metody

Rozdział metodyczny jest najlepiej opracowaną częścią warsztatową rozprawy. Badanie opisano jako prospektywne. Pacjentów kwalifikowano do projektu na zakończenie leczenia szpitalnego i obserwowano przez 12 miesięcy. U części chorych skierowanych po ostrej fazie dane uzupełniano z dokumentacji medycznej. W związku z tym zasadne byłoby doprecyzowanie podczas obrony, które elementy danych ostrej fazy były zbierane prospektywnie zgodnie z protokołem, a które rekonstruowane retrospektywnie. Nie wpływa to zasadniczo na wartość projektu, lecz ma znaczenie dla jego prawidłowego określenia metodologicznego.

Wyjaśnienia wymaga również fakt, że okres badania rozpoczyna się 1 listopada 2020 r., podczas gdy opinia Komisji Bioetycznej Nr 80/2020 nosi datę 22 grudnia 2020 r.

Rozdział metodyczny jest rozbudowany i starannie przygotowany. Harmonogram procedur (tab. 15) jest przejrzysty. Analiza statystyczna została dobrana rozsądnie do wielkości próby: metody nieparametryczne, konsekwentne raportowanie miar wielkości efektu obok wartości p, penalizowana regresja Firtha, analiza latentnych klas jako niezależna weryfikacja fenotypów. Pozytywnie oceniam zastosowanie wymienionych metod w warunkach małej liczby zdarzeń i separacji danych. **Jest to w mojej ocenie poziom przewyższający typową kliniczną rozprawę doktorską.**

Mam jednak kilka zastrzeżeń.

Po pierwsze, tytuł mówi o „wpływie PIMS-TS na wydolność wielonarządową i układ odpornościowy". Tymczasem jest to obserwacyjne badanie kohorty pacjentów z PIMS-TS, bez grupy kontrolnej i bez wartości sprzed zachorowania. Badanie pozwala bardzo dobrze opisać stan i dynamikę funkcji narządowych po PIMS-TS, ale znacznie słabiej pozwala dowodzić, że wszystkie obserwowane zmiany zostały przez PIMS-TS spowodowane. Bardziej precyzyjny byłby tytuł w rodzaju: „Przebieg PIMS-TS wśród dzieci oraz dynamika funkcji wielonarządowej i parametrów immunologicznych w obserwacji rocznej". Dodatkowo określenie „tymczasowo związany" jest niefortunnym przekładem *temporally associated*. W samej rozprawie akronim PIMS-TS prawidłowo rozwinięto jako zespół „związany czasowo" z SARS-CoV-2.

Po drugie, istotnym ograniczeniem pozostaje bardzo mała liczba pacjentów wymagających leczenia w OIOM – dziewięcioro spośród 58 badanych. Powoduje to znaczną niepewność wieloczynnikowych oszacowań, widoczną w szerokich przedziałach ufności. Zastosowanie regresji Firtha jest w tej sytuacji właściwe, ale nie eliminuje ograniczeń wynikających z niewielkiej ilości informacji.

Po trzecie, część analiz miała charakter wyraźnie eksploracyjny. Przy bardzo dużej liczbie porównań i braku przedstawionej strategii kontroli wielokrotnego testowania, szczególnej ostrożności wymagają wyniki granicznie istotne statystycznie. Nie jest konieczne mechaniczne korygowanie wszystkich analiz, ale celowe byłoby wyraźniejsze rozdzielenie analiz wynikających bezpośrednio z celów badania od analiz hipotezo-twórczych.

Wyniki i ich interpretacja

Część wynikowa jest bardzo obszerna (s. 110–181) i miejscami przytłacza czytelnika liczbą tabel. Rozprawa przekonująco dokumentuje wielonarządowy charakter PIMS-TS. Szczególnie wartościowe są obserwacje dotyczące zajęcia układu sercowo-naczyniowego. W badanej kohorcie Z-log NT-proBNP, obniżona LVEF oraz epizody desaturacji wykazywały silne związki z koniecznością leczenia w OIOM. Najmocniejsze fragmenty to: analiza osi sercowej z porównaniem NT-proBNP, dokumentacja ustępowania zmian w USG płuc, prześledzenie zmienności obrazu choroby w kolejnych falach pandemii oraz roczna obserwacja immunologiczna. Wniosek o przejściowym, odwracalnym charakterze dysregulacji immunologicznej jest dobrze udokumentowany i klinicznie ważny, zwłaszcza dla rodziców pytających o trwałe następstwa.

