

lek. Laura Ziuzia-Januszevska

**Wybrane czynniki predykcijne w ocenie prawdopodobieństwa
rozpoznania oraz ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2
z uwzględnieniem zaburzeń węchu**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Antoni Krzeski

Promotor pomocniczy: Dr n. med. Paweł Dobrzyński

Klinika Otolaryngologii

Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2022 r.

II. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Choroba koronawirusowa 2019 (COVID-19) jest wywoływana przez koronawirusa zespołu ciężkiej niewydolności oddechowej typu 2 (SARS-CoV-2). Zakażenie tym wirusem może być bezobjawowe lub objawowe, przy czym przebieg choroby jest znacznie zróżnicowany, od łagodnego, poprzez umiarkowany i ciężki, do krytycznego, mogącego prowadzić do zgonu.

Celami pracy były: określenie czynników ryzyka wystąpienia zakażenia SARS-CoV-2, ze szczególnym uwzględnieniem oceny wartości predykcyjnej zaburzeń węchu z zastosowaniem stworzonego na potrzeby tego badania przesiewowego testu węchowego, podsumowanie aktualnej wiedzy na temat patogenezы anosmii w przebiegu COVID-19, a także określenie niekorzystnych czynników rokowniczych, z uwzględnieniem wpływu wariantu SARS-CoV-2, a także roli czynników demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych w predykcji ciężkiego przebiegu choroby w populacjach młodych dorosłych oraz kobiet ciężarnych hospitalizowanych z powodu COVID-19.

Do badania częstości występowania zaburzeń węchu u pacjentów z COVID-19 oraz ich wartości predykcyjnej w ocenie prawdopodobieństwa zakażenia SARS-CoV-2 włączono 64 hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 oraz 34 zdrowych ochotników, którzy wypełnili ankietę na temat danych demograficznych, wywiadu chorobowego, przebiegu COVID-19 i subiektywnych zaburzeń powonienia, a także zostali poddani psychofizycznej ocenie węchu z wykorzystaniem opracowanego na potrzeby tego badania prostego, jednorazowego testu identyfikacji zapachów (SDOIT, ang. *simple disposable odor identification test*). Przydatność diagnostyczną zgłaszanych przez pacjentów zaburzeń węchu oraz wyników testu psychofizycznego oceniono z wykorzystaniem analizy ROC. Ponadto, w celu podsumowania aktualnej wiedzy na temat patogenezы zaburzeń węchu w przebiegu COVID-19, dokonano przeglądu aktualnej literatury przedmiotu. W celu oceny predyktorów ciężkiego przebiegu zakażenia w grupie młodych dorosłych, z uwzględnieniem wpływu wariantu SARS-CoV-2, przeprowadzono jednośrodkowe, retrospektywne badanie 229 pacjentów w wieku od 18 do 45 lat wymagających leczenia szpitalnego z powodu COVID-19, w tym 75 chorych hospitalizowanych podczas drugiej fali pandemii oraz 154 pacjentów hospitalizowanych podczas trzeciej fali pandemii. W celu oceny czynników rokowniczych, porównano przebieg COVID-19 pomiędzy falami pandemii, a także oceniono wpływ danych demograficznych i klinicznych oraz wyników badań laboratoryjnych na ciężkość przebiegu choroby. Zbudowano również modele predykcyjne dla wystąpienia zgonu oraz konieczności wentylacji mechanicznej i przyjęcia

do oddziału intensywnej terapii w oparciu o metodę wieloczynnikowej regresji logistycznej. W celu oceny czynników rokowniczych w COVID-19 u kobiet ciężarnych przeprowadzono jednośrodkowe, retrospektywne badanie 52 pacjentek ciężarnych z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 i oceniono wpływ ich danych demograficznych i klinicznych oraz wyników badań laboratoryjnych na ciężkość przebiegu choroby.

Anosmia w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 wynika przede wszystkim z uszkodzenia nabłonka węchowego, do którego wirus ten wykazuje wysokie powinowactwo. Z tego powodu występowanie zaburzeń węchu w przebiegu COVID-19 jest częste i może stanowić dobry predyktor wystąpienia zakażenia. Stwierdzono, że częstość występowania anosmii określana na podstawie subiektywnej oceny węchu jest prawdopodobnie znacznie niedoszacowana, co podkreśla istotną rolę metod psychofizycznych oceny zmysłu powonienia. Zastosowany test psychofizyczny (SDOIT), zwłaszcza w połączeniu z wynikami oceny subiektywnej, może być użyteczny w skriningu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2, pozwalając na wczesną izolację chorych i skierowanie ich na dalszą diagnostykę. Nie stwierdzono natomiast związku subiektywnie odczuwanego osłabienia węchu z ciężkością przebiegu COVID-19. Wariant alfa SARS-CoV-2 prawdopodobnie nie powoduje cięższego przebiegu choroby niż warianty wcześniejsze. Do niekorzystnych czynników rokowniczych u młodych dorosłych hospitalizowanych z powodu COVID-19 należą: otyłość i inne choroby współistniejące, nikotynizm w wywiadzie, wyższy odsetek zajęcia mięszu płucnego przez zmiany zapalne stwierdzany w obrazach tomografii komputerowej (TK), niższa saturacja krwi obwodowej tlenem (SpO_2), leukocytoza, neutrofilia, limfopenia, większa liczba niedojrzałych granulocytów, wyższy stosunek liczby neutrofilów do liczby limfocytów (NLR), wyższe stężenia: białka C-reaktywnego (CRP), prokalcytoniny (PCT), interleukiny-6 (IL-6), D-Dimeru, dehydrogenazy mleczanowej (LDH), wysokoczułej troponiny I (hs-TnI), izoenzymu sercowego kinazy kreatynowej (CK-MB), mioglobiny, N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), kreatyniny, mocznika i gamma-glutamyl-transferazy (GGT), niższy szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (EGFR) oraz niższe stężenia albuminy, wapnia i witaminy D3, a także prawdopodobnie spadek liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i poziomu hematokrytu oraz wzrost aktywności kinazy kreatynowej (CK). Z kolei u pacjentek ciężarnych do potencjalnych predyktorów ciężkiego przebiegu COVID-19 należą: występowanie chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, wyższy odsetek zajęcia

miąższu płucnego przez zmiany zapalne stwierdzany w obrazach TK, a także szereg nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, takich jak limfopenia, hipokalcemia, hipoproteinemia, niskie stężenie cholesterolu całkowitego oraz podwyższone stężenia CRP, PCT, IL-6, ferrytyny, LDH, hs-TnI i glukozy. Określenie niekorzystnych czynników rokowniczych w poszczególnych subpopulacjach pacjentów może ułatwić wczesną identyfikację pacjentów z wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19, pozwalając na zastosowanie właściwej strategii postępowania w tych przypadkach oraz poprawę rokowania chorych.