



I KATEDRA OTOLARYNGOLOGII

KLINIKA OTOLARYNGOLOGII ONKOLOGII GŁOWY I SZYI

Kierownik: prof. dr hab. med. WIOLETTA PIETRUSZEWSKA

90-153 Łódź ul. Kopcińskiego 22

tel./fax. 042 6 785 785; e-mail: [klinikaorl@umed.lodz.pl](mailto:klinikaorl@umed.lodz.pl)

Łódź 26.01.2024 r.

Ocena rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Aleksandry Kwaśniewskiej  
(z domu Romanowicz)

pt. „Ocena częstości występowania objawów otolaryngologicznych, ogólnych oraz  
miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w przebiegu infekcji COVID-19”

Pandemia COVID-19 miała ogromny wpływ na ludzi na całym świecie. Wpłynęła ona na życie ludzkie w zakresie wielu aspektów jak: **zdrowie publiczne**, powodując ogromne wyzwania dla systemów opieki zdrowotnej na całym świecie; **zmiany w codziennym życiu** polegające na konieczności dostosowania swojego codziennego rytmu do nowej i zupełnie odmiennej rzeczywistości; **edukację; pracę zdalną; zmiany społeczne; aspekty ekonomiczne** oraz **rozwój nauki i technologii**. Pandemia przyspieszyła rozwój tych ostatnich, szczególnie w dziedzinie medycyny i biologii molekularnej a szczepionki przeciwko COVID-19 zostały opracowane w rekordowym tempie.

Pandemia COVID-19 miała więc ogromny wpływ na wszystkie sfery życia ludzkiego społeczeństwa, zarówno pod względem zdrowotnym, jak i społecznym, gospodarczym czy edukacyjnym. Wyzwania, z jakimi się zmierzaliśmy oraz doświadczenia zdobyte w trakcie tej pandemii, będą miały długotrwałe konsekwencje dla społeczeństwa na całym świecie.

Badania częściowo podsumowujące częstość występowania objawów otolaryngologicznych i ogólnych oraz ocena miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w przebiegu infekcji COVID-19 poszerzają wiedzę w wysoce istotnym we współczesnej medycynie temacie, który nadal

zaskakuje ludzkość nowymi wariantami i licznymi zespołami pokowidowymi. W tym kierunku poszły zamierzenia lekarz medycyny Aleksandry Kwaśniewskiej, która podjęła to zagadnienie jako szeroko rozumiany problem w otolaryngologii a biorąc pod uwagę zapotrzebowanie współczesnej medycyny na rozwój wiedzy odnośnie do zakażenia SARS-CoV-2 jak przebieg choroby oraz ciągłe niedostateczne opracowania jednoznacznych standardów rozpoznania, leczenia i jej monitorowania, wybrany przez Doktorantkę temat pracy uważam za w pełni uzasadniony i celowy.

Praca doktorska została przygotowana przez lek. med. Aleksandrę Kwaśniewską dzięki zapewnieniu bardzo dobrego zaplecza klinicznego, diagnostycznego i naukowo-badawczego.

Rozprawa doktorska jest cyklem publikacji, na który składają się trzy prace. Cykl obejmuje:

1. "Correlation of ENT Symptoms with Age, Sex, and Anti-SARS-CoV-2 Antibody Titer in Plasma" ("Korelacja objawów laryngologicznych z wiekiem, płcią i mianem przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w osoczu")

Celem pracy było określenie częstości występowania objawów otolaryngologicznych w przebiegu COVID-19 oraz ich relacja do płci i wieku pacjentów oraz poziomu przeciwciał IgG anty-SARS-CoV-2 w osoczu rekonwalescentów. Wykazano, że najczęstszymi objawami laryngologicznymi były zaburzenia węchu/smaku (62,43%), suchy kaszel (40,46%), ból gardła (24,86%) i duszność (23,7%). Zaburzenia węchu i smaku występowały częściej u młodszych pacjentów, a oznaczone miano przeciwciał było niższe w przeciwieństwie do wyższego miana przeciwciał związanym z suchym kaszlem, dusznością i zawrotami głowy. Wskazano, że płeć nie wpływa na występowanie objawów laryngologicznych a objawowy przebieg zakażenia SARS-CoV-2 nie zawsze jest związany z wyższym poziomem przeciwciał we krwi. Wiek zakażonych pacjentów, w przeciwieństwie do płci, wpływa natomiast na występowanie niektórych objawów laryngologicznych. Pracę opublikowano w Journal of Clinical Medicine.