Dyskusja (16 stron) wydaje się nieproporcjonalnie krótka wobec 66-stronicowego wstępu i 72-stronicowej części poświęconej wynikom. Zawiera rzetelne odniesienia do piśmiennictwa, ale w kilku miejscach powtarza wyniki zamiast je konfrontować, a przede wszystkim nie mierzy się z wewnętrznymi napięciami we własnych danych, wskazanymi niżej. Rozdział „Ograniczenia badania" (s. 197) wymienia jednoośrodkowość, liczebność i utratę do obserwacji, pomija natomiast ograniczenia najpoważniejsze: brak walidacji wewnętrznej modeli i skali, wielokrotność testowania, częściową cyrkularność („błędne koło") analiz oraz zależność punktu końcowego (przyjęcie na OIOM) od organizacji ośrodka. Mam zastrzeżenie do przedstawianej w pracy „wyższości" zmodyfikowanej skali Rossa nad parametrami obrazowymi i biochemicznymi. W analizie ROC AUC wyniosło 0,83 dla skali Rossa, 0,85 dla LVEF oraz 0,84 dla Z-log NT-proBNP. Wyniki te nie dowodzą przewagi skali Rossa. Dodatkowo część jej składowych obejmuje analizowane osobno parametry kardiologiczne. Istotna sprzeczność dotyczy wieku. W dyskusji i streszczeniu stwierdzono, że starsze dzieci częściej wymagały OIOM. Tymczasem leczenia w OIOM wymagało 3/20 dzieci poniżej 5 lat i 6/38 starszych, odpowiednio 15% i 16%, przy p=1,000. Także wiek analizowany jako zmienna ciągła nie był związany z hospitalizacją w OIOM. Wniosek o częstszym leczeniu w OIOM dzieci starszych nie znajduje zatem potwierdzenia w materiale własnym. Analiza trzech fenotypów klinicznych jest interesująca i może stanowić podstawę dalszych badań. Należy jednak traktować ją eksploracyjnie. Fenotyp zapalno-oddechowy obejmował jedynie troje pacjentów. Uzupełniająca analiza latentnych klas została przeprowadzona w tej samej kohorcie, z wykorzystaniem czterech

zmiennych, w tym dwóch reprezentacji NT-proBNP i nie stanowi niezależnej walidacji fenotypów.

Skala *PIMS Severity Score*

Opracowanie autorskiej skali *PIMS Severity Score* jest jednym z najbardziej twórczych elementów rozprawy. Integracja danych klinicznych, laboratoryjnych i kardiologicznych w celu stworzenia prostego narzędzia stratyfikacji ryzyka ma racjonalne uzasadnienie kliniczne.

Jednocześnie obecny etap rozwoju skali należy interpretować ostrożnie. Skala została opracowana i oceniona w tej samej kohorcie 58 pacjentów. Dla OIOM uzyskano AUC 0,90, jednak jest to wynik uzyskany w zbiorze, z którego narzędzie powstało. Nie przedstawiono walidacji wewnętrznej (np. metodą bootstrap lub walidacji krzyżowej) ani niezależnej walidacji zewnętrznej. Są to kwestie, których uwzględnienie nie wymaga nowych badań, a wyraźnie zwiększy wiarygodność zaproponowanych narzędzi w publikacjach powstających na bazie tej dysertacji.

W związku z powyższym autorską skalę *PIMS Severity Score* należy obecnie traktować jako **obiecujące narzędzie typu *proof-of-concept***, wymagające dalszej walidacji przed wykorzystaniem do podejmowania decyzji klinicznych. Szczególnie ostrożnie należy interpretować przyporządkowanie zakresom punktacji konkretnych strategii terapeutycznych, takich jak wczesne GKS czy leczenie biologiczne.

Wyjaśnienia wymaga również proces doboru składników, punktów odcięcia i wag skali. W tabeli przedstawiającej kandydatów do PSS znalazła się dodatkowa domena D, obejmująca dynamikę leczenia i wczesną potrzebę OIOM, podczas gdy finalna 12-punktowa skala tej domeny nie zawiera. Warto tę kwestię jednoznacznie uporządkować.

Obserwacja odległa i układ odpornościowy

Roczna obserwacja jest ważną, mocną stroną pracy. Wyniki wśród badanych podczas kolejnych wizyt dzieci wskazują na stopniową normalizację większości parametrów klinicznych, sercowych i immunologicznych.

Ograniczeniem jest niepełna zgłaszalność pacjentów w kolejnych kontrolach. Liczba osób badanych w poszczególnych oknach wynosiła od 30 do 46, a w kontroli rocznej brakowało danych znacznej części pierwotnej kohorty. Nie można bez dodatkowych informacji przyjąć, że osoby niezgłaszające się były bezobjawowe. Mechanizm brakujących danych może wpływać na ocenę następstw odległych, przy czym kierunku tego obciążenia nie można określić bez porównania osób uczestniczących i nieuczestniczących w dalszych kontrolach.

Uzyskane dane immunologiczne są uspokajające i przemawiają za przejściowym charakterem obserwowanych zaburzeń. Uważam jednak, że bardziej precyzyjne jest stwierdzenie, iż w zakresie ocenianych parametrów nie wykazano utrzymującego się

klinicznie istotnego zaburzenia odporności, niż formułowanie ogólnego wniosku o braku trwałego uszkodzenia całego układu odpornościowego.

Zmienność w kolejnych falach pandemii

Porównanie kolejnych okresów pandemii jest interesujące, ale ma charakter eksploracyjny. Liczebność kolejnych fal stopniowo malała, do zaledwie kilku chorych w ostatnich okresach. Wariant SARS-CoV-2 przypisywano na podstawie danych populacyjnych, a nie indywidualnego sekwencjonowania SARS-CoV-2. Jednocześnie w czasie pandemii zmieniały się strategie terapeutyczne. Dlatego różnice obserwowane pomiędzy falami mogą wynikać z wielu współwystępujących czynników i nie pozwalają na przypisanie ich konkretnemu wariantowi wirusa.

Niespójności wymagające wyjaśnienia

Praca zawiera kilka rozbieżności, które powinny zostać sprostowane w erracie.

Najważniejsza dotyczy tabel 29 i 32. W tabeli 29 odsetki OIOM według fenotypów wynoszą 92,9%, 70,0% i 100%, podczas gdy tabela 32 podaje odpowiednio 3/21, 3/34 i 3/3. Przy dziewięciorgu pacjentach leczonych w OIOM tabela 29 jest ewidentnie niespójna z pozostałym materiałem.

Wyjaśnienia wymagają również różne liczby pacjentów leczonych IVIG w poszczególnych częściach pracy, wartość eGFR 11,35 ml/min/1,73 m^2 podana dla całej kohorty, różne liczby dotyczące stadium wstrząsu kardiogennego oraz niektóre denominatory w tabelach dotyczących dalszej obserwacji (*follow-up*).

Należy także ujednolicić jednostki laboratoryjne, w szczególności albuminy, CRP, LDH i D-dimery. Istotna jest również rozbieżność pomiędzy opisem metody pomiaru PWV jako tonometrii aplanacyjnej SphygmoCor a określeniem jej w wynikach jako metody oscylometrycznej.

Powyższe usterki wymagają korekty, ale mają przede wszystkim charakter prezentacyjny i metodologiczny; nie podważają wartości zasadniczego materiału klinicznego stanowiącego podstawę rozprawy.

Ocena wiedzy teoretycznej i samodzielności

Rozprawa świadczy o bardzo szerokiej znajomości przez Doktorantkę problematyki PIMS-TS, immunologii zakażeń SARS-CoV-2 oraz wielonarządowych następstw choroby. Autorka swobodnie porusza się w zagadnieniach pediatrycznych, immunologicznych, kardiologicznych, nefrologicznych i pulmonologicznych oraz konfrontuje wyniki z obszernym, aktualnym piśmiennictwem.

Zakres, sposób opracowania i interpretacja własnego materiału pozwalają pozytywnie ocenić zdolność Doktorantki do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Wskazane przeze mnie zastrzeżenia dotyczą przede wszystkim granic wnioskowania, walidacji nowych narzędzi i kontroli spójności bardzo obszernego materiału, a nie podstawowej umiejętności postawienia problemu naukowego i jego analizy.

Dorobek publikacyjny Kandydatki obejmuje 5 recenzowanych prac pełnotekstowych (3 oryginalne, 2 opisy przypadku), co uznaję za w pełni satysfakcjonujące.

Pytania do Doktorantki

1. Na jakiej podstawie sformułowano tezę o częstszej hospitalizacji w OIOM dzieci starszych, skoro wyniki analiz własnych nie potwierdzają tego związku?

2. Jak Doktorantka ocenia ryzyko optymizmu i nadmiernego dopasowania („hiperfitting") skali *PIMS Severity Score* wynikające z opracowania i oceny skali w tej samej kohorcie oraz jak zaprojektowałaby jej walidację?

3. Jak należy interpretować wysokie nasilenie niewydolności krążenia według zmodyfikowanej skali Rossa przy zachowanej LVEF u większości chorych?

4. W jakim stopniu wykorzystanie hospitalizacji w OIOM jako punktu końcowego ogranicza przenoszalność modeli i progów do ośrodków o odmiennej organizacji opieki?

5. Czy analizowano różnice pomiędzy pacjentami uczestniczącymi i nieuczestniczącymi w późniejszych kontrolach i jak mechanizm brakujących danych może wpływać na ocenę następstw odległych?

6. Proszę wyjaśnić chronologię włączania pacjentów do projektu w relacji do opinii Komisji Bioetycznej z 22 grudnia 2020 r. oraz wskazać, które dane ostrej fazy były pozyskiwane prospektywnie, a które rekonstruowane retrospektywnie.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Przedłożona rozprawa opiera się na wartościowym i trudnym do powtórzenia materiale klinicznym oraz stanowi kompleksową analizę przebiegu i następstw PIMS-TS u dzieci. Za szczególnie wartościowe uważam wielonarządową obserwację pacjentów, analizę markerów osi sercowo-naczyniowej, zastosowanie standaryzowanego względem wieku NT-proBNP oraz próbę stworzenia własnego narzędzia stratyfikacji ryzyka.

Część analiz prognostycznych ma charakter eksploracyjny ze względu na niewielką liczbę zdarzeń, a autorska skala *PIMS Severity Score* wymaga dalszej walidacji przed zastosowaniem klinicznym. Rozprawa zawiera kilka istotnych niespójności liczbowych i

redakcyjnych, które powinny zostać sprostowane. Zgłoszone przeze mnie uwagi krytyczne dotyczą przede wszystkim kalibracji siły wniosków, spójności prezentacji danych oraz konieczności walidacji zaproponowanej skali. Są to kwestie możliwe do wyjaśnienia w trakcie obrony i do poprawienia w przyszłych publikacjach, nie zaś zastrzeżenia podważające oryginalność rozwiązania zasadniczego problemu naukowego ani ogólnej wartości naukowej dysertacji.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Natalii Krysiak stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi ogólnej wiedzy teoretycznej Kandydatki w dyscyplinie nauk medycznych oraz dokumentuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, **spełniając tym samym wszystkie warunki określone w art. 187 ust. 1–4 ustawy z 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.**

KIEROWNIK
Kliniki Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym
prof. dr hab. n. med. Ernest Kuchar