UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

INSTYTUT PEDIATRII
KLINIKA CHORÓB DZIECI

Wielkopolskie Centrum Pediatrii
ul. Adama Wrzoska 1
60-663 Poznań
tel. +48 61 616 20 30
e-mail: jwysocki@ump.edu.pl

Prof. dr hab. Jacek Wysocki
Klinika Chorób Dzieci
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Poznań, dn. 31 sierpnia 2026 roku

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
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".

Ocenę rozprawy doktorskiej przygotowano w oparciu o egzemplarz pracy wydrukowany w postaci monografii zawierającej 255 stron wraz z tabelami, rycinami i wykazem piśmiennictwa.

1. Wybór tematu pracy

Pandemia COVID-19 dostarczyła kolejnego dowodu na zagrożenie dla zdrowia człowieka, jakie stanowią choroby zakaźne, pomimo ogromnego postępu medycyny i nauk o zdrowiu. Masowe zachorowania w skali światowej ukazały bardzo zróżnicowany przebieg choroby i nieoczekiwane następstwa. Z tego powodu problematyka COVID-19 wzbudziła duże zainteresowanie badaczy na całym świecie, co doprowadziło do powstania tysięcy publikacji naukowych. Jednym z problemów związanych z COVID-19 szeroko analizowanych przez pediatrów był i jest wieloukładowy zespół zapalny tymczasowo związany z zakażeniem SARS-CoV-2 (PIMS-TS), który ze względu na potencjalnie ciężki przebieg oraz ryzyko powikłań narządowych stanowił istotny problem diagnostyczny i terapeutyczny. Pierwsze przypadki tej nieznanej dotąd choroby odnotowano wiosną 2020 roku i natychmiast rozpoczęto szerokie badania dotyczące patomechanizmu tej choroby, możliwości jej leczenia, a także długofalowych konsekwencji jej przebycia. Oczywiste wydaje się, przynajmniej na obecnym poziomie wiedzy, że choroba ta tymczasowo związana z zakażeniem SARS-CoV-2 może pojawiać się także po innych zakażeniach

wirusowych, dlatego jej analiza jest ciągle aktualnym problemem badawczym. Z tego względu wybór tematu pracy przez lek. Natalię Krysiak uważam za w pełni uzasadniony i wartościowy ze względów poznawczych i przydatny dla praktyki klinicznej.

2. Układ pracy

Rozprawa napisana została w klasycznym układzie: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki badań wraz z ich interpretacją, dyskusja oraz wnioski. Do pracy załączono wykaz tabel, rycin i zdjęć oraz obszerną bibliografię. Tekst pracy poprzedzono bogatym wykazem używanych skrótów i terminów, który w rozprawie doktorskiej dotyczącej złożonego problemu biologicznego i medycznego jest bardzo przydatny dla czytelnika.

3. Wstęp

Wstęp przedstawiający aktualny stan wiedzy dotyczący analizowanego zagadnienia jest bardzo obszerny i liczy około 70 stron. Autorka przedstawiła w nim bardzo szeroki zakres zagadnień, od budowy koronawirusów, przez COVID-19 aż po szeroko omówiony PIMS-TS – od patomechanizmu, przez diagnostykę, leczenie, aż po skutki jego przechorowania. Rozdział ten sam w sobie stanowi bardzo wartościowe podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat PIMS-TS opracowane na podstawie bardzo dużej liczby publikacji naukowych. Obszerność tego rozdziału świadczy nie tylko o dużej pracowitości autorki, ale przede wszystkim o bardzo rzetelnym podejściu do planowania i prowadzenia własnych badań naukowych.

4. Cel pracy

Cele badania autorka przedstawiła w rozdziale III. Jako cel główny wskazała dokonanie oceny przebiegu klinicznego pediatrycznego wieloukładowego zespołu zapalnego związanego z zakażeniem SARS-CoV-2 (PIMS-TS) u dzieci hospitalizowanych od listopada 2020 roku do kwietnia 2024 r. w ośrodku klinicznym, w którym Doktorantka pracuje. Na podstawie tak sformułowanego celu głównego wskazała osiem celów drugorzędowych, którymi były:

1. Ocena częstości wystąpienia powikłań wczesnych, w szczególności niewydolności krążenia i niewydolności oddechowej.
2. Ocena ciężkości przebiegu choroby, w tym konieczności leczenia w OIOM, stosowania wentylacji mechanicznej, ECMO oraz dializoterapii.
3. Ocena przebiegu okresu rekonwalescencji oraz częstości powikłań późnych.

4. Ocena wczesnego ryzyka wystąpienia zaburzeń immunologicznych – cech obniżonej odporności i/lub autoimmunizacji.
5. Identyfikacja czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby i oporności na leczenie wstępne immunoglobulinami.
6. Ocena zmienności obrazu PIMS-TS w czasie pandemii.
7. Opracowanie algorytmu wczesnej stratyfikacji ryzyka ciężkiego przebiegu choroby.
8. Opracowanie narzędzi wspomagających ocenę ciężkości choroby i wstępna walidacja autorskiej skali ciężkości PIMS-TS.

Cel główny został sformułowany bardzo ogólnie, ale w celach szczegółowych autorka bardzo trafnie wybrała zagadnienia budzące największe zainteresowanie i różnice w opiniach: ciężkość przebiegu choroby, występujące zaburzenia immunologiczne oraz bardzo ważną, niewyjaśnioną zmienność obrazu PIMS-TS w czasie pandemii. Cele zostały trafnie wybrane i dobrze sformułowane.

5. Materiał i metodyka

Badanie zaplanowano jako prospektywną ocenę pacjentów z rozpoznaniem PIMS-TS kwalifikowanych do badania na zakończenie leczenia szpitalnego i obserwowanych przez 12 miesięcy. Badaną grupę stanowiło 58 pacjentów w wieku od 4 miesięcy do 17 lat hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Immunologii i Nefrologii Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki" w Łodzi w okresie od listopada 2020 r. do kwietnia 2024 r., spełniających kryteria rozpoznania PIMS-TS na podstawie objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych. Autorka podkreśliła, że rozpoznanie nie było uzależnione od laboratoryjnego potwierdzenia zakażenia SARS-CoV-2, chociaż wyniki badań RT-PCR, testów antygenowych lub serologicznych, jak również dane z wywiadu epidemiologicznego uwzględniano jako elementy wspierające proces diagnostyczny. W tabeli 15 przedstawiono szczegółowy harmonogram badań i procedur diagnostycznych uzupełniony w tabeli 16 metodami oceny narządowej. W podrozdziale 4.3 przedstawiono bardzo szczegółowo metody oceny narządowej i zdefiniowano nieprawidłowości wraz z dokładnym przedstawieniem zastosowanych skal, jak np. skali Rossa do oceny niewydolności serca u dzieci czy skali SCAL kwalifikacji stadium wstrząsu kardiogennego. Bardzo istotną częścią rozdziału czwartego dowodząca troski Autorki o wiarygodność wyników jest szczegółowy opis wykorzystanych metod statystycznych.