2. "Assessment of anti-SARS-CoV-2 antibodies level in convalescents plasma." ("Ocena poziomu przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w osoczu ozdrowieńców")

Celem pracy było wyodrębnienie grupy ozdrowieńców z najwyższym mianem przeciwciał anty-SARS-CoV-2, którzy byliby najlepszymi dawcami osocza dla pacjentów z ciężkim przebiegiem infekcji SARS-CoV-2. W badaniu oznaczono poziom przeciwciał IgG anty-SARS-CoV-2 u 351 rekonwalescentów COVID-19 z jednego regionu geograficznego w Polsce. W badaniu uwzględniono czynniki epidemiologiczne, czas od zakończenia zakażenia oraz jego ciężkość. Najwyższy wzrost poziomu przeciwciał zaobserwowano do 59 dni po COVID-19 i był on

istotnie wyższy wśród mężczyzn. Wyższe poziomy przeciwciał stwierdzono u osób powyżej średniego wieku zarówno u mężczyzn, jak i kobiet. Poziom przeciwciał wzrastał od początku choroby u mężczyzn, podczas gdy u kobiet spadał. Stwierdzono również, że poziom przeciwciał zależy od ciężkości przebiegu zakażenia COVID-19. Wskazano, że optymalną grupą dawców osocza w badanym regionie geograficznym są mężczyźni i kobiety w wieku powyżej 39 lat, po cięższej infekcji a miano przeciwciał wzrasta wraz z upływem czasu od zachorowania.

Pracę opublikowano w Journal of Medical Virology.

### 3. "COVID-19 symptoms in the Pomerania region" ("Objawy COVID-19 w rejonie pomorskim")

Celem pracy było określenie częstotliwości występowanie objawów ogólnych i otolaryngologicznych COVID-19 w wybranym regionie Polski. Zastosowano podział badanych według kryterium wieku i płci. Wykazano, że najczęstszymi objawami ogólnymi towarzyszącymi zakażeniu wirusem SARS-CoV-2 były zmęczenie, utrata węchu i smaku oraz ból mięśni i stawów. Najczęstszymi objawami otolaryngologicznymi były natomiast ból gardła, wirowe zawroty głowy i zaburzenia równowagi. Wskazano na zależność kluczowych objawów COVID-19 od wieku i płci i wskazano na znaczenie dalszych badań nad symptomatologią choroby. Pracę opublikowano w Polskim Przeglądzie Otolaryngologicznym.

Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę, że punktacja powyższych publikacji, zgodnie z Journal Citation Report (Clarivate) w przypadku publikacji: w Journal of Clinical Medicine wynosi 3,9 (publikacja z 2023r.; wartość IF dla 2022r.) oraz w Journal of Medical Virology wynosi 12,7 (publikacja z 2022r.; wartość IF dla 2022r.). łączny wskaźnik cytowań wszystkich publikacji cyklu wynosi więc na chwilę obecną 16,6 , co nadal jest wynikiem imponującym dla rozprawy doktorskiej będącej cyklem prac i wymaga podkreślenia.

Łączne cele przeprowadzonych badań zawarte w publikacjach miały:

1. wyodrębnić najczęstszych objawów otolaryngologicznych w przebiegu COVID-19 u pacjentów w rejonie pomorskim
2. ocenić miana przeciwciał anti-SARS-CoV-2 w odpowiedzi na infekcję COVID-19
3. wyselekcjonować ozdrowieńców COVID-19 będącymi najlepszymi dawcami osocza
4. ocenić korelacji objawów otolaryngologicznych COVID-19 z mianem przeciwciał anti-SARS-CoV-2
5. określić częstości występowania objawów otolaryngologicznych w zależności od wieku i płci

6. ocenić korelacji ciężkości przebiegu infekcji COVID-19 z mianem przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w osoczu

Doktorantka prawidłowo opisała grupy badanych, wybrała właściwe metody ocen w tym statystyczne, prawidłowo interpretowała wyniki i dyskutowała je.

Natomiast łączne wnioski z publikacji wskazują, że:

1. Najczęstszym objawem ogólnym COVID-19 jest zmęczenie i ból mięśni i stawów
2. Najczęstszymi objawami otolaryngologicznym COVID-19 są zaburzenia węchu i smaku, suchy kaszel, ból gardła, duszność i wirowe zawroty głowy
3. Największy wzrost przeciwciał anty-SARS-CoV-2 obserwowano do 59 dnia po okresie izolacji
4. Zaobserwowano rosnący trend miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w zależności od czasu od zakażenia
5. Zaobserwowano wyższe miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w grupie powyżej średniej wieku badanych
6. Optymalnym dawcą osocza jest ozdrowieniec płci męskiej powyżej 39. roku życia, po ciężkim przebiegu infekcji COVID-19
7. Wiek badanych wpływa na występowanie niektórych objawów otolaryngologicznych
8. Zaburzenia węchu i smaku częściej występowały u młodszych pacjentów, a oznaczone miano przeciwciał było niższe, co kontrastowało z wyższym mianem przeciwciał związanym z suchym kaszlem, dusznością i zawrotami głowy
9. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic między płcią a występowaniem jakichkolwiek objawów laryngologicznych COVID-19.

Nasuwa się kilka pytań: ad. 3: po okresie izolacji czy wyzdrowienia tj. ustąpienia objawów?;

ad. 5: jak można wytłumaczyć wyższe miana przeciwciał u starszych pacjentów z immunologicznego punktu widzenia?

### **Podsumowanie cyklu prac**

Od początku pandemii do teraźniejszości obserwowano różnice w objawach laryngologicznych COVID-19 w zależności od kolejnych wariantów wirusa. Należy podkreślić, że w początkowych etapach pandemii (2020-2021) dominowały klasyczne objawy jak: gorączka, kaszel, duszności, bóle mięśni. Z objawów laryngologicznych pojawiały się zwykle kaszel, chrypka, ból gardła i trudności w połykaniu, utrata smaku lub węchu. Wariant Delta

(połowa 2021-2022) był bardziej zakaźny, co mogło skutkować szybszym rozprzestrzenianiem się wirusa. Objawy ogólne pozostały podobne, ale zauważono, że choroba może postępować szybciej. Tym samym wariant Delta zwiększał ryzyko hospitalizacji, co mogło wpływać na występowanie objawów związanych z układem oddechowym. Inne warianty (Omikron; 2022-teraz) charakteryzują się zróżnicowanymi objawami, jednak głównie dominują objawy z górnych dróg oddechowych. Jednak wariant Omikron charakteryzował się znaczną liczbą mutacji w porównaniu do poprzednich, co wzbudziło zaniepokojenie ze strony społeczności medycznej. W początkowych raportach wskazywano na znaczne zwiększenie transmisji tego wariantu, co przyczyniło się do szybkiego rozprzestrzeniania się w różnych regionach świata. Niektóre doniesienia sugerowały, że objawy związane z zakażeniem Omikronem mogą różnić się od objawów wcześniejszych wariantów, ale szczegółowe informacje na ten temat mogą się różnić w zależności od źródła. W początkowym okresie po odkryciu Omikrona, pojawiły się pytania dotyczące skuteczności istniejących szczepionek przeciwko temu wariantowi. Badania nad tym aspektem były prowadzone w celu oceny czy szczepionki mogą zapewniać ochronę przed ciężkimi przypadkami i hospitalizacją związanymi z Omikronem.

Do podjętych przez Doktorantkę zagadnień dochodzą więc kolejne jak m.in. różne warianty wirusa na przestrzeni czasu. Wszystko to wskazuje na ważność podjętego przez Doktorantkę tematu w cyklu publikacji oraz konieczność dalszego szczegółowego monitorowania, tym razem może zmienności wariantów wirusa oraz ich zdolności do wzbudzania odporności swoistej czy ich wpływu zachorowalność i przebieg zakażenia SARS-CoV-2 u ludzi.

Cykl prac jest spójny i łącznie stanowi cenne uzupełnienie wiedzy na temat występowania objawów otolaryngologicznych, ogólnych oraz miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w przebiegu infekcji COVID-19 w wybranym regionie Polski. Publikacje stanowiące podstawę do nadania stopnia doktora nauk medycznych tworzą więc jednolity cykl i rozwiązują problemy postawione w pracy Doktorantki. Taki dobór problematyki wyjaśnia badane zagadnienia i świadczy o dojrzałości i dobrej znajomości tematu przez Autorkę. Doktorantka szczegółowo i wyczerpująco przedstawiła aktualny stan wiedzy z zakresu epidemiologii, etiopatogenezy COVID-19 oraz poziomu miana przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 i ich ewentualnego wykorzystania w terapii ciężkiego przebiegu analizowanej choroby. Autorka wykazała się wiedzą merytoryczną, co świadczy o Jej dobrej orientacji w temacie rozwojowym, którą poparła licznymi referencjami. Prawidłowo postawione cele a pełna ich realizacja, dobrze dobrane metody statystyczne, optymalne omówienie wyników z

doniesieniami innych autorów to atuty wszystkich publikacji z serii. Doktoranta prawidłowo dobrała i zastosowała metodologię badań epidemiologicznych i statystycznych, co potwierdza Jej szeroką wiedzę z zakresu poruszanej tematyki. Autorka umiejętnie porównywała swoje wyniki z wynikami innych autorów. Wykazywała się doskonałą wiedzą, logicznie interpretowała uzyskane wyniki, czasami odbiegając od wyników prezentowanych przez innych autorów. Publikacje tworzą spójną całość, są dobrze zaplanowane i wyposażone w starannie dobraną literaturę, głównie w języku angielskim, i obejmują głównie ostatnią dekadę. Cała praca Doktorantki zakończyła się wnioskami, które są udowodnione na podstawie uzyskanych wyników. Wnioski podsumowujące przeprowadzone badania są wyważone, co świadczy o dużej dojrzałości naukowej Doktorantki. Ponadto wskazują na potrzebę dalszej działalności medycznej i naukowej na ten temat oraz stanowią adekwatne podsumowanie pracy.

Po szczegółowym zapoznaniu się z przedłożoną rozprawą doktorską lekarz medycyny Aleksandry Kwaśniewskiej przedstawianą mi do recenzji z przyjemnością stwierdzam, że nie mam uwag krytycznych a przeprowadzona analiza jest staranna i wnikliwa.

Podsumowując, w oparciu o przeprowadzone badania oraz wyniki uzyskane przy zastosowaniu wiarygodnych metod, ugruntowaną wiedzę Doktorantki, Jej samodzielność i swobodę poruszania się w temacie będącym przedmiotem badań, uważam, że przedstawiona rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (DzU. Nr 65, poz.595 z późn.zm.) w związku z art.179 ust 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. (Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce; Dz.U z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.) i na tej podstawie mam zaszczyt przedłożyć Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy wniosek o dopuszczenie lek. med. Aleksandry Kwaśniewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę wartość poznawczą przedstawionych wyników, pracę należy uznać za wyróżniającą się o co również wnioskuję do Wysockiej Rady.