

Warszawa, dnia 22 czerwca 2026 r.

R E C E N Z J A

**rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Rutkowskiej
pt. „Charakterystyka zapaleń wątroby w przebiegu
pierwotnych zakażeń herpeswirusowych
(wirusem Epsteina-Barr oraz wirusem cytomegalii) u dzieci”**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Maria Pokorska-Śpiewak

Klinika Chorób Zakaźnych Wiekii Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wysoka Rado, przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska podejmuje istotny, a jednocześnie wciąż niedostatecznie poznany problem kliniczny — zapalenie wątroby rozwijające się w przebiegu pierwotnych zakażeń herpeswirusami: wirusem Epsteina-Barr (EBV) oraz wirusem cytomegalii (CMV) u dzieci. Z zajęcie wątroby towarzyszy objawowej mononukleozie u znacznego odsetka chorych. Mimo to dane dotyczące populacji pediatrycznej są zdecydowanie uboższe niż te odnoszące się do dorosłych, patogenesa uszkodzenia hepatocytów pozostaje niejasna, a w piśmiennictwie brakuje ujednoliconych kryteriów diagnostycznych oraz zaleceń terapeutycznych.

Wybór tematu uważam zatem za w pełni uzasadniony i wartościowy zarówno poznawczo, jak i z punktu widzenia codziennej praktyki pediatrycznej i zakaźnej. Identyfikacja czynników cięższego przebiegu choroby oraz pacjentów wymagających pogłębionej obserwacji ma bezpośrednie przełożenie na bezpieczeństwo i jakość opieki nad dzieckiem. Doktorantka trafnie dostrzegła tę lukę i podjęła próbę jej wypełnienia.

Forma i konstrukcja rozprawy

Rozprawa ma formę spójnego tematycznie cyklu trzech oryginalnych, pełnotekstowych prac, opublikowanych w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym:

1. Rutkowska M., Pokorska-Śpiewak M. *Epstein Barr Virus Hepatitis – A Mild Clinical Symptom or a Threat?* *Vaccines* **2023**; 11: 1119 [IF 5,2; MNiSW 140];

2. Rutkowska M., Pokorska-Śpiewak M. *The influence of steroid therapy of complications of infectious mononucleosis on the course of Epstein-Barr virus hepatitis.* *Clin Exp Hepatol* **2023**; 9(4): 375–385 [IF 1,5; MNiSW 200];

3. Rutkowska M., Pokorska-Śpiewak M. *The impact of acute CMV coinfection on the course of EBV hepatitis in children.* *Clin Exp Hepatol* **2025**; 11(3): 279–288 [IF 1,7; MNiSW 20].

Łączny współczynnik wpływu (IF) cyklu wynosi 8,4, a sumaryczna punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego — **360 punktów**. Wartości te należy uznać za bardzo dobre, zwłaszcza w odniesieniu do rozprawy opartej na badaniach klinicznych w populacji pediatrycznej. Podkreślenia wymaga fakt, że Doktorantka jest pierwszym autorem wszystkich trzech publikacji, a jej indywidualny wkład merytoryczny — potwierdzony oświadczeniami współautora — wyniósł odpowiednio 80%, 90% i 90% i obejmował koncepcję pracy, metodykę, zbieranie i analizę danych, interpretację wyników oraz napisanie manuskryptów. Świadczy to jednoznacznie o wiodącej roli kandydatki i o jej zdolności do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Na rozprawę składają się ponadto: streszczenia w języku polskim i angielskim, wstęp uzasadniający połączenie publikacji w jeden cykl wraz z komentarzem do osiągnięcia naukowego na tle dotychczasowego stanu wiedzy,

założenia i cele pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie łączące wyniki, wnioski, oświadczenia współautorów oraz bibliografia (66 pozycji).

Układ pracy jest typowy i prawidłowy, a dobór piśmiennictwa — adekwatny i aktualny — świadczy o dobrym przygotowaniu teoretycznym Autorki.

Cele pracy

Doktorantka sformułowała trzy jasno przedstawione cele, logicznie wynikające z dotychczasowego stanu wiedzy i wzajemnie się uzupełniające:

1. analizę przebiegu klinicznego zapalenia wątroby u dzieci z pierwotnym zakażeniem EBV, z uwzględnieniem oceny laboratoryjnej funkcji wątroby oraz badania ultrasonograficznego jamy brzusznej;

2. porównanie przebiegu zapalenia wątroby u dzieci leczonych glikokortykosteroidami (z powodu pozawątrobowych powikłań mononukleozy zakaźnej) z grupą pacjentów nieotrzymujących takiej terapii;

3. porównanie przebiegu zapalenia wątroby u dzieci z serologicznie potwierdzonym pierwotnym zakażeniem EBV oraz u dzieci z koinfekcją EBV/CMV.

Materiał i metody

Podstawę rozprawy stanowią retrospektywne analizy kliniczne oparte na dokumentacji medycznej dzieci w wieku od 18 miesięcy do 18 lat, hospitalizowanych z powodu zapalenia wątroby w przebiegu pierwotnej infekcji EBV w Klinice Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz w Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie w okresie od listopada 2017 r. do maja 2024 r. Kryteria włączenia (potwierdzenie ostrego zakażenia EBV obecnością przeciwciał IgM anty-VCA metodą chemiluminescencji oraz aktywność aminotransferazy alaninowej

(ALT) przekraczająca górną granicę normy dla płci i wieku) i kryteria wyłączenia zostały zdefiniowane precyzyjnie i jednoznacznie.

Na szczególne uznanie zasługuje liczebność analizowanych grup — odpowiednio 166, 166 i 244 dzieci — która, jak na populację pediatryczną i stosunkowo rzadko opisywany problem kliniczny, jest imponująca i wyróżnia tę pracę na tle dostępnego piśmiennictwa, opartego najczęściej na znacznie mniejszych grupach. Analizie poddano starannie dobrany zestaw parametrów klinicznych, laboratoryjnych (aktywność ALT, aminotransferazy asparaginianowej – AST, gamma-glutamylotranspeptydazy – GGTP, stężenie bilirubiny z frakcjami, morfologia krwi, białko C-reaktywne – CRP, prokalcytonina) i obrazowych (USG jamy brzusznej). Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem licencjonowanego programu STATISTICA 13.3, stosując właściwie dobrane testy nieparametryczne oraz testy dla zmiennych jakościowych przy poziomie istotności $p < 0,05$.

Praca nie budzi zastrzeżeń od strony planu badań, doboru materiału ani zastosowanej metodyki — opis metod jest przejrzysty i umożliwia odtworzenie analizy.

Wyniki

W pierwszej publikacji Autorka scharakteryzowała przebieg zapalenia wątroby w toku pierwotnej infekcji EBV, wykazując m.in. dynamikę zmian aktywności aminotransferaz (utrzymujące się podwyższenie ALT przez pierwsze trzy tygodnie choroby oraz dwuszczytowy przebieg aktywności AST), a także cholestatyczny fenotyp choroby u 10,84% pacjentów, u których we wszystkich przypadkach stwierdzono ultrasonograficzne cechy bezkamiczego zapalenia pęcherzyka żółciowego. Praca ta stanowi punkt wyjścia dla kolejnych, pogłębionych analiz.

W drugiej publikacji, dotyczącej rzadko podejmowanego i kontrowersyjnego zagadnienia, wykazano, że krótkotrwała steroidoterapia stosowana z powodu pozawątrobowych powikłań mononukleozy wiąże się z niższą aktywnością aminotransferaz w początkowej fazie choroby, nie wpływając jednak na parametry cholestazy ani na częstość nieprawidłowości w USG. Cenne klinicznie jest spostrzeżenie, że wczesne obniżenie aktywności ALT i AST może maskować rzeczywistą dynamikę choroby, co uzasadnia konieczność kontroli enzymów po zakończeniu leczenia.

W trzeciej publikacji Autorka wykazała, że serologicznie potwierdzona koinfekcja CMV wiąże się z bardziej nasilonymi objawami cholestazy, częstszymi nieprawidłowościami wątroby i dróg żółciowych w USG oraz cięższym przebiegiem zapalenia wątroby w początkowej fazie choroby. Wprowadzenie autorskich kryteriów cięższego przebiegu choroby pozwoliło na ilościowe ujęcie tej obserwacji.

Wyniki wszystkich trzech prac przedstawiono czytelnie, w formie opisowej, tabelarycznej i graficznej, a ich interpretacja jest poprawna i wyważona.

Wartość naukowa i poznawcza

Za najważniejsze osiągnięcia rozprawy uznają: scharakteryzowanie przebiegu zapalenia wątroby w przebiegu pierwotnego zakażenia EBV na jednej z liczniejszych w piśmiennictwie grup pediatrycznych; oryginalną analizę wpływu steroidoterapii na przebieg tego zapalenia u dzieci — zagadnienia dotychczas opisywanego w sposób niejednoznaczny; oraz nowatorskie porównanie przebiegu choroby w monoinfekcji EBV i w koinfekcji EBV/CMV. Wnioski płynące z pracy mają wymierne znaczenie praktyczne — wskazują parametry pozwalające zidentyfikować pacjentów z cięższym, cholestatycznym przebiegiem choroby, uzasadniają monitorowanie aktywności aminotransferaz po zakończeniu steroidoterapii oraz zwracają uwagę na cięższy przebieg

choroby w przypadku koinfekcji CMV. Rozprawa wnosi zatem istotny wkład we współczesną wiedzę pediatryczną i hepatologiczną.

Uwagi i pytania do dyskusji

Przedstawione poniżej uwagi mają charakter dyskusyjny i w żaden sposób nie umniejszają wartości rozprawy. Chciałbym, aby stanowiły one punkt wyjścia do dyskusji w trakcie publicznej obrony:

1. Rozpoznanie koinfekcji CMV oparto na badaniu serologicznym (przeciwciała IgM), które — jak słusznie zauważa sama Autorka w publikacji nr 3 — może dawać wyniki fałszywie dodatnie wskutek reakcji krzyżowej. Jak Doktorantka planuje weryfikację tego rozpoznania w dalszych badaniach (np. metodą PCR, oznaczeniem antygenemii lub serokonwersją IgG)?

2. Kryteria „cięższego przebiegu choroby” zostały stworzone na potrzeby niniejszego badania. Czy Autorka rozważa ich prospektywną walidację, a jeśli tak — w jaki sposób?

3. W świetle wykazanego „maskującego” wpływu glikokortykosteroidów na aktywność aminotransferaz — jaki schemat kontroli laboratoryjnej po zakończeniu steroidoterapii Autorka uznałaby za optymalny w codziennej praktyce klinicznej?

Autorka nie ustrzegła się również drobnych błędów edytorskich i literowych, które jednak nie mają istotnego znaczenia i nie wpływają na merytoryczną wartość pracy.

Wnioski

Sformułowane przez Doktorantkę wnioski są przedstawione w sposób przejrzysty, w pełni odpowiadają postawionym celom i znajdują poparcie w

uzyskanych wynikach. Mają one istotne aspekty poznawcze oraz praktyczne, użyteczne w codziennej opiece nad dzieckiem z mononukleozą zakaźną.

Ocena końcowa i wniosek

Reasumując, oceniana rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie istotnego problemu naukowego, potwierdza ogólną wiedzę teoretyczną kandydatki w dyscyplinie nauki medyczne oraz dowodzi jej umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Wysoka wartość merytoryczna cyklu, jego spójność tematyczna, znaczący dorobek publikacyjny (łącznie IF 8,4) oraz wiodąca, pierwszoautorska rola Doktorantki zasługują na szczególne uznanie.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Magdaleny Rutkowskiej pt. *„Charakterystyka zapaleń wątroby w przebiegu pierwotnych zakażeń herpeswirusowych (wirusem Epsteina-Barr oraz wirusem cytomegalii) u dzieci”* spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. — Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Wobec tego mam zaszczyt zwrócić się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o **dopuszczenie** Doktorantki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora, w tym do publicznej obrony.

Kierownik II Kliniki Pediatrii

Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP

17. The following information is available for the year ended 31st December 2019:

Dr. J. K. Singh, Director, CHAP