Recenzja

pracy 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" w przewodzie doktorskim Pani lek. Natalii Krysiak

Przedmiotem ciekawej i bardzo potrzebnej pracy doktorskiej Pani lek. Natalii Krysiak była analiza pediatrycznego wieloukładowego zespołu zapalnego związanego z zakażeniem SARS-CoV-2. Na grupie kilkudziesięciu pacjentów autorka podjęła próbę oceny przebiegu klinicznego tego zespołu. Począwszy od grudnia 2019 roku na całym świecie gwałtownie rozprzestrzenił się koronawirus wywołujący ciężki ostry zespół oddechowy 2 (SARS-CoV-2). W marcu 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła stan pandemii. W porównaniu z dorosłymi u dzieci i młodzieży choroba zazwyczaj przebiegała i przebiega łagodnie, a wskaźniki zachorowalności i śmiertelności są niskie. Niemniej jednak bezwzględne ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań pozostaje trudne do oszacowania.

Szczególnym wyzwaniem w przebiegu tej pandemii okazało się wystąpienie wieloukładowego zespołu zapalnego u dzieci (PIMS-TS lub inaczej MIS-C) – rzadkiego, poinfekcyjnego zaburzenia o charakterze nadmiernej reakcji zapalnej, związanego z zakażeniem SARS-CoV-2. Zespół ten charakteryzuje się nasilonym uogólnionym stanem zapalnym, gorączką, niedociśnieniem tętniczym oraz zaburzeniami czynności serca. Obraz kliniczny tego schorzenia może również wykazywać cechy wspólne z chorobą Kawasakiego (KD), zespołem aktywacji makrofagów (MAS) oraz zespołem wstrząsu toksycznego (TSS). Pacjenci z PIMS-TS prezentują objawy mieszczące się w szerokim spektrum klinicznym. Do głównych cech należą: gorączka, objawy ze strony przewodu pokarmowego (takie jak ból brzucha i biegunka) oraz powikłania kardiologiczne (np. zapalenie mięśnia sercowego i tętniaki tętnic wieńcowych), choć opisywano również szereg innych objawów. U młodszych dzieci obraz kliniczny może przypominać chorobę Kawasakiego, natomiast starsze dzieci często trafiają na oddział intensywnej terapii ze wstrząsem kardiogennym.

Układ pracy jest typowy dla rozprawy doktorskiej. Obejmuje wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, wnioski, dyskusję, streszczenie po polsku i po angielsku, oraz niezbędne dodatki jak spis tabel i rycin, niezwykle bogate i większości najnowsze piśmiennictwo (406 pozycji). Duże uznanie budzi szata graficzna rozprawy i dbałość o poprawność języka.

Wstęp

Zawiera najważniejsze informacje dotyczące analizowanego problemu i w uporządkowany sposób wprowadza w zagadnienia będące osią rozprawy. Autorka w nowoczesny sposób charakteryzuje wirusy SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV2, patomechanizmy zakażenia, odpowiedź układu odporności na wirusa, przebieg kliniczny choroby PIMS-TS. Analizuje poszczególne hipotezy rozwoju zespołu PIMS-TS. W kolejnym podrozdziale wstępu szczegółowo omawia objawy narządowe zespołu, różnicowanie z innymi jednostkami chorobowymi. Porównuje strategie leczenia uwzględniając rekomendacje polskie i American College of Rheumatology. Nacisk położony na ten fragment wstępu jest w pełni uzasadniony, gdyż bezpośrednio koresponduje z celem pracy. Pewne błędy literowe w tekście

są jedynie wyrazem ogromnego zaangażowania autorki w analizowany problem i całkowicie pozostają bez znaczenia dla ostatecznej oceny pracy.

Cel pracy

Został przedstawiony w sposób jasny i zwięzły. Problem badawczy, którego rozwiązania podjęła się autorka jest niezmiernie aktualny. W multidyscyplinarnym środowisku lekarzy zajmujących się zespołem PIMS-TS: pediatrów, lekarzy chorób zakaźnych, kardiologów, gastrologów, immunologów klinicznych trwa wzmożona debata dotycząca opracowania nowych metod wyodrębniania pacjentów z tym zespołem. Poszukiwane są odpowiednie narzędzia diagnostyczne służące zarówno do identyfikacji choroby, kwalifikacji do leczenia, monitorowania przebiegu choroby i obserwacji w kolejnych latach po zachorowaniu. W dobie niepewności co do kierunku, w którym pójdzie dalsza dyskusja zaproponowany przez autorkę cel pracy wydawał się bardzo ambitny i jednocześnie niósł pewne ryzyko zabrnięcia w ślepą uliczkę. Ogromny szacunek budzi fakt podjęcia się, mimo wszystko, tego zadania przez autorkę.

Materiał i metody

Imponujący jest ogrom pracy wykonany przez autorkę na licznym materiale klinicznym. Liczba pacjentów objętych badaniem (58 dzieci w wieku od 4 miesięcy do 17 roku życia hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Immunologii i Nefrologii) i kolejne punkty kontrolne, w których wykonywano badania a także zakres wykonywanych badań i procedur diagnostycznych stanowią bilans do pozazdroszczenia nawet dla autorów analiz wielośrodkowych. Harmonogram kolejnych badań rozciągał się do 12 miesięcy po zachorowaniu, co zwiększyło wiarygodność oceny czynników rokowniczych, okresu rekonwalescencji i szacowania ryzyka późnych powikłań.

Wartym podkreślenia jest zakres oceny narządowej: badania lekarskie (pediatra, neurolog) przedmiotowe, badania laboratoryjne, obrazowe, czynnościowe pozwoliły na szybką i skrupulatną identyfikację powikłań wczesnych (zwłaszcza niewydolność krążenia, niewydolność oddechową i zaburzenia czynności nerek).

Wyniki

Na szczególną uwagę zasługują statystyki dotyczące stężenia wskaźników uszkodzenia serca u badanych pacjentów. Podwyższone stężenie NT-proBNP w badanej grupie potwierdzono niemal u wszystkich dzieci. Autorka słusznie uznaje, że te wyniki potwierdzają dominującą rolę układu sercowo-naczyniowego w patomechanizmie rozwoju choroby i wskazuje, że stopień uszkodzenia mięśnia sercowego determinuje dalszy przebieg choroby i rozwój późnych powikłań.

W badanej grupie tylko u pięciorga dzieci notowano zmiany w tętnicach wieńcowych. Zdaniem doktorantki świadczy to o odmiennym profilu kardiologicznym zespołu PIMS-TS w porównaniu do choroby Kawasakiego. Jest wiele argumentów, które bronią tej tezy. Autorka analizując statystyki występowania PIMS-TS na różnych częściach naszego globu zwraca uwagę na niską zachorowalność w Japonii w porównaniu do Europy, USA i Indii. Powołując się na pracę Chou i współ. (pozycja 176 piśmiennictwa) postuluje rolę antygenów HLA w rozwoju choroby. Kolejnych dowodów na słuszność tezy proponowanej przez doktorantke dostarcza praca Aggarwala i współ. (*Aggarwal R. et al. Front Immunol 2023*). W porównaniu do zespołu PIMS-TS podłoże genetyczne choroby Kawasakiego warunkują mutacje w innych genach ITPKC, CASP3, BLK oraz FCGR2A, które odpowiadają za nadmierną aktywację układu odporności nawet na niewielkie bodźce. Dodatkowo paradoksalnie w Japonii jak na kraj z bardzo wysoką zachorowalnością na chorobę Kawasakiego (100-200 przypadków na 100 tysięcy dzieci poniżej 5 roku życia) w trakcie pandemii Covid liczba chorych spadła o 35% w porównaniu do okresu przed pandemią. W świetle nowych badań łączenie dwóch jednostek chorobowych staje się coraz mniej logiczne.

Bardzo interesujące są wyniki badań dotyczących wskaźników układu odporności w trakcie zachorowania na PIMS-TS oraz w okresie rekonwalescencji. W analizowanej grupie pacjentów autorka wykazała, że mediany stężeń immunoglobulin, składowych dopełniacza i odsetki subpopulacji limfocytów pozostawały w zakresie wartości referencyjnych. Świadczy to o przejściowych zaburzeniach układu odporności ograniczających się tylko do ostrej fazy choroby i nieskutkujących późniejszymi konsekwencjami.

Na podstawie analizy fenotypów klinicznych pacjentów z PIMS-TS oraz uzyskanych wyników badań laboratoryjnych i obrazowych autorka zaproponowała skalę ciężkości PIMS-TS. W dwunastopunktowej skali prawie połowę - 5 punktów stanowią dodatnie objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego. Analiza ROC i uzyskane wartości predykcyjne wskazują na dużą przydatność kliniczną i skuteczne narzędzie wczesnej stratyfikacji ryzyka w PIMS-TS.

Dyskusja

Jest poprowadzona sprawnie i zwięźle. Poszczególne grupy wyników badań są skrupulatnie omówione i porównywane z doniesieniami innych autorów. Autorka nie unika w dyskusji wskazywania na słabe strony i ograniczenia pracy, które często są efektem krytycznego spojrzenia na efekty swoich badań. Świadczy to o szerokiej wiedzy, pracowitości i dociekliwości autorki. Konstrukcja tego fragmentu rozprawy uwieńczona jest podsumowaniem, a właściwie ustosunkowaniem się do hipotezy badawczej. Doktorantka słusznie wskazuje na polifoniczny charakter kliniczny zespołu PIMS-TS u dzieci z dominującym zajęciem układu sercowo-naczyniowego.

Piśmiennictwo

Jego zakres, dobór i wykorzystanie świadczą o doskonałym przygotowaniu merytorycznym autorki.

Wnioski

Zwięzłe i trafne. Szczególnie przydatne klinicznie są wnioski 7 i 8 dotyczące układu sercowo-naczyniowego. Wnioski w pełni wypełniają przestrzeń otwartą przez hipotezę badawczą.

Podsumowanie

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Natalii Krysiak spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. Nr 2024 poz 1571 z późn. zm) i kwalifikuje się, jako podstawa do uzyskania stopnia doktora nauk medycznych. Przedstawiam bardzo pozytywną ocenę pracy. Rozprawa została wykonana poprawnie i starannie, wnosi nowe wartości do nauki, dowodzi posiadania wiedzy i pasji badawczej autorki.

Wnoszę o **wyróżnienie** rozprawy z powodu wyboru tematu trudnego, ale bardzo istotnego dla wiedzy o wieloukładowym PIMS-TS, znakomitej, rzetelnej jego realizacji oraz bardzo dużych walorów poznawczych ocenianej pracy. Pandemia koronowirusa pozostawiła wiele wciąż nieodkrytych konsekwencji dla zdrowia człowieka. Większość poczynionych w tej rozprawie obserwacji niesie nowe światło na te dotąd jeszcze nie odkryte obszary. Pozwala uporządkować dotychczasowy stan wiedzy i wytyczyć nowe kierunki poszukiwań.

