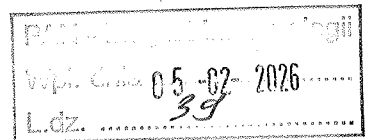


Prof. dr hab. Joanna Zajkowska
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Białystok 15-540, ul. Żurawia 14 neuroin@umb.edu.pl



Białystok, 1 lutego 2026

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lek Justyny Jachman-Kapułki „Różnicowanie neurologicznych manifestacji zakażenia SARS CoV-2 wśród pacjentów hospitalizowanych w okresach dominacji różnych wariantów wirusa”.

Dyscyplina: nauki medyczne / nauki o zdrowiu

Jednostka organizacyjna: Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im Ludwika Hirszfelda PAN,

Promotor: prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Marta Rorat.

Recenzent: Prof. dr hab. n. med. Joanna Zajkowska, Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji UMB

Celem oceny przedłożonej do recenzji pracy jest ocena, czy przedłożona rozprawa spełnia kryteria wymienione w art. 187 ust. 1-4 oraz czy Doktorantka wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, czy jest to oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, czy wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktorantki i umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Charakterystyka rozprawy doktorskiej

Rozprawa doktorska została przedstawiona w formie cyklu 4 oryginalnych prac naukowych, opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych, indeksowanych w bazach międzynarodowych (np. PubMed, Scopus, Web of Science). Zgodnie z art. 187 ust. 3 ustawy rozprawa doktorska może mieć formę zbioru opublikowanych artykułów naukowych, jeżeli stanowią one spójne osiągnięcie naukowe

Cykl artykułów dotyczy problematyki manifestacji i powikłań neurologicznych związanych z zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 jest poprzedzony omówieniem składającym się ze wstępu wprowadzającego do zagadnienia, wyjaśnieniem celu pracy, przedstawieniem analizowanego materiału i zastosowanych metod. Całość składa się z 105 stron, zakończona jest oświadczeniami współautorów potwierdzających udział Doktorantki w tworzeniu manuskryptów, przedstawieniem dorobku publikacyjnego i noty biograficznej Doktorantki. Doktorantka we wstępie sposób logiczny i przejrzysty przedstawiła koncepcję rozprawy doktorskiej w formie cyklu publikacji. Dobór formy rozprawy doktorskiej jest w pełni uzasadniony charakterem prowadzonych badań.

Ocena merytoryczna osiągnięcia naukowego

Podjęta problematyka badawcza jest aktualna, klinicznie istotna oraz wpisuje się w nurt współczesnych badań w naukach medycznych. Tematyka pracy ma istotne znaczenie zarówno poznawcze, jak i praktyczne. W czasie pandemii bardzo cenne były pierwsze prace wskazujące na związek zakażenia z SARS CoV -2 a układem nerwowym (praca nr1). Zagadnienie to już po pandemii pozostaje nadal przedmiotem intensywnych badań międzynarodowych, co dodatkowo podkreśla trafność wyboru tematu. Badania udowadniające wpływ zakażenia układu oddechowego z obecnością manifestacji neurologicznej, tłumaczą szereg długo utrzymujących się powikłań jak i

uzasadniają potrzebę prewencji w postaci szczepień ze względu na wielonarządowość zakażenia w tym afektację układu nerwowego. W opinii recenzenta Doktorantka w swojej rozprawie zajęła się problemem naukowym o wysokim znaczeniu dla zdrowia publicznego, a przedstawiony do oceny zbiór prac spełnia kryteria wymienione w ustawie.

praca nr 1.

„Neurologic complications of SARS-CoV-2 infection in a 66-year-old man”.

Artykuł ma formę opisu przypadku i przedstawia przebieg ciężkiego COVID-19 u 66-letniego mężczyzny z nadciśnieniem tętniczym, u którego rozwinęło się wielonarządowe i wieloogniskowe zajęcie układu nerwowego. W okresie zdrowienia pojawiły się ciężkie objawy neurologiczne. Już we wczesnym okresie pandemii zakażeń wirusem SARS CoV-2 autorzy zwracają uwagę na możliwość jednoczesnych ciężkich powikłań naczyniowych, zapalnych i neuropatycznych, atakże na fakt uszkodzenie śródbłonna i stan nadkrzepliwości które jak potwierdziły znacznie późniejsze badania odgrywają kluczową rolę w patogenezie. Praca ma wysoką wartość dydaktyczną dzięki dokładnej dokumentacji neuroobrazowej (TK, MRI, angio-MRI) i trafne, potwierdzone w licznych znacznie późniejszych badaniach zwrócenie uwagi na stan nadkrzepliwości, burzę cytokinową i dysfunkcję śródbłonna. Pewną trudność sprawia rozdzieleniu wpływu SARS-CoV-2 od następstw ciężkiego stanu krytycznego i leczenia intensywnego. Jednak w przekonujący sposób pokazuje, już na początku pandemii, że COVID-19 nie jest wyłącznie chorobą układu oddechowego, lecz schorzeniem gólnoustrojowym z potencjałem do wywoływania ciężkich, wielopoziomowych uszkodzeń neurologicznych.

Praca 2

Anti-NMDA Receptor Encephalitis Associated with SARS-CoV-2 Infection in the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review jest pracą przeglądową. Doktorantka przeprowadziła analizę literatury zgodnie z wytycznymi PRISMA, wyszukując przypadki opisujące związek pomiędzy COVID-19 a zapaleniem mózgu wiązanym z przeciwciałami anty-NMDAR. Kryteria włączenia: opisy przypadków lub serie przypadków z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 i klinicznymi dokumentacyjnymi cechami zapalenia mózgu anty-NMDAR. W wyniku analizy zidentyfikowano 16 pacjentów z zapaleniem mózgu anty-NMDAR w kontekście COVID-19. Autorzy przeglądu podkreślają, że diagnostyka powinna obejmować testy serologiczne i PMR na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi NMDA rutynowo, zwłaszcza gdy u pacjenta z COVID-19 pojawiają się nietypowe objawy neurologiczne, co może wpłynąć na rokowanie dzięki wczesnej immunoterapii. Pomimo dużej liczby zakażeń SARS-CoV-2 na świecie, liczba opisanych przypadków encefalitis anty-NMDAR pozostaje niewielka, co sugeruje, że związek przyczynowo-skutkowy jest możliwy, ale rzadki. W opinii recenzenta, praca ta ma bardzo duże znaczenie. Obecność autoprzeciwciał przeciw receptorom NMDA wskazuje, jednak na możliwość niszczenia neuronów w obszarze dużej gęstości NMDR (układ limbiczny, hipokamp), co mogłoby tłumaczyć powstawanie tzw „mgły mózgowej”, zaburzeń pamięci. Zwrócenie uwagi na ten problem wydaje się być szczególnie cenne, ponieważ w opinii recenzenta ilość takich rozpoznań może być niedoszacowana z powodu braku prac wieloosrodkowych, oznaczających obecność tych przeciwciał w dużych grupach zakażonych SARS Cov-2.

Praca nr 3

Complexity and Diversity of the Neurological Spectrum of SARS-CoV-2 over Three Waves of COVID-19. W pracy tej autorzy analizują częstość, charakter oraz znaczenie kliniczne objawów i powikłań

neurologicznych u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 w Polsce podczas trzech fal pandemii: przed-Delta, Delta i Omicron. Badanie miało charakter retrospektywny, jednoośrodkowy i objęło 600 dorosłych pacjentów (po 200 z każdej fali). Objawy neurologiczne opisano u 49% pacjentów, bez istotnych różnic między falami. Zaburzenia świadomości były silnie związane z cięższym przebiegiem choroby, koniecznością hospitalizacji na OIT oraz wyższą śmiertelnością. Ból głowy okazał się czynnikiem prognostycznie korzystnym, wiążącym się z niższą śmiertelnością. Choroby neurologiczne współistniejące, zwłaszcza otępienie i przebyty udar, istotnie pogarszały rokowanie. Autorzy konkludują, że manifestacje neurologiczne są częstym i klinicznie istotnym elementem COVID-19, a ich charakter i znaczenie prognostyczne różnią się częściowo w zależności od dominującego wariantu wirusa. Istotne klinicznie wnioski, zwłaszcza dotyczące negatywnego znaczenia zaburzeń świadomości i ochronnego charakteru bólu głowy. Badanie ma duże znaczenie kliniczne i naukowe. Wnosi istotny wkład w zrozumienie neurologicznych aspektów COVID-19 i podkreśla konieczność ich uwzględniania w ocenie rokowania pacjentów hospitalizowanych. Wyniki mają praktyczne znaczenie dla lekarzy, a także stanowią podstawę doprowadzenia dalszych, najlepiej prospektywnych i wieloośrodkowych badań.

Praca nr 4.

Cross-Section of Neurological Manifestations Among SARS-CoV-2 Omicron Subvariants—Single-Center Study

Celem pracy była ocena częstości oraz charakterystyki klinicznej objawów i powikłań neurologicznych u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 w okresie dominacji wariantu Omicron, z uwzględnieniem różnic pomiędzy kolejnymi subwariantami Omicron w Polsce. Badanie miało charakter retrospektywny, jednoośrodkowy i objęło 426 dorosłych pacjentów hospitalizowanych w latach 2022–2023. Chorych podzielono na trzy okresy (O1, O2, O3) odpowiadające dominacji kolejnych sublinii Omicron (m.in. BA.1/BA.2, BA.5/BQ.1/XBB, późniejsze subwarianty XBB). Objawy neurologiczne wystąpiły u 55,4% pacjentów, a ich częstość narastała w kolejnych okresach dominacji Omicron. Autorzy wnioskują, że wariant Omicron, mimo łagodniejszego przebiegu oddechowego, wiąże się z częstymi i klinicznie istotnymi manifestacjami neurologicznymi, których częstość i charakter różnią się pomiędzy subwariantami. Jest to pierwsze badanie analizujące różnice neurologiczne pomiędzy subwariantami. Praca dostarcza ważnych dowodów, że neurologiczne aspekty COVID-19 pozostają istotnym problemem także w erze Omicron, a ich częstość może nawet wzrastać mimo ogólnego łagodnienia przebiegu choroby. Wyniki podkreślają konieczność aktywnego monitorowania stanu neurologicznego, zwłaszcza u pacjentów starszych, oraz traktowania delirium i incydentów naczyniowych jako kluczowych czynników ryzyka zgonu.

Uwagi recenzenta

Retrospektywny i jednoośrodkowy charakter badań w przedstawionych pracach ogranicza możliwość uogólniania wyników. Możliwe jest także niedoszacowanie objawów subiektywnych oraz rzadszych powikłań neurologicznych z powodu niejednorodnej diagnostyki (brak rutynowego MRI/EEG). Brak obserwacji długoterminowej (brak danych o long COVID i późnych następstwach neurologicznych). Brak genetycznego potwierdzenia subwariantów u poszczególnych pacjentów (oparcie na danych epidemiologicznych GISAIID).

Uwagi te dotyczą ograniczonych możliwości jakie miały miejsce w czasie pandemii i nie umniejszają wartości przedstawionych doniesień.

Podsumowanie osiągnięcia naukowego.

Łącznie, publikacje dokumentują spektrum neurologicznych następstw COVID-19 od ciężkich powikłań naczyniowych i zapalnych po częste, lecz prognostycznie istotne objawy kliniczne, pokazują ewolucję obrazu neurologicznego choroby wraz ze zmieniającymi się wariantami SARS-CoV-2, identyfikują kluczowe objawy neurologiczne o znaczeniu prognostycznym, istotne dla codziennej praktyki klinicznej, wnoszą istotny wkład w międzynarodowy obieg informacji medycznych w czasopismach posiadających IF. Osiągnięcie to łączy obserwacje kliniczne z implikacjami diagnostycznymi i prognostycznymi – oraz stanowi podstawę do dalszych badań prospektywnych nad długofalowymi następstwami neurologicznymi COVID-19.

Doktorantka odegrała kluczową rolę koncepcyjną i merytoryczną w realizacji cyklu badań poświęconych neurologicznym manifestacjom zakażenia SARS-CoV-2, obejmującego zarówno opisy przypadków, jak i analizy kohortowe pacjentów hospitalizowanych w kolejnych fazach pandemii. Systematyczna ocena objawów i powikłań neurologicznych w przebiegu COVID-19, zaplanowana jako ciąg logicznie powiązanych badań, dokumentujących ewolucję obrazu neurologicznego COVID-19 w czasie, analiza ich znaczenia prognostycznego, porównanie obrazu neurologicznego choroby pomiędzy kolejnymi falami pandemii oraz subwariantami SARS-CoV-2 jest niekwestionowanym osiągnięciem naukowym wnoszącym istotny wkład w dziedzinie patofizjologii zakażenia SARS-CoV-2. Osiągnięcie naukowe Doktorantki przyczynia się do pogłębienia wiedzy na temat neurologicznych aspektów COVID-19, wprowadzenia neurologicznych markerów ryzyka do oceny pacjentów hospitalizowanych, stworzenia podstaw do dalszych badań nad długofalowymi następstwami neurologicznymi zakażenia SARS-CoV-2. Istotne są wnioski o znaczeniu prognostycznym określonych objawów (np. delirium, zaburzeń świadomości, bólów głowy).

Doktorantka samodzielnie sformułowała główne pytania badawcze dotyczące częstości, charakteru oraz znaczenia prognostycznego objawów i powikłań neurologicznych w przebiegu COVID-19, zaprojektowała spójny cykl publikacji, określiła metodologię zbierania i klasyfikacji danych neurologicznych samodzielnie zrealizowała zadanie badawcze.

Doktorantka w trzech pracach odpowiadała jako pierwszy autor i korespondencyjny odpowiadała za przygotowanie wszystkich tekstów, opracowanie części: wstęp, cele pracy, metody, wyniki oraz dyskusja, krytyczną analizę literatury światowej i odniesienie wyników do aktualnego stanu wiedzy, koordynację współautorów oraz wprowadzanie poprawek po recenzjach, ponosząc pełną odpowiedzialność naukową za spójność koncepcji badawczej, rzetelność analizy danych, interpretację wyników i formułowanie wniosków. Dzięki temu cykl publikacji stanowi oryginalny i konsekwentny wkład autora w badania nad neurologicznymi aspektami COVID-19, dokumentujący ewolucję obrazu klinicznego choroby od pierwszej fali pandemii do okresu dominacji subwariantów Omicron.

Łącznie, cztery prace dokumentują pełne spektrum neurologicznych następstw COVID-19 – od powikłań naczyniowych i zapalnych, przez objawy o znaczeniu prognostycznym, po rzadkie zespoły autoimmunologiczne. Jest to spójny, logicznie rozwijany cykl badawczy, którego głównym celem jest wielowymiarowa charakterystyka neurologicznych następstw zakażenia SARS-CoV-2, ze szczególnym uwzględnieniem ich patofizjologii, znaczenia prognostycznego oraz ewolucji klinicznej w kolejnych etapach pandemii a także pokazują ewolucję obrazu neurologicznego zakażenia SARS-CoV-2 w czasie (od pierwszej fali pandemii do subwariantów Omicron), łączą obserwacje kliniczne z mechanizmami patogenetycznymi, w tym immunologicznymi

Przedstawione wyniki badań stanowią oryginalny wkład autora w rozwój wiedzy medycznej i spełniają kryterium nowości naukowej. Uzyskane wyniki pozwalają uznać rozprawę za oryginalne rozwiązanie problemu naukowego w postaci opisu manifestacji neurologicznych nowej, nie opisywanej dotychczas choroby. Autorka przedstawiła własne, nowatorskie podejście badawcze obserwacji z ośrodka, gdzie bezpośrednio miała kontakt z pacjentami w trudnym czasie pandemii. Obserwacje prowadzone były w czasie gdy doświadczenia były zbierane na bieżąco a wymiana doświadczeń między ośrodkami, wprowadzanie baz danych było dopiero budowane.

Zastosowana metodyka badań jest poprawna, adekwatna do celów pracy i zgodna z aktualnymi standardami badań medycznych. Dobór metod badawczych należy uznać za właściwy i uzasadniony. Przegląd dotychczasowej literatury w czasie prowadzonych badań wskazywał na potrzebę badań opisowych jak i tych potwierdzonych analizą statystyczną, która została dobrana prawidłowo. Doktorantka wykazała się dobrą znajomością badanego tematu jak i zasad prowadzenia badań klinicznych.

Wnioski końcowe

Przedstawiona rozprawa doktorska spełnia wymagania określone w art. 187 ust 1-4 Ustawy *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*, stanowi oryginalne osiągnięcie naukowe, potwierdza zdolność autora do samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

W związku z powyższym wnioskuję o dopuszczenie rozprawy doktorskiej do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania lekarz Justynie Jachman-Kapułka stopnia doktora nauk medycznych

Wnioskuję również o wyróżnienie pracy.

Joanna Zajkowska

prof. dr hab. n. med. Joanna M. Zajkowska
choroby wewnętrzne
Specjalista: choroby zakaźne, epidemiologia
zdrowie publiczne