CENTRUM MEDYCZNEGO KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO
Klinika Pediatrii
01-813 Warszawa, Marymoncka 99/103
e-mail: tjackowska@cmkp.edu.pl; tel. 501126262

Warszawa, 05.09.2026

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarki Anny Kadziszewskiej

„Ocena wpływu wybranych czynników na ryzyko wystąpienia, przebieg oraz powikłania bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci"

Promotor: prof. dr hab. n. med. **Ewelina Gowin**

Dzieci z podejrzeniem bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (BZOM-R) wymagają pilnej diagnostyki i leczenia, w tym szybkiego wdrożenia odpowiedniej terapii przeciwdrobnoustrojowej. Śmiertelność w przypadku nieleczonego BZOM-R sięga 100%. Nawet przy optymalnym leczeniu mogą wystąpić powikłania chorobowe i zgony. U pacjentów, którzy przeżyli, często występują powikłania w tym neurologiczne.

Zapadalność na BZOM-R u dzieci różni się w zależności od wieku. Największa zapadalność jest we wczesnym niemowlęctwie. *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis* to najczęstsze przyczyny BZOM-R u niemowląt i dzieci powyżej pierwszego miesiąca życia.

Czynniki ryzyka BZOM-R obejmują: wrodzony lub nabyty niedobór odporności, wady anatomiczne rdzenia kręgowego, mózgu lub ucha wewnętrznego, nabyte wady czaszki, zakażenia okołooponowe takie jak zapalenie zatok, zapalenie wyrostka sutkowatego czy niedawno przebyte zapalenie ucha środkowego, kontakt z osobą chorą na zapalenie opon mózgowych, podróż do rejonu, w którym endemicznie występuje choroba meningokokowa.

U większości pacjentów z BZOM-R występuje gorączka oraz objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, takie jak sztywność karku, ból głowy, światłowstręt i drażliwość.

Jednak objawy kliniczne BZOM-R są zróżnicowane i nieswoiste, a żaden pojedynczy objaw nie jest patognomoniczny.

Celem pracy Doktorantki była analiza częstości występowania powikłań BZOM-R wśród dzieci oraz identyfikacja czynników ryzyka predysponujących do ich powstawania.

Cel główny to ocena wpływu wybranych czynników klinicznych, laboratoryjnych oraz immunologicznych na przebieg oraz ryzyko wystąpienia powikłań BZOM-R w populacji pediatrycznej.

Cele szczegółowe zawarte w 6 punktach to:

1. Charakterystyka powikłań po przebyciu BZOM-R oraz ich dalszych implikacji dla pacjenta.
2. Identyfikacja czynników klinicznych, demograficznych i środowiskowych (objawy choroby, wiek, płeć, szczepienia) wpływających na przebieg choroby i ryzyko powikłań.
3. Analiza częstości występowania zaburzeń odporności u dzieci hospitalizowanych z powodu BZOM-R.
4. Ocena wpływu parametrów układu immunologicznego (liczby krwinek białych, neutrofilii, poziomu immunoglobulin, składowych układu dopełniacza) na przebieg choroby i ryzyko powikłań.
5. Analiza częstości występowania i znaczenia klinicznego wybranych polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) w genach związanych z odpowiedzią immunologiczną nieswoistą (TLR2, TLR4, TIRAP, MBL2, CFH, CFHR3) w kontekście ciężkości przebiegu oraz występowania powikłań bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci.
6. Stworzenie profilu ryzyka (modelu predykcyjnego), który może pomóc w identyfikacji dzieci szczególnie narażonych na ciężki przebieg i powikłania neuroinfekcji bakteryjnych.

Na pracę doktorską składają się trzy publikacje, w tym jedna poglądowa i dwie oryginalne. Prace zostały opublikowane w latach 2021-2025. Sumaryczna punktacja **MNiSW wynosi 175 punktów (3 publikacje)**, a **Impact Factor: 1,6 (jedna publikacja).** Publikacje, składające się na

pracę doktorską, mają formę spójnego tematycznie cyklu. We wszystkich publikacjach doktorantka jest pierwszym autorem.

Praca poglądowa:

1. **Anna Kadziszewska**, Ewelina Gowin. Powikłania bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych w populacji pediatrycznej.

Klin Pediat. 2021;29(4):404–406.

IF=0.0; **MNiSW= 5 pkt.**

Prace oryginalne:

1. **Anna Kadziszewska**, Ewelina Gowin, Radosław Kadziszewski. Acute bacterial meningitis in Polish children – assessment of risk factors of neurological complications.

Pediatria Polska - Polish Journal of Paediatrics. **2023**;98(2):102-107.

doi:10.5114/polp.2023.128662.

IF= 0.0; **MNiSW 100 pkt.**

2. **Anna Kadziszewska**, Ewelina Gowin. Evaluation of immune risk factors for developing complications after bacterial meningitis in children.

Journal of Child Neurology. 2025;0(0) - opublikowana **2026** kwiecień; 41(4):539-544.

doi:10.1177/08830738251374541.

IF= 1.6; **MNiSW= 70 pkt.**

Zanim przejdę do omówienia i oceny publikacji najpierw odniosę się do wstępu rozprawy doktorskiej.

We wstępie doktorantka pisze:

1. *W Polsce od 2017 roku szczepienia przeciwko pneumokokom są obowiązkowe, co przyczyniło się do znacznego spadku zachorowalności na pneumokokowe ZOMR* – powołując się na pozycję 5. piśmiennictwa (*Polkowska A, Skoczyńska A, Paradowska-Stankiewicz I, et al. Pneumococcal meningitis before the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccineinto the national childhood immunization program in Poland. Vaccine.2019;37:1365–1373*) (**strona 9**). **Wniosek z tej publikacji jest inny.** Autorzy tej opublikowanej pracy w 2019 piszą, że Polska wprowadziła 10-walentną skoniugowaną szczepionkę przeciw pneumokokom (PCV10) do programu szczepień ochronnych dzieci w styczniu 2017 roku oraz o zmianach w systemie nadzoru nad

inwazyjną chorobą pneumokokową. W pracy analizują przypadki potwierdzone laboratoryjnie zgłoszone **w latach 2005–2015**, czyli przed 2017 rokiem. Wnioski z publikacji są następujące: wprowadzenie szczepionki PCV10 do krajowego programu szczepień **może mieć znaczący wpływ na obciążenie chorobami, zwłaszcza na liczbę zachorowań wywołanych przez szczepy niewrażliwe na antybiotyki. W tej pracy nie ma, bo nie może być wniosku (analiza przed 2017 rokiem), że szczepienia przeciwko pneumokokom przyczyniły się do znacznego spadku zachorowalności na pneumokokowe ZOM-R.**

2. Dalej Doktorantka pisze, że pozostaje to w zgodzie z danymi epidemiologicznymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego (PZH), które pokazują spadek liczby dziecięcych przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanych przez Streptococcus pneumoniae w Polsce – z 47 w 2015 roku do jedynie 6 w 2020 roku (6,7) – powołując się na pozycję 6 (*National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene (Poland). Infectious diseases and poisonings in Poland in 2015. Available from: https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2015/Ch_2015.pdf*) i 7 (*National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene (Poland). Infectious diseases and poisonings in Poland in 2020. Available from: https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2020/ Ch_2020. pdf*) piśmiennictwa (**strona 9**). Zgodnie z pozycją 6 piśmiennictwa (strona 112) w 2015 roku **47 przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanych przez Streptococcus pneumoniae zgłoszono w IV kwartale w całej populacji**, a nie u dzieci (**strona 9 wstępu**). Natomiast **w 2015 roku** w Polsce u dzieci zgłoszono **31 przypadków** zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanych przez Streptococcus pneumoniae (0-4 lata -20; 5-9 lat -7; 10-14 lat- 3; 15-19 lat -1). Faktem jest, że **w 2020 roku** (pozycja 7 piśmiennictwa) zgłoszono **6 przypadków** zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanych przez Streptococcus pneumoniae (0-4 lata -5; 5-9 lat -1; 10-14 lat- 0; 15-19 lat -0). Nie można roku 2020 porównywać w żadnej pracy w kontekście zmniejszenia liczby przypadków infekcji, bo był to rok pandemii COVID-19. Jako dowód w 2024 roku zgłoszono **31 przypadków** zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanych przez Streptococcus pneumoniae u dzieci, czyli tyle samo co w 2015 roku, po 7 latach szczepień, przy malejącej populacji dzieci (0-4 lata -16; 5-9 lat -5; 10-14 lat- 8; 15-19 lat -2).

3. **Dlaczego doktorantka we wstępie rozprawy doktorskiej nie przytacza żadnych danych epidemiologicznych dotyczących choroby meningokokowej: zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu. Przecież zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez *Neisseria meningitidis* (meningokoki) stanowiło problem kliniczny zawarty w pracy doktorskiej.**

Doktorantka w publikacjach oryginalnych stara się opisać cel główny pracy, czyli *ocena wpływu wybranych czynników klinicznych, laboratoryjnych oraz immunologicznych na przebieg oraz ryzyko wystąpienia powikłań bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych w populacji pediatrycznej.* **Nie można danych z jednego ośrodka odnieść do populacji pediatrycznej (strona 11).**

W opisie metod statycznych Doktorantka podaje, że do identyfikacji niezależnych czynników ryzyka wystąpienia powikłań neurologicznych wykorzystano **model regresji logistycznej wieloczynnikowej (strona 13). Proszę o podanie w której publikacji (tabeli czy rycinie) są wyniki przeprowadzonej analizy wieloczynnikowej, w której oceniono wpływ wielu czynników na wystąpienie powikłań.**

Materiał i metody - nie wiadomo jaka była grupa badana dzieci w wieku od 1. miesiąca do 17. roku życia, hospitalizowanych w latach 2010–2020. Wiemy, że do badania włączono pacjentów z rozpoznanym pneumokokowym lub meningokokowym ZOM-R. **Z badania wykluczono przypadki o nieznanej etiologii lub zakażenia wywołane innymi drobnoustrojami – nie napisano, ile to było przypadków, o jaką inną etiologię chodzi i dlaczego je wykluczono.**

Jako wynik pracy Doktorantka podaje, że do analizy włączono 59 dzieci – raczej to jest materiał, który Doktorantka tylko sobie znanymi metodami wybrała do dalszej analizy.

Dlaczego u części pacjentów (n = 30) i u jakiej części (jaki był dobór tej grupy) wykonano analizę (metodą PCR) polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) w genach kodujących białka uczestniczące w aktywacji odpowiedzi immunologicznej nieswoistej. <u>Nie ma uzasadnienia takiego wyboru.</u>

Na stronie 12 w rozprawie doktorskiej jest napisane: Analizie poddano: receptory toll-podobne (TLR2, TLR4, TLR9), białko adaptorowe TIRAP (Toll-interleukin-1 receptor domain-containing adaptor protein), białko wiążące mannozę (MBL2) oraz białka związane z

czynnikiem H (CFH i CFHR3). **Natomiast na stronie 14** w wynikach pracy, mamy informację, że w **drugim etapie badań** oceniono parametry odporności nieswoistej **u 47 pacjentów.** Stwierdzono, że nieprawidłowości w układzie dopełniacza (obniżone CH50) występowały u 9 dzieci i wykazywały trend w kierunku zwiększonego ryzyka powikłań neurologicznych (p = 0,064). W tym samym akapicie mamy informację *„Z kolei analiza 11 polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) w 7 genach wykazała, że wariant TIRAP rs8177374 również był na granicy istotności statystycznej (p = 0,054) w kontekście zwiększonej częstości powikłań".* To ilu pacjentów poddano analizie 47 czy 30 jak to jest w tabeli w publikacji w **Journal of Child Neurology.**

W wynikach swojej pracy **(strona 13)** Doktorantka podaje, że powikłania po przebytym BZOM-R stwierdzono u 71,18% dzieci. Poniżej Doktorantka odsetkowo podaje jakie objawy najczęściej były obserwowane. Przy tak małej grupie pacjentów (59 dzieci) powinny być podane dane liczbowe, a nie tylko odsetkowe. **Odsetek najczęściej obserwowanych objawów nie sumuje się do 100% więc nie można wnioskować czy te dane są prawdziwe i wiarygodne co podważa wartość pracy. Nie wiadomo też czy i u ilu pacjentów występował więcej niż jeden objaw związany z tematem pracy, czyli powikłanie po przebytym BZOM-R.**

Doktorantka pisze, że w analizie etiologicznej zakażenia pneumokokowe wiązały się z większym ryzykiem wystąpienia **wodogłowia (p < 0,03),** natomiast inne typy powikłań występowały z podobną częstością niezależnie od patogenu **(strona 13).** Tak jest podane w publikacji **Pediatria Polska**, która obejmowała 59 pacjentów, z tego u 45 potwierdzono etiologię *Neisseria meningitidis*, a u 14 pacjentów *Streptococcus pneumoniae*. Natomiast w pracy oryginalnej opublikowanej w **Journal of Child Neurology** analiza obejmowała 47 pacjentów (37 przypadków o etiologii meningokokowej, 10 pneumokowej). W tej grupie wodogłowie występowało u 1 pacjenta, u którego potwierdzono etiologię *Neisseria meningitidis*, a u 0 pacjentów (żadnego) z etiologią *Streptococcus pneumoniae*. W obu publikacjach okres badany był ten sam i obejmował lata 2010-2020 i prowadzony był w tym samym jednym ośrodku, a liczba przypadków o etiologii meningokokowej była o 8 mniejsza, a pneumokowej o 4 mniejsza. W publikacji **Pediatria Polska** podano, że wodogłowie wystąpiło u 21,43% z grupy 14 pacjentów *Streptococcus pneumoniae* (czyli u 3 pacjentów) i u 2% z grupy 45 pacjentów *Neisseria meningitidis* (**czyli u 0,9 pacjenta**). Co oznacza, że do

publikacji w **Journal of Child Neurology**, w której analizowano 11 polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) w 7 genach i porównywano częstości występowania alleli między pacjentami z powikłaniami a pacjentami bez powikłań, pomimo jak pisze Doktorantka w **Pediatrii Polskiej**, że zakażenia pneumokokowe wiązały się z większym ryzykiem wystąpienia wodogłowia ($p < 0,03$) (znamiennie większym- dopisek recenzenta) to u tych pacjentów nie oceniono. występowania badanych alleli. **Pragnę podkreślić, że było to jedyne istotne statystycznie ryzyko powikłań w obu grupach etiologicznych (meningokoki i pneumokoki).**

W publikacji **Pediatria Polska** i na stronie 14 doktoratu czytamy, że w grupie z powikłaniami odnotowano częstszą obecność drażliwości przy przyjęciu ($p < 0,04$; OR = 3,58). Dalej czytamy, że **nie wykazano istotnej zależności** pomiędzy ryzykiem powikłań, a bólów głowy. Natomiast w publikacji **Pediatria Polska** Doktorantka pisze, że powikłania obserwowano **rzadziej u pacjentów z bólami głowy** ($p < 0,03$, OR = 3,35) (znamiennie rzadziej- dopisek recenzenta) i z wybroczynami ($p < 0,02$, OR = 4,32) (znamiennie rzadziej- dopisek recenzenta). **Do żadnych z tych znamiennych czynników ryzyka, z wysokim ilorazem szans (OR) nie ma ryciny, tabeli.**

<u>Wniosek recenzenta</u>

<u>**Wstęp liczy niespełna 2 strony i jest przedstawiony skrótowo, bardzo pobieżnie i z merytorycznymi błędami**</u>**.**

Prace wchodzące w skład cyklu publikacji

<u>Praca poglądowa</u>

1. **Anna Kadziszewska**, Ewelina Gowin. Powikłania bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych w populacji pediatrycznej.
   Klin Pediat. 2021;29(4):404–406.
   IF=0.0; MNiSW= 5 pkt.

Praca została opublikowana w czasopiśmie **Klinika Pediatryczna w 2021 roku** (MNiSW= 5 pkt). Uważam, że artykuły z tego czasopisma nie powinny wchodzić w skład publikacji do doktoratu, publikacje **w Klinice Pediatrycznej to nie zaszczyt i wyróżnienie. Praca poglądowa jest opublikowana na dwóch stronach razem z piśmiennictwem.**

Akapit 2 strona 404 publikacji *„W latach 1997-2003 neuroinfekcje wywołane przez Hib stanowiły 25% bakteryjnych zakażeń OUN, w populacji dzieci w wieku 2-4 lata odsetek ten wynosił 53,3%. W pierwszym roku po wprowadzaniu szczepień ochronnych przeciwko Hib liczba przypadków zmniejszyła się o połowę"* – **pozycja 4 piśmiennictwa.**

Na podstawie tej pozycji *„Skoczyńska A, Gołębiewska A, Wróbel-Pawelczyk I, Kiedrowska M, Ronkiewicz P, Kuch A, Hryniewicz W. Zakażenia inwazyjne Haemophilus influenzae w Polsce w latach 1997-2020 (dane KOROUN), 2021* - nie można wyciągnąć takich wniosków.

Slajd „Zakażenia inwazyjne H. influenzae" pokazuje przedział wiekowy 0-4 lata i pomimo że brak danych liczbowych to pomiędzy rokiem 2007 (wprowadzenie szczepień), a rokiem 2008 nie widać na krzywej 50% obniżenia się zakażeń inwazyjnych wywołanych przez *Haemophilus influenzae* (nie BZOM-R). Slajd „Zakażenia inwazyjne H. influenzae u dzieci < 5 r.ż. (a nie 2-4 lata), 1997-2020" pokazuje o około połowę (brak danych liczbowych) spadek liczby izolatów/PCR+, a nie bakteryjnych zakażeń OUN.

Ponadto tabela 1 oparta na **9 pozycjach piśmiennictwa (podanych zbiorczo)** podaje jedną lub zakres wartości odsetkowej powikłań bakteryjnego ZOM-R.

Przy czym **pozycja 6 piśmiennictwa** dotyczy dorosłych (*„Clinical Features and Prognostic Factors in **Adults** with Bacterial Meningitis; N Engl J Med 2004; 351: 1849-1859; DOI: 10.1056/NEJMoa040845)*, **a pozycja 5 dotyczy zarówno dzieci jak i dorosłych** *„Bacterial Meningitis in the United States, 1998–2007; N Engl J Med 2011;364:2016-2025; DOI: 10.1056/NEJMoa1005384).*

<u>Praca oryginalna</u>

2. **Anna Kadziszewska**, Ewelina Gowin, Radosław Kadziszewski. *Acute bacterial meningitis in Polish children – assessment of risk factors of neurological complications.*
   Pediatria Polska - Polish Journal of Paediatrics. **2023**;98(2):102-107.

We wstępie czytamy, że celem badania, które przedstawiono i omówiono w publikacji jest ocena powikłań neurologicznych i identyfikacja czynników ryzyka OBZOM-R u **pacjentów pediatrycznych w Polsce**, w oparciu o zmienne kliniczne i laboratoryjne. Natomiast już w części materiał i metody dowiadujemy się, że **grupę badaną stanowiły dzieci hospitalizowane w jednym ośrodku** (Oddział Chorób Zakaźnych Szpitala Dziecięcego św. Józefa w Poznaniu) w latach 2010 - 2020. Zgodnie z danymi KOROUN w okresie 2010-2020

rozpoznano w całej populacji 2165 przypadków inwazyjnego zakażenia o etiologii *Neisseria meningitidis*[1] i 601 przypadków inwazyjnego zakażenia o etiologii *Streptococcus pneumoniae*[2] u dzieci poniżej 5 roku życia, czyli **praca dotyczy 2,1% (45/2165) pacjentów, u których rozpoznano OBZOM-R o etiologii *Neisseria meningitidis* i 2,3% pacjentów (14/601), u których rozpoznano OBZOM-R o etiologii *Streptococcus pneumoniae*.** Oczywiście są to przybliżone odsetki bowiem w przypadku *Neisseria meningitidis* obliczyłam dla całej populacji (a nie populacji pediatrycznej), a dla *Streptococcus pneumoniae* dla dzieci poniżej 5 roku życia, a nie poniżej 18 roku życia. **Jednak praca nie może być cytowana jako dane polskie, tylko dane dzieci hospitalizowanych w jednym ośrodku** i jak wyżej wykazałam w niewielkim odsetku.

Pomimo, że tytuł dotyczy ostrych bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych to w materiale pracy autorka pisze *„wykluczono przypadki o nieznanej etiologii lub wywołane przez inne patogeny"*. Nie podano ilu w analizowanym okresie hospitalizowano pacjentów z OBZOM-R. Autorka podaje w wynikach pracy (**to jest materiał a nie wynik**), że *„w okresie objętym badaniem, 75 dzieci było hospitalizowanych z powodu meningokokowego lub pneumokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych na Oddziale Chorób Zakaźnych w Szpitalu Dziecięcym św. Józefa w Poznaniu.* Ponadto autorka podaje w wynikach pracy (**to też jest materiał a nie wynik**): *„Grupę badawczą stanowiło 59 dzieci, które spełniały kryteria badania"*.

Wykluczono 16 pacjentów z grupy 75 objętej badaniem (**czyli 21%**), u których **nie udało się uzyskać danych dotyczących późnych powikłań. 1/5 pacjentów wykluczona z badania to dość duża grupa. Pacjenci powinni być wzięci do analizy klinicznej w trakcie hospitalizacji, których dane powinny być dostępne. Przecież czynniki ryzyka mogły już występować w trakcie hospitalizacji.**

Doktorantka (autorzy pracy) pisze, że analizowano pacjentów hospitalizowanych z powodu meningokokowego lub pneumokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Wprawdzie najczęstsze OBZOM-R to zakażenia o etiologii *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae* ale to nie jedyna etiologia tej choroby. Dlatego też tytuł tej publikacji powinien być zmieniony na „OBZOM-R o etiologii ***Neisseria meningitidis* i**

[1] https://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2021/03/Inwazyjna-choroba-meningokokowa-IChM-w-Polsce-w-2020-roku.pdf
[2] https://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2020/06/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-IChP-w-Polsce-w-2019-roku.pdf

***Streptococcus pneumoniae* – obserwacje własne**, a jest *„Acute bacterial meningitis in Polish children – assessment of risk factors of neurological complications".*

Autor każdej pracy ma prawo do wykluczeń, ale musi to merytorycznie uzasadnić, a nie robić dobrowolnie, dopasowując do postawionego sobie celu pracy.

W materiale pracy Doktorantka (autorzy) podaje, że wiek pacjentów był **od 1 miesiąca** do 17 lat w momencie hospitalizacji w grupie objętej badaniem, a po wykluczeniu aż 16 pacjentów (21%) wiek pacjentów wynosił **od 3 miesięcy** do 17 lat, co oznacza, że **wykluczono (ilu nie wiadomo) pacjentów w wieku poniżej 3 miesiąca, dla których OBZOM-R jest bardzo groźne, może zakończyć się nawet zgonem, czy odległymi następstwami, które są właśnie tematem tej publikacji.** W materiale Doktorantka (autorzy) podaje, że grupę badaną stanowiło 59 dzieci, z tego 76,27% o etiologii *Neisseria meningitidis,* **co po obliczeniu przez recenzenta tego doktoratu (nie znajdziemy tego w pracy)** było to 45 pacjentów **(59x100/45 daje 76,27%). W publikacji, w tabelach zawsze powinny być podawane dane liczbowe, a nie tylko procentowe jak to jest w tej publikacji, co znacznie podważa rzetelność publikacji.** Jeżeli grupa badana to 59 pacjentów, to u 14 pacjentów potwierdzono etiologię *Streptococcus pneumoniae* (tego też nie znajdziemy w pracy). Doktorantka (autorzy) podaje, że w tabeli 1 zaobserwowano (**raczej stwierdzono**) powikłania wraz z ich częstością i etiologią. W tabeli 1 podano, że zgon wystąpił u 3,33% pacjentów z etiologią *Neisseria meningitidis,* u żadnego ze *Streptococcus pneumoniae,* co w całej grupie daje 2,66%. **Jeżeli zmarł jeden pacjent z grupy 45 pacjentów z *Neisseria meningitidis* to daje 2,22, dwóch daje 4,44, a nie 3,33% jak podaje w Tabeli 1 Doktorantka (autorzy) pracy.** Jeżeli natomiast obliczenia dotyczyłyby grupy **75 pacjentów** to z tej publikacji nie wiemy u ilu pacjentów potwierdzono etiologię *Neisseria meningitidis lub Streptococcus pneumoniae,* a więc nie można potwierdzić rzetelności danych procentowych, tym bardziej że podano **„grupa badana to 59 pacjentów"**.

W artykule czytamy, że powikłania występowały częściej w zakażeniach *Neisseria meningitidis,* ale różnice nie były statystycznie istotne ($p < 0,73$). Podano, że pacjenci z zakażeniem *Streptococcus pneumoniae* mieli 13-krotnie większe ryzyko wystąpienia wodogłowia ($p < 0,03$). Są to dane statystyczne podane przez Doktorantkę (autorów), nie uzasadnione żadnymi danymi liczbowymi w tabelach lub na rycinach, dlatego trudno uznać, że są wiarygodne. W tabeli 1 czytamy, że **wodogłowie (hydrocephalus)** wystąpiło u 2,0% z

Neisseria meningitidis i 21,43%, ze *Streptococcus pneumoniae*, co po obliczeniu przez recenzenta tego doktoratu (nie znajdziemy tego w pracy) **był to jeden pacjent z *Neisseria meningitidis* ale daje to 2,22%, a nie 2,0% i trzech z 14 pacj**entów z OBZOM-R o etiologii *Streptococcus pneumoniae*, co faktycznie daje 21,43% jak podano w tabela 1. **Mam wątpliwości, czy faktycznie pacjenci z zakażeniem *Streptococcus pneumoniae* mieli 13-krotnie większe ryzyko wystąpienia wodogłowia ($p < 0,03$). Jeden pacjent z *Neisseria* i trzech ze *Streptococcus pneumoniae*. Przy tak małej liczebności pacjentów istotności statystyczne i iloraz szans są dyskusyjne.**

Dalej Doktorantka (autorzy) podaje, że na rycinie 1 pokazano, że powikłania występowały istotnie częściej u pacjentów poniżej 34. miesiąca życia (czułość 66,67%, swoistość 76,47%; 95 CI%: 0,58–0,86). **A rycina 1 pokazuje wykres pudełkowy, w którym jest mediana wieku pacjentów z powikłaniami (ok. 64 mies.) oraz bez powikłań (ok. 17,5 mies.),** zaznaczone jest minimum i maximum oraz kwartyle wieku występowania powikłań. **Nie ma na tej rycinie nic o częstości ani o czułości i swoistości powikłań. W publikacji nie ma też tabeli, ryciny obrazującej te dane.**

Dane o wieku pacjentów z powikłaniami i bez powikłań podane są w tabeli 2, ale nie wiemy, czy to jest **mediana czy średnia wieku pacjentów.**

Doktorantka (autorzy) podaje, że czas hospitalizacji był istotnie dłuższy u pacjentów z powikłaniami i to mamy podane w tabeli 2. Brak jest w tabeli informacji, że u tych pacjentów była **dłuższa antybiotykoterapia** jak zostało podane w tekście pracy. **Brak jest danych liczbowych, a przecież długość hospitalizacji nie jest tożsamy z długością antybiotykoterapii.**

Doktorantka (autorzy) podaje, że 44,1% pacjentów wymagało hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii, co jednak nie zwiększało ryzyka powikłań ($p < 0,15$). **Ale nie wiemy o jakich pacjentów chodzi, wszystkich czy tych z powikłaniami.**

Doktorantka (autorzy) podaje liczba neutrofili była istotnie niższa u pacjentów z powikłaniami niż bez powikłań. **Czy to ma znaczenie przy OBZOM-R bez uwzględnienia wieku pacjentów, poniżej 4 i powyżej 4 lat, dla których to przedziałów wiekowych są odmienne normy neutrofili.** Dzieci z powikłaniami miały 64 mies. (powyżej 4 lat), a bez powikłań 17,5 mies. (poniżej 4). Tym bardziej, że nie było różnicy znamiennej statystyczne w CRP (C-reactive protein) i PCT (prokalcytonina).

Doktorantka (autorzy) podaje, że powikłania obserwowano istotnie częściej u pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej 340 × $10^3/\mu l$ (czułość 66,67%, swoistość 76,47%). **Rycina 3 przedstawia tylko medianę liczby płytek u pacjentów z powikłaniami oraz bez powikłań, a także zaznaczone jest minimum i maximum oraz kwartyle liczby płytek**. Nie ma na tej rycinie ani w tabeli danych o czułości i swoistości, co Doktorantka (autorzy) podaje w tekście.

Doktorantka (autorzy) podaje, że powikłania obserwowano rzadziej u pacjentów z wybroczynami ($p < 0,02$, OR = 4,32) i bólami głowy ($p < 0,03$, OR = 3,35). Dzieci z drażliwością były 3,58 razy bardziej narażone na rozwój powikłań ($p < 0,04$, OR = 3,58). **Potwierdzenia tych obliczeń nie znajdziemy ani na rycinach czy tabelach. Nie wiemy też ilu było pacjentów w każdej z tych grup, co czyni te dane miało wiarygodne.**

W dyskusji artykułu Doktorantka (autorzy) **podaje, że wskaźnik szczepień przeciwko Neisseria meningitidis jest niski (<30% u dzieci poniżej 5 lat) nie podając skąd są te dane – brak podania źródła danych.**

W dyskusji artykułu Doktorantka (autorzy) **podaje, że przypadki wodogłowia** były istotnie częstsze w zakażeniach wywołanych przez Streptococcus pneumoniae analizowanych od stycznia 2010 do grudnia 2020, niż w cytowanym piśmiennictwie. Doktorantka (autorzy) uważa, że jest to wynikiem mniejszej częstości występowania inwazyjnych zakażeń wywołanych przez Streptococcus pneumoniae, dzięki szczepieniom, które w Polsce rozpoczęły się w 2017 roku. Według schematu szczepień przeciwko Streptococcus pneumoniae (1 i 2 rok życia) mogło to dotyczyć dzieci, które kończą szczepienia w 2019 i 2020 roku. Faktycznie dystrybucja izolatów szczepionkowych u dzieci <5 lat w 2020 wg danych KOROUN wynosiła 26 przypadków, gdy w poprzednich latach rocznie było od 51 do 75 przypadków. **Tylko 2020 rok to rok pandemii COVID-19 i nie można takich wniosków wyciągać, bowiem w tym roku była znacznie mniejsza liczba wszystkich infekcji u dzieci. W 2017 i 2018 roku wg KOROUN odpowiednio było 51 i 75 izolatów szczepionkowych u dzieci <5 lat. W 2019 i 2021 było odpowiednio 53 i 61 izolatów szczepionkowych u dzieci <5 lat, czyli nie ma zmniejszenia liczby przypadków inwazyjnych zakażeń wywołanych przez Streptococcus pneumoniae.**

Doktorantka (autorzy) podaje, że czynnikami prognostycznymi nieprawidłowości neurologicznych na podstawie badań laboratoryjnych były: liczba płytek krwi powyżej 340 ×

$10^3/\mu l$, liczba neutrofili poniżej 13,3 × $10^3/\mu l$ i poziom hemoglobiny poniżej 12 g/dl. Na rycinie 3,4 i 5 widać różnice w medianie, a w tabeli 2 podane są znamienności statyczne.

W przypadku liczby płytek krwi czułość 66,67% i swoistość: 76,47% to umiarkowane wskaźniki dla potwierdzenia wykrywania czy wykluczenia dzieci z powikłaniami. W przypadku stężenie hemoglobiny swoistość wynosząca 47,06% oznacza, że test słabo radzi sobie z identyfikowaniem dzieci bez powikłań. O liczbie neutrofili, która była istotnie niższa u pacjentów z powikłaniami pisałam wcześniej, że ze względu na wiek pacjentów nie można interpretować danych o czułości (66,67%) i swoistości (88,24%).

Doktorantka (autorzy) pisze we wnioskach, że zidentyfikowanie pacjentów z czynnikami ryzyka powikłań neurologicznych po OBZOM-R i zapewnienie wielodyscyplinarnej opieki jest ważne z czym trudno się nie zgodzić. Nie ma wątpliwości, że badania nad czynnikami rokowniczymi w przebiegu OBZOM-R są ważne i konieczne. Jednak mam wątpliwości, czy tylko dzieci, obciążone wysokim ryzykiem powinny mieć zapewnioną opiekę neurologiczną, psychologiczną i audiologiczną – jak pisze Doktorantka (**strona 17**). Grupa dzieci po OBZOM-R w systemie opieki zdrowotnej jest niewielka (średnio 5-6 dzieci na rok w jednym ośrodku, a może i województwie) i według mojej opinii wszystkie dzieci powinny mieć zapewnioną opiekę. **Dlatego trudno mi się zgodzić z tym wnioskiem.**

3. **Praca oryginalna - Anna Kadziszewska**, Ewelina Gowin ***„Evaluation of immune risk factors for developing complications after bacterial meningitis in children"*** opublikowana w **Journal of Child Neurology** 2026 kwiecień; 41(4):539-544. **(IF= 1.6; MNiSW= 70 pkt.)**

Doktorantka (autorzy) w pracy ocenia czynnika ryzyka immunologicznego rozwoju powikłań po bakteryjnym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci. W badaniu Doktorantka analizuje wybrane komponenty układu odpornościowego oraz częstość występowania polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w genach zaangażowanych w odpowiedź immunologiczną u dzieci po OBZOM-R, ze szczególnym uwzględnieniem ich potencjalnej roli w rozwoju powikłań poinfekcyjnych. **Badaniem objęto 47 dzieci hospitalizowanych w latach 2010–2020 w jednym ośrodku (co w dyskusji jest podkreślone jako ograniczenie pracy) z powodu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego przez pneumokoki (10 przypadków) lub meningokoki (37 przypadków).**

Doktorantka (autorzy) w tabeli 1 wymienia 8 powikłań (zaburzenia funkcji poznawczej, wysięk podtwardówkowy, ogniskowe deficyty neurologiczne, zaburzenia słuchu, wodogłowie, ropień, padaczka, zgon) **ale nie wiemy czy w przypadku meningokoków wykryto 30 na 37, a pneumokoków 8 na 10 powikłań, czy występowały one w tylu przypadkach, bowiem niejasne jest czy u niektórych pacjentów mogło występować więcej niż jedno powikłanie. Takiej informacji brak jest w tekście pracy.** Dopiero w dyskusji, a nie wynikach czytamy, że powikłania stwierdzono u 59,6% w grupie badanej (co daje przy wyliczeniu przez recenzenta, że było to w 28 przypadkach na 47 włączonych do badania pacjentów z OBZOM-R zarówno o etiologii meningokokowej jak i pneumokowej). **Brak jest informacji o powikłaniach w zależności od etiologii.**

W pracy Doktorantka (autorzy) podaje, że analizowano poziomy immunoglobulin (IgA, IgM, IgG), które były prawidłowe. **Z pracy nie wynika, kiedy te poziomy były oznaczane, czy w trakcie OBZOM-R, czy po zakończeniu. Podobnie z aktywnością dopełniacza (C3, C4, CH50).** Czytamy – ***przeprowadziliśmy retrospektywna analizę....*** **Dopiero w dyskusji (a nie materiale i metodach) czytamy, że układ odpornościowy pacjenta został zbadany w dobrym stanie zdrowia, co można pośrednio wnioskować, że po wyleczeniu.**

W pracy Doktorantka (autorzy) podaje, że analizowano 11 polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w 7 genach. Polimorfizm pojedynczego nukleotydu TIRAP rs8177374 wykazał trend graniczny w kierunku istotności ($p = 0,054$).

Praca kończy się wnioskiem, że bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych może prowadzić do powikłań długoterminowych. Zaburzenia układu dopełniacza i predyspozycje genetyczne są ważnymi czynnikami prognostycznymi wpływającymi na wyniki leczenia.

Doktorantka (autorzy) w dyskusji tłumaczy, że dzięki szczepieniom profilaktycznym liczba zakażeń bakteryjnych, w tym zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, znacznie spadła, co utrudnia zebranie bardziej znaczącej grupy badawczej. **Trudno się, z tym zgodzić w przypadku zakażeń o etiologii meningokokowej i pneumokowej. Można to wykazać w przypadku etiologii *Haemophilus influenzae*, ale ta grupa nie jest analizowana. Ponadto nie ma obowiązkowych szczepień przeciwko meningokokom, a szczepienia przeciwko pneumokokom rozpoczęły się w 2017 roku, a analizowany materiał to lata 2010-2020.**

Doktorantka opiera swój wniosek na danych epidemiologicznych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego (PZH) **ale z 2020 roku to rok epidemii COVID-u – nic bardziej**

błędnego. Faktem jest spadek liczby dziecięcych przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanych przez *Streptococcus pneumoniae w Polsce – z 47 w 2015 roku do jedynie 6 w 2020 roku.* Natomiast według danych epidemiologicznych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego (PZH) u dzieci (0-19 lat) **już w 2022 roku potwierdzono 24 przypadki[3], a w 2024 roku 31 przypadków[4].** Dane te były dostępne w trakcie przygotowywania publikacji i doktoratu.

Doktorat kończy się 7 (A-G) wnioskami, które powinny być zgodne z celami pracy.

We wstępie Doktorantka podaje 6 celów szczegółowych:

1. Charakterystyka powikłań po przebyciu BZOM-R oraz ich dalszych implikacji dla pacjenta (**Pediatria Polska; Journal of Child Neurology**).

   Doktorantka wprawdzie w pracach oryginalnych podaje procentowe liczby pacjentów z powikłań neurologicznych po OBZOM-R (meningokokowym lub pneumokokowym) i zaleca wielodyscyplinarną opiekę, ale czy to jest wystarczające do opisania celu „dalsze implikacje dla pacjenta"

   We wniosku doktorantka pisze, że **OBZOM-R** jest obarczone wysokim ryzykiem powikłań neurologicznych, które w znacznym stopniu mogą wpływać na dalszy rozwój psychoruchowy dzieci. **Pragnę podkreślić, że rozwój psychoruchowy dziecka to pierwsze 3 lata życia, a podane objawy dotyczą też dzieci starszych i mogą wpływać ale na rozwój psychiczny dziecka.**

2. Identyfikacja czynników klinicznych, demograficznych i środowiskowych (objawy choroby, wiek, płeć, szczepienia) wpływających na przebieg choroby i ryzyko powikłań.

   Odpowiedź na ten cel zawarta jest we wniosku B i C. Jak zinterpretuje Doktorantka fakt, że czas hospitalizacji i antybiotykoterapia były istotnie dłuższe u pacjentów z powikłaniami, a 44,1% pacjentów, które wymagały hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii, nie miały zwiększonego ryzyka powikłań. Brak jest tabel, rycin, danych liczbowych, które potwierdzałyby te obliczenia, dlatego moje wątpliwości. (Pediatria Polska)

[3] https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/Ch_2022.pdf
[4] https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2024/Ch_2024.pdf

3. Analiza częstości występowania zaburzeń odporności u dzieci hospitalizowanych z powodu BZOM-R (podane w **Journal of Child Neurology**).
4. Ocena wpływu parametrów układu immunologicznego (liczby krwinek białych, neutrofilii, poziomu immunoglobulin, składowych układu dopełniacza) na przebieg choroby i ryzyko powikłań.

   Doktorantka podaje (strona 17), że niskie stężenie hemoglobiny (<12 mg/dL), wysoki poziom płytek krwi (>340 x10^3/μL) oraz obniżona liczba neutrofilii (<13.8 x10^3/μL) jako parametry prognostyczne może w przyszłości przyczynić się do opracowania narzędzi wspierających podejmowane decyzje kliniczne (**Pediatria Polska;** nie potwierdzono w **Journal of Child Neurology**).

   Jakie widzi Doktorantka narzędzia, które wpłyną na decyzje kliniczne, przy stężeniu hemoglobiny np. 11 mg/dL, przy liczbie płytek krwi np. 380 x10^3/μL. Proszę podanie praktycznych „narzędzi wspierających podejmowane decyzje kliniczne" – co lekarz, dyżurny ma zrobić przy przyjęciu pacjenta do szpitala, przy wypisie ze szpitala.
5. Analiza częstości występowania i znaczenia klinicznego wybranych polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) w genach związanych z odpowiedzią immunologiczną nieswoistą (TLR2, TLR4, TIRAP, MBL2, CFH, CFHR3) w kontekście ciężkości przebiegu oraz występowania powikłań bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci (podane w **Journal of Child Neurology**).
6. Stworzenie profilu ryzyka (modelu predykcyjnego), który może pomóc w identyfikacji dzieci szczególnie narażonych na ciężki przebieg i powikłania neuroinfekcji bakteryjnych (**Journal of Child Neurology**).

   W ostatnim wniosku (G) Doktorantka pisze, że analiza genetyczna oraz ocena parametrów układu immunologicznego mogą stanowić w przyszłości istotne narzędzia identyfikacji pacjentów z grupy ryzyka ciężkiego przebiegu neuroinfekcji i późnych powikłań, co może przełożyć się na personalizację leczenia i profilaktyki.

   Zgadzam się co do identyfikacji dzieci szczególnie narażonych na ciężki przebieg i powikłania neuroinfekcji bakteryjnych jak to jest w celu szczegółowym. Ale nie bardzo wiem, jak to ma się przełożyć na personalizację leczenia. Przecież znamy pojęcie „złotej godziny" w leczeniu OBZOM-R, szczególne o etiologii *Neisseria*

meningitidis. **Czy personalizacja leczenia jest rozumiana jako długość leczenia antybiotykami, a profilaktyka jako wybór grupy do szczepienia.**

Podsumowanie

Rozprawa liczy 53 strony, opatrzona jest **krótkim 1 stronicowym streszczeniem** w j. polskim i angielskim, 22 pozycjami piśmiennictwa ułożonymi zgodnie z kolejnością cytowania w pracy doktorskiej. Zawiera pisemne oświadczenia Doktorantki i współautorów o udziale w publikacjach. Rozprawa zawiera 3 publikacje wchodzące w skład pracy doktorskiej.

Do rozprawy dołączono pozytywną zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (uchwała numer: 723/20 z dnia 4 listopada 2020 r.) na temat badania *„Ocena roli wybranych czynników immunologicznych w etiopatogenezie bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Analiza rodzinna w oparciu o materiał własny Katedry i Zakładu Profilaktyki Zdrowotnej UM im K. Marcinkowskiego w Poznaniu".*

Do rozprawy dołączono pozytywną zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (uchwała numer: 54/23 z dnia 12 stycznia 2023 r.) na temat badania *„Ocena wpływu wybranych czynników na ryzyko wystąpienia, przebieg oraz powikłania bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci".*

Uważam, że wybór tematu pracy doktorskiej jest ważny i aktualny.

Zgodnie z:

a) **warunkami określonymi w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668), który mówi, że przedmiotem rozprawy doktorskiej jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, oryginalne rozwiązanie w zakresie zastosowania wyników własnych badań naukowych**

b) **uchwałą senatu UMP nr 211/2024 w sprawie określenia zasad postępowania w sprawie nadawania stopnia doktora w UMP, w którym podane są <u>minimalne wymogi</u> osiągnięcia naukowego czytamy, że warunki jakie musi spełniać cykl publikacji to powiązane ze sobą publikacje naukowe, w którym osoba ubiegająca się o nadanie stopnia naukowego doktora jest <u>pierwszym autorem</u> <u>przynajmniej w trzech publikacjach</u>, z których**

- trzy publikacje są za 40 punktów MNISW każda (w tym jedna oryginalna). Ten warunek nie jest spełniony. Jedna publikacja ma 5 punktów MNISW, liczy niespełna 2 strony razem z piśmiennictwem i jedną tabelą.
- dwie publikacje są za 70 punktów MNISW każda (w tym jedna oryginalna). Ten warunek jest spełniony. Jedna publikacje za 70 punktów MNISW i IF-1,6. – Journal of Child Neurology. Druga publikacje za 100 punktów MNISW i IF-0,0.- Pediatria Polska. Do publikacji w Pediatrii Polskiej mam dużo zastrzeżeń metodologicznych i merytorycznych. Uważam, że wyniki nie zostały starannie opracowane i przedstawione. Ponadto przy porównaniu dwóch oryginalnych publikacji ze zbliżonego materiału mam wątpliwości co do rzetelności danych.
- jedna publikacje oryginalna ma minimum 100 punktów MNISW (Pediatria Polska) - ten warunek jest spełniony.

We wszystkich publikacjach współautorem jest promotor. Ten warunek jest spełniony.
W związku z minimalnymi wymogi UMP warunki jakie musi spełniać cykl publikacji to powiązane ze sobą publikacje naukowe, w którym osoba ubiegająca się o nadanie stopnia naukowego doktora jest pierwszym autorem PRZYNAJMNIEJ W TRZECH PUBLIKACJACH to rozprawa doktorska takie wymogi spełnia.

Uważam, że wybór tematu pracy doktorskiej jest ważny i aktualny. Opublikowane zostały wyniki badań w dwóch pracach oryginalnych, przeprowadzone na bardzo zbliżonej grupie pacjentów hospitalizowanych w jednym ośrodku, w tym samych latach 2010-2020. Jednak wyniki jak i wstęp Doktoratu zawierają rozbieżności, które powinny zostać uzasadnione w czasie publicznej obrony.
Zatem wnioskuję do Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu o dopuszczenie lekarki Anny Kadziszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n med. Teresa Jackowska
Kierownik Kliniki Pediatrii
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego