



Dr hab. n. med. Anita Chudecka-Głaz, Prof. PUM
Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej
Dorosłych i Dziewcząt SPSK 2 PUM
Ul. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin

Szczecin, dnia 31.03.2022

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Marcina Januszewskiego pt.
„Obecność SARS-CoV-2 w jamie owodni i jamie otrzewnej, transmisji wertykalnej oraz
porównanie przebiegu COVID-19 u kobiet ciężarnych i nieciężarnych”.

11 marca 2020 roku WHO ogłosiła pandemię COVID-19. Od dwóch lat stanęliśmy w obliczu tej pandemii z wieloma znakami zapytania w różnych dziedzinach nauki i medycyny.

Drugi koronawirus zespołu ostrej, ciężkiej niewydolności oddechowej (SARS-CoV-2) przenosi się głównie drogą kropelkową., ale możliwa jest również transmisja poprzez zanieczyszczone powierzchnie, a w sytuacjach szczególnych również drogą powietrzną, po powstaniu cząstek aerozoli. Wiele pytań w 2020 roku było otwartych, nie dysponowaliśmy dowodami naukowymi pozwalającymi przyjąć możliwie najbezpieczniejsze metody postępowania profilaktycznego, zmniejszające ryzyko zakażenia zarówno wśród pacjentów jak i personelu medycznego. Dotyczyło to również obszaru ginekologii i położnictwa ze szczególnym uwzględnieniem kobiet ciężarnych i ich nowonarodzonych dzieci. Zadawaliśmy sobie pytania o bezpieczeństwo związane z zabiegami operacyjnymi, zarówno klasycznymi jak i z zakresu chirurgii małoinwazyjnej, o częstość jak i prawdopodobieństwo transmisji pomiędzy matką a płodem.

Potrzeba było szybkiej interwencji wśród naukowców, aby spróbować odpowiedzieć na nurtujące, ale przede wszystkim niezwykle istotne z praktycznego punktu widzenia pytania. Między innymi z powodu nieznajomości zachowania się wirusa SARS-CoV-2, możliwej aerolizacji cząstek wirusowych w czasie laparoskopowych zabiegów operacyjnych, a nawet w czasie tradycyjnych operacji, kiedy używane są narzędzia elektryczne, na początku pandemii odroczone planowe zabiegi operacyjne. W celu ograniczenia ryzyka infekcji wśród personelu medycznego w czasie zabiegów laparoskopowych stosuje się filtry w trokarach lub specjalne oddymiacze w czasie operacji pacjentek z dodatnimi wynikami testów. Brak takiego sprzętu

zmuszał do podjęcia decyzji o tradycyjnych metodach postępowania zabiegowego. Częsteczki wirusa SARS-COV-2 są obecne w płwocinie, popłuczynach z drzewa oskrzelowego, w wymazach z nosa, gardła, we krwi, w kale i w moczu. Zachowanie w innych płynach ustrojowych pozostawało przez pewien czas niewyjaśnione.

Na kilka z tych pytań odpowiedział w swojej dysertacji lekarz Marcin Jnauszewski.

Doktorant postawił sobie 3 cele:

1. Ocena bezpieczeństwa wykonywania laparoskopii i laparotomii u chorych na COVID-19.
2. Ocena ryzyka transmisji wertykalnej SARS-Cov-2 u kobiet z COVID-19.
3. Zbadanie różnic w przebiegu klinicznym, wynikach badań obrazowych i parametrach laboratoryjnych w przebiegu COVID-19 pomiędzy kobietami ciężarnymi i nie ciężarnymi.

Cele zostały zrealizowane na podstawie przeprowadzonych badań, które doktorant przedstawił w 3 publikacjach.

W pierwszej publikacji pt. *„Absence of SARS-Cov-2 RNA in Peritoneal Fluid During Surgery in Pregnant Women Who are COVID-19 positive”* przeprowadzono analizę 65 kobiet ciężarnych, u których wykonano cięcie cesarskie. Wszystkie pacjentki w momencie przyjęcia do szpitala miały potwierdzoną infekcję SARS-Cov-2 testem antygenowym lub RT-PCR. W chwili wykonywania cięcia cesarskiego zabezpieczono ponownie materiał do oceny obecności wirusa SARS-Cov-2 z okolicy nosogardła oraz materiał z jamy otrzewnowej. Stwierdzono obecność RNA wirusa w 34 z 65 przypadków w drogach oddechowych, natomiast ujemne były wszystkie próbki z płynem otrzewnowym pobrane od 65 kobiet. Autor we wnioskach podsumowuje wyniki stwierdzeniem, że małe ryzyko transmisji wirusa do jamy otrzewnowej pozwala stwierdzić, że operacje chorych na COVID-19 wydają się bezpieczne dla personelu medycznego w warunkach sali operacyjnej. Wyniki opublikowano w *The Journal of Minimally Invasive Gynecology*, IF 4.137.

W drugiej publikacji pt. *„COVID-19 in Pregnancy - Perinatal Outcomes and Vertical Transmission Preventative Strategies, When Considering More Transmissible SARS-CoV-2 Variants”* Doktorant opisał wyniki jednośrodkowego, prospektywnego badania oceniającego ryzyko wertykalnej transmisji wirusa SARS-CoV-2 u 47 kobiet dodatnich ciężarnych. Pierwotnie zakwalifikowano 91 ciężarnych z dodatnim wynikiem, ale ostatecznie włączono 47

z wynikiem dodatnim w dniu wykonywania cięcia cesarskiego. Od noworodków pobierano materiał na stwierdzenie obecności wirusa dwukrotnie, w chwili urodzenia oraz po 24 godzinach od dzieci z izolacji i w dniu wypisu od dzieci przebywających z matką. Wszystkie pacjentki rozwiązano drogą cięcia cesarskiego, a płyn owodniowy był pobierany zaraz po nacięciu macicy. Niezależnie od czasu trwania ciąży, ciężkości zakażenia oraz chorób współistniejących nie stwierdzono obecności wirusa SARS-CoV-2 w ani jednym przypadku, zarówno w płynie owodniowym jak i wymazach pobranych od noworodków. Doktorat w podsumowaniu wyników przeprowadzonej analizy podsumowuje, że mimo iż nie stwierdzono w badanej populacji ani jednego przypadku wertykalnej transmisji wirusa, to kwestia transmisji okołoporodowej pozostaje ciągle otwarta między innymi z powodu nowych mutacji wirusa. Wyniki zostały opublikowane w *Journal of Clinical Medicine*, IF 4.242.

W trzeciej publikacji pt. „*Is the Course of COVID-19 Different during Pregnancy? A Retrospective Comparative Study*” Autor przeanalizował grupę 52 kobiet ciężarnych oraz 53 kobiet nie będących w ciąży. Pacjentki były hospitalizowane w okresie od 15 maja 2020 do 26 kwietnia 2021 w Oddziale Położniczo-Ginekologicznym Szpitala MSWiA w Warszawie. Kryteriami włączenia do badania były objawy kliniczne infekcji SARS-Cov-2 pod postacią gorączki $> 39^{\circ}\text{C}$, tachypnoe > 30 /min, saturacji $< 95\%$ oraz potwierdzenia zakażenia testem RT-PCR. Pacjentki podzielono na 4 podgrupy w zależności stopnia nasilenia objawów klinicznych zgodnie z wytycznymi Poleskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. Przeanalizowano w obu grupach wyniki badań laboratoryjnych (hematologia, biochemia, koagulologia), badań obrazowych - tomografii komputerowej, wiek, wagę, wzrost, BMI, tydzień ciąży, choroby współistniejące oraz przebieg kliniczny w przebiegu zakażenia. U kobiet ciężarnych istotnie statystycznie częściej występowała duszność, kaszel i biegunka, w zakresie pozostałych objawów różnic nie stwierdzono. Jedyną częściej występującą chorobą współistniejącą była niedoczynność tarczycy. Najwięcej różnic Doktorat opisał w zakresie badań laboratoryjnych. Stwierdził podwyższenie parametrów zapalnych takich jak całkowita ilość leukocytów, neutrofili, poziom CRP, prokalcytoniny oraz IL-6 u kobiet ciężarnych, co tłumaczono hiper indukcją systemu immunologicznego związaną zarówno z samą ciążą jak i infekcją SARS-Cov-2. Zaburzenia w zakresie koagulologii przebiegały pod postacią wzrostu D-dimerów oraz fibrynogenu. Ustalono, że stwierdzony obniżony poziom hemoglobiny oraz krwinek płytkowych podobnie jak zaburzenia krzepnięcia są objawami typowym dla

fizjologicznej ciąży. Intersujący jest fakt stwierdzenia obniżonego poziomu NT-proBNP, kreatyniny oraz mocznika wymagające jednak dalszych badań. Doktorat we wnioskach ze swojej publikacji stwierdza, że objawy kliniczne jak również wyniki badań laboratoryjnych ogólnie nie różnią się istotnie między badanymi grupami, a stwierdzane odchylenia w większości przypadków wynikają z procesów fizjologicznych zachodzących w ciąży. Dodaje, że przebieg kliniczny nie różni się między badanymi grupami, sugerując jednak, że może to wynikać z małej grupy badanej. Wg Doktoranta biomarkery uszkodzenia mięśnia sercowego jak również parametry wydolności nerek mierzone w chwili przyjęcia do szpitala mogą nie być dobrymi predyktorami przebiegu klinicznego COVID-19 u kobiet ciężarnych. Praca została opublikowana w *International Journal of Enviromental Research and Public Health* z IF 3.390.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja lek. Marcina Januszewskiego ma charakter nowoczesny, dotyczy bardzo aktualnego problemu medycznego i oceniam ją bardzo wysoko. Składa się z trzech publikacji zamieszczonych w recenzowanych czasopismach o wysokich współczynnikach oddziaływania *Impact Factor*, łącznie IP wynosi 11.769, a punkty MNiSW 380. To stawia dysertację na bardzo wysokim poziomie naukowym.

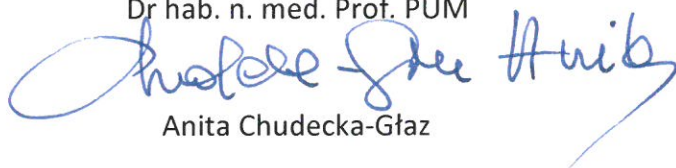
Opracowana została na tym samym materiale kobiet ciężarnych i nieciężarnych z infekcją wirusem SARS-CoV-2 leczonych w Oddziale Położniczo-Ginekologicznym Szpitala MSWiA w latach 2020-2021. Dobór pacjentek oraz zastosowane w publikacjach metody badawcze i narzędzia statystyczne są odpowiednio dobrane i nie budzą zastrzeżeń. Rozprawa jest interesująca, spójna tematycznie oraz przedstawia klinicznie istotne wyniki oraz wnioski z przeprowadzonych badań. Przeprowadzona dyskusja w poszczególnych publikacjach, jest prawidłowa, ciekawa i w wyczerpujący sposób konfrontuje otrzymane wyniki z danymi literaturowymi. Co bardzo ważne Doktorant dostrzega, przedstawia i analizuje drobne mankamenty swoich badań, wynikające np. ze zbyt małej grupy badanej. Dysertacja stanowi rozwiązanie problemu klinicznego, wyraźnie odpowiada na zadane pytania i cele badawcze. Co bardzo istotne przeprowadzone badania są bezpośrednio związane z działalnością kliniczną i mogą być wykorzystane w codziennej pracy z pacjentkami. Praca nie budzi również zastrzeżeń pod względem redakcyjnym. Jest przygotowana bardzo starannie.

Podsumowując uważam, że przedstawiona mi do oceny dysertacja lek. Marcina Januszewskiego pt. " Obecność SARS-CoV-2 w jamie owodni i jamie otrzewnej, transmisji wertykalnej oraz porównanie przebiegu COVID-19 u kobiet ciężarnych i nieciężarnych" spełnia

wymogi merytoryczne i formalne stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych określone w artykule 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Mam tym samym zaszczyt przedstawić wniosek Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie o dopuszczenie lekarza Marka Januszeńskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na wysoką wartość naukową oraz publikacje w recenzowanych oraz wysoko klasyfikowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym wnoszę do Wysokiej Rady o wyróżnienie rozprawy *summa cum laude*.

Dr hab. n. med. Prof. PUM



Anita Chudecka-Głaz