6. Wyniki i interpretacja

W pierwszej części tego rozdziału przedstawiono charakterystykę populacji wraz z wywiadem osobniczym i rodzinnym. Kolejne rozdziały zawierają opis elementów badanych w ostrej fazie choroby. Autorka podzieliła badanych pacjentów według fenotypów klinicznych na trzy grupy, z których ze względu na liczebność istotne były dwa: sercowo-naczyniowy i mieszany. W kolejnych tabelach szczegółowo porównała te trzy fenotypy. Dużo uwagi poświęciła Autorka predyktorom hospitalizacji na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej. Odrębny podrozdział stanowi analiza przebiegu leczenia. Wartościową obserwację stanowi wykazanie braku przydatności klinicznej klasycznych skal wykorzystywanych w chorobie Kawasakiego w przewidywaniu oporności na pojedynczą dawkę IVIG. Na podstawie analizy przebiegu choroby i jej leczenia autorka zaproponowała algorytm umożliwiający wczesną ocenę ryzyka eskalacji leczenia i hospitalizacji w OIOM. Ciekawe jest zestawienie zmian przebiegu PIMS-TS w kolejnych falach COVID-19, które obserwowali wszyscy lekarze opiekujący się tymi pacjentami. Na podstawie zebranych wyników, wykorzystując techniki wspomaganej analizy danych Autorka zaproponowała autorską skalę ciężkości PIMS-TS (PIMS Severity Score), której celem była predykcja konieczności eskalacji leczenia immunosupresyjnego. Bardzo interesujące są wyniki dotyczące charakterystyki pacjentów we wczesnym okresie rekonwalescencji, a zwłaszcza w kolejnych okresach kontrolnych.

7. Dyskusja

W rozdziale VI przedstawiono dyskusję nad uzyskanych wynikami. Na podkreślenie zasługuje bardzo dobrze uporządkowany sposób jej prowadzenia w poszczególnych podrozdziałach. Autorka porównuje uzyskane wyniki własne z opisanymi wcześniej, dobrze dobierając odpowiednie pozycje piśmiennictwa. W świetle przedstawionych w pracy wyników trafnie zwraca uwagę na dominującą rolę układu sercowo-naczyniowego w patofizjologii i ciężkości przebiegu PIMS-TS. W pełni uzasadnione jest stwierdzenie w podrozdziale 6.11. o przejściowej, a nie trwałej dysregulacji układu odpornościowego.

O dojrzałości naukowej Autorki świadczy podsumowanie dyskusji w postaci przedstawienia mocnych stron badania i ograniczeń uzyskanych wyników, z którymi recenzent się w pełni zgadza.

8. Wyniki

Przeprowadzone badania pozwoliły Autorce na sformułowanie 11 wniosków:

1. PIMS-TS u dzieci miał wyraźnie wieloukładowy charakter kliniczny, z najczęstszym zajęciem układu sercowo-naczyniowego, przewodu pokarmowego, a w mniejszym, ale nadal znaczącym stopniu – skóry i błon śluzowych oraz układu oddechowego.
2. PIMS-TS charakteryzował się znaczną heterogennością objawów klinicznych, a wyodrębnione fenotypy (mieszany, kardiologiczny i zapalno-oddechowy) różniły się profilem narządowym, nasileniem markerów biologicznych oraz ryzykiem intensywnej terapii.
3. W przebiegu rocznej obserwacji (projekt PRIMO-1) u większości dzieci dochodziło do stopniowej normalizacji parametrów zapalnych, kardiologicznych i immunologicznych, z pełną odbudową funkcji serca u przeważającej liczby pacjentów.
4. Zaburzenia immunologiczne obserwowane w ostrej fazie PIMS-TS miały charakter przejściowej dysregulacji i nie prowadziły do klinicznie istotnego upośledzenia funkcji układu odpornościowego w obserwacji rocznej.
5. Obraz kliniczny PIMS-TS ulegał modyfikacjom w kolejnych falach pandemii COVID-19, przy względnej stabilności rdzenia choroby i tendencji do cięższego przebiegu oraz częstszej eskalacji leczenia w późniejszym okresie pandemii.
6. Dominującym czynnikiem determinującym ciężkość przebiegu choroby było zajęcie układu krążenia, a nie wyłącznie nasilenie odpowiedzi zapalnej mierzonej klasycznymi markerami ostrej fazy.
7. Standaryzowany względem wieku wskaźnik Z-log NT-proBNP stanowił silny i niezależny predyktor ciężkiego przebiegu PIMS-TS oraz konieczności hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii.
8. Obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory, wysokie wartości markerów sercowych oraz epizody desaturacji były kluczowymi parametrami kliniczno-biologicznymi związanymi z ryzykiem leczenia w OIOM.
9. Wiek pacjenta nie był samodzielnym predyktorem ciężkiego przebiegu PIMS-TS, jednak wpływał na fenotyp kliniczny choroby, z częstszą koniecznością leczenia w OIOM u dzieci starszych mimo bardziej nasilonych objawów ogólnoustrojowych u dzieci młodszych.

10. Klasyczne skale predykcji oporności na immunoglobuliny stosowane w chorobie Kawasakiego wykazały ograniczoną przydatność kliniczną w PIMS-TS, co potwierdziło odmienność patofizjologiczną obu jednostek chorobowych.
11. Autorska skala PIMS Severity Score wykazała wysoką zdolność predykcyjną w identyfikacji pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby oraz koniecznością hospitalizacji w OIOM i mogłaby stanowić użyteczne narzędzie wczesnej stratyfikacji ryzyka ciężkiego przebiegu choroby.

Wszystkie sformułowane wnioski są uzasadnione uzyskanymi wynikami pracy. Wszystkie stanowią odpowiedź na postawione cele badawcze. Jako szczególnie wartościowe recenzent uznaje wnioski 3,4,6,9 i 10. O zdolności Autorki do twórczego wykorzystywania wyników badań naukowych świadczy niewątpliwie autorska skala PIMS Severity Score.

9. Bibliografia

W końcowej części dysertacji Autorka przedstawiła zestawienie bibliografii wykorzystanej w pracy składające się z 406 pozycji, co pod względem liczebności jest rzadko spotykane w rozprawach doktorskich. Świadczy to o wielkiej pracowitości doktorantki, ale przede wszystkim o bardzo rzetelnym podejściu do prowadzenia badań naukowych. Literatura została bardzo dobrze dobrana, co w okresie zalewu baz naukowych licznymi artykułami o COVID-19 o różnej jakości nie było zadaniem łatwym. Piśmiennictwo ze względu na przedmiot badań jest bardzo aktualne, a pojedyncze starsze pozycje odnoszą się głównie do innych koronawirusów lub zagadnień związanych z układem odpornościowym.

10. Podsumowanie

Recenzent bardzo wysoko ocenia przedstawioną do oceny rozprawę na stopień doktora nauk medycznych lek. Natalii Krysiak. Kandydatka jako przedmiot swoich badań wybrała bardzo aktualny problem naukowy i kliniczny, o wysokim stopniu złożoności i bardzo ograniczonej znajomości mechanizmów zaangażowanych w rozwój PIMS-TS. Z tego względu przeprowadzone badania mają duże znaczenie dla postępu wiedzy naukowej. Cechują się niewątpliwie oryginalnością. Zostały bardzo dobrze zaprojektowane, co potwierdza dużą wiedzę teoretyczną Kandydatki. Badania były także bardzo dobrze przeprowadzone pomimo trudności, jakie stwarza prowadzenie obserwacji klinicznych u dzieci, często bardzo obciążonych chorobą. Projekt tych badań, ich przeprowadzenie, a zwłaszcza analiza uzyskanych wyników,

wskazują na dużą dojrzałość naukową Kandydatki oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia badań.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska odpowiada wymaganiom określonym w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 r. poz. 742 z późniejszymi zmianami), a zwłaszcza stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, w zakresie zastosowania wyników własnych badań naukowych.

Recenzent, biorąc pod uwagę wszystkie przedstawione wyżej argumenty oraz porównując ocenianą pracę z innymi rozprawami doktorskimi uznaje rozprawę na stopień doktora nauk medycznych lek. Natalii Krysiak za posiadającą szczególne wartości i z tego powodu wnioskuje do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki" o wyróżnienie dysertacji.

prof. dr hab. Jacek Wysocki
p.o. Kierownik
Klinika Chorób Dzieci
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu